

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Thèse d'exercice

**Intérêt de Ki67 dans la prise en charge du cancer
du sein**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 18 septembre 2015

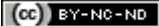
par

Elise DELUCHE-MOURICOUT

née le 25 novembre 1987 à Itabuna (Brésil)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU..... Présidente
M. le Professeur Gaetan Des GUETZ Juge
Mme le Docteur Suzette DELALOGÉ..... Juge
M. le Professeur Yves AUBARD Juge
M. le Professeur Jacques MONTEIL Juge
Mme le Docteur Véronique FERMEAUX Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Thèse d'exercice

**Intérêt de Ki67 dans la prise en charge du cancer
du sein**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 18 septembre 2015

par

Elise DELUCHE-MOURICOUT

née le 25 novembre 1987 à Itabuna (Brésil)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEUPrésidente
M. le Professeur Gaetan Des GUETZ Juge
Mme le Docteur Suzette DELALOGUE Juge
M le Professeur Yves AUBARD..... Juge
M. le Professeur Jacques MONTEIL Juge
Mme le Docteur Véronique FERMEAUX Juge

*A ceux
qui depuis mon enfance,
ont ensoleillé ma vie,
et qui sont partis trop tôt.*

UNIVERSITE de LIMOGES - FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATO- VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CAIRE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE

DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
	Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
	Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
	Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE
	Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
	Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE
	Responsable de service
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
	Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
	Responsable de service
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
	Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
	Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
	Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE
	Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
	Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE
	Responsable de service
MOUNAYER Charbel	Assesseur
	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
	Responsable de service

PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME
ROBERT Pierre-Yves	Asseur Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE
VERGNENEGRE Alain	Doyen Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service de l'UNITE ONCO-THORACIQUE et CUTANEE
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
----------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

PROFESSEURS ASSOCIES

DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
-------------------------	---

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités Emérite

REMERCIEMENTS

AU JURY

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Vous m'avez, dès ma deuxième année de médecine, révélé l'intérêt de l'oncologie et avez suscité mon admiration respectueuse. Mes années d'internat sous votre direction n'ont cessé, grâce à votre compétence, à votre passion pour ce métier, de me conforter dans ce choix.

Merci d'avoir encadré ces travaux avec une bienveillante fermeté. Vous demeurez pour moi un modèle que je m'efforcerai d'atteindre.

Monsieur le Professeur Gaetan DES GUETZ

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Nos premiers échanges me laissent entrevoir des projets de recherche auxquels j'adhère sans hésitation. Merci pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez à ce travail.

Madame le Docteur Suzette DELALOGÉ,

Tu me fais l'honneur d'avoir bien voulu juger ce travail.

J'ai eu la chance, et je peux dire le plaisir, de travailler dans ton service et de bénéficier de ton enseignement au Campus Gustave Roussy. Ces six mois sont passés trop vite !

Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir permis de « grandir » sous ta direction, de m'avoir tant appris et ouvert avec enthousiasme de nombreuses perspectives.

Monsieur le Docteur Yves AUBARD

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Je vous remercie pour les échanges stimulants que nous avons eus lors des RCP et de votre disponibilité.

Monsieur le Docteur Jacques MONTEIL

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez témoigné et pour m'avoir aidé à construire des projets communs.

Madame le Docteur Véronique FERMEAUX

Tu me fais l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je te remercie pour ces six mois de stage où tu m'as initiée à la beauté et à la rigueur de l'anatomopathologie dans le cancer du sein.

A MES CHEFS ET SENIORS

Monsieur le Professeur Fabrice ANDRE

Tu n'as pas pu, pour des obligations professionnelles, faire partie de ce jury de thèse. Je te remercie d'avoir pris sur ton temps pour me faire découvrir la génomique, les essais cliniques et pour m'avoir permis de mener des études sous ta direction. Ces six mois furent très enrichissants, j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble.

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous. Le semestre passé en radiothérapie m'a permis de compléter ma formation d'oncologue et je n'ai pas oublié les conseils que vous avez eu la gentillesse de me prodiguer.

Monsieur le Professeur Francois LABROUSSE

Vous m'avez fait partager votre passion pour l'étude des tumeurs cérébrales et avec vous j'ai découvert un univers qui m'était totalement étranger. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance, votre soutien et votre temps pour mener à bien mon master 2. Je me réjouis de travailler à nouveau au sein de votre équipe.

Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service. Vous m'avez fait apprécier cette belle spécialité qu'est l'hématologie et m'avez permis, sous votre bienveillant encadrement, d'élaborer des études, prémises d'une collaboration très positive.

Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU

Vous m'avez accueillie dans votre laboratoire et avez participé à ma formation scientifique. Je vous remercie pour votre enseignement, votre disponibilité et vos conseils tout au long de mon année de master 2. C'est avec plaisir que je travaillerai à nouveau dans votre équipe.

Monsieur le Professeur Fabrice LALLOUE et Madame le Docteur Karine DURAND

Je vous remercie de votre aide, de vos conseils, de votre amitié et de m'avoir prise sous votre aile pour mon master 2. Je suis heureuse de reprendre des recherches sous votre direction ... et très prochainement (!).

Toutes les équipes qui ont participé à ma formation :

A toute l'équipe d'Oncologie Médicale du CHU de Limoges et en particulier : les Docteurs Sabrina FALKOWSKI, Valérie LEBRUN-LY, Frédéric THUILLIER et Laurence VENAT. Travailler avec chacun d'entre vous est un grand plaisir. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

A mes anciens chefs de cliniques : les Docteurs Magalie VINCENT, Alexandre GIRAUD, Florent FAVARD et Elodie VANDEIX.

A Sophie LEOBON,

Patiente, amicale, compétente, tu es mon interlocutrice privilégiée ; tes conseils toujours pertinents m'ont aidée à mener à bien ce mémoire.

A l'équipe de Radiothérapie et en particulier le Docteur Nadira SAIDI.

A toute l'équipe d'Anatomopathologie du CHU de Limoges et en particulier les Docteurs Isabelle POMMEPUY et Laura MESTUROUX.

A toute l'équipe d'Hématologie du CHU de Limoges et en particulier les Docteurs Pascal TURLURE, Stéphane GIRAULT, Stéphane MOREAU, Amélie PENOT, Céline KENNEL.

A toute l'équipe de l'espace 7 du Campus de Gustave Roussy et en particulier : les Docteurs Monica ARNEDOS, Bianca CHEAIB, Mahmoud FEKIH, Amal GHOUADNI, Chafika MAZOUNI, Olivier MIR, Mahasti SAGHATCHIAN, Marc SPIELMANN, Sofia RIVERA et toutes les secrétaires.

A toute l'équipe EA 3842 et en particulier à Sandrine ROBERT.

A Barbara BESSETTE,

Merci pour ton aide, ta bonne humeur, ton amitié et ta présence depuis mes débuts dans le monde des sciences.

A mes co-internes

D'onco-radiothérapie et internes de l'internat de Limoges

Du Campus de Gustave Roussy et en particulier : Aurélien, Aurore, Gaëlle et Tiphaine.

A mes proches

Thomas, Jérémy, Claire, Marco, Marie

Merci pour votre présence, votre amitié, votre écoute, vos rires. Vous m'avez soutenue dans tout ce que j'ai entrepris. J'espère que nos chemins ne se sépareront pas

Mes co-externes et co-internes devenus des amis: Aurélie (A), Jérémy (A), Gladys, Julia, Fabien, Lionel, Aurélie (C), Safaë, Romain (P), Marie (M), Cécilia, Fred, Perrine et Amélie.

Mes condisciples rencontrés sur les bancs de Poitiers : Amazigh et Hafidha.

Mes amis d'enfance éparpillés en France : Blandine, Elsa, Pauline, Nicolas (T).

Mes amis parisiens : Jean-Claude, Georges, Marie-Ange, Martine, Marion, Nicolas (B).

La famille BONNAUD et Louise

Mon oncle, ma tante et mes cousins

Je suis très fière de vous avoir pour famille. Je ne saurais vous dire à quel point votre présence, votre amour compte pour moi et m'aide à m'épanouir chaque jour.

Ma marraine Jeanine,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, merci pour ta patience, tes conseils et ta présence. Sans toi je n'aurais pas pu être aussi heureuse.

Mon parrain Michel et Danielle,

Je suis très heureuse que vous fassiez partie de ma vie. Je sais que je peux avoir une confiance absolue dans votre soutien et votre amour.

Mes chats : Junior l'ancien et Léon le jeune, turbulents mais si adorables.

A mes parents,

Une seule phrase ne pourrait résumer tout l'amour que j'ai pour vous. Vous avez toujours été là pour moi, vous m'avez supportée dans tous les sens du terme. Je sais que toi, maman, tu me rêvais littéraire, passionnée de politique et même énarque et pourtant ... J'ai choisi le côté obscur de la science ! Promis, dans les trente prochaines années, je parlerai (peut-être ...) un peu moins de médecine !

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS	16
AVANT PROPOS	18
1. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	20
1.1. Indications des traitements adjuvants	20
1.2. Ki67, un indice de prolifération tumorale	21
1.2.1. Valeurs seuils ou « cut-offs » de Ki67	22
1.2.2. Impact de Ki67 en situation néo-adjuvante	24
1.2.2.1. Valeur prédictive de réponse thérapeutique de Ki67	25
1.2.2.2. Rôle pronostique de Ki67 en néo-adjuvant	30
1.2.3. Impact de Ki67 en situation adjuvante	35
1.2.3.1. Valeur prédictive à la chimiothérapie de Ki67	35
1.2.3.2. Rôle pronostique de Ki67	36
1.2.4. Relation entre Ki67 et les autres marqueurs	37
1.2.4.1. Score IHC4 : Ki67, RE, RP et HER2	37
1.2.4.2. PREDICT TOOL modifié	38
1.3. Invasion et potentiel métastatique : UPA/PAI-1	39
1.3.1. Valeur pronostique d'UPA /PAI-1	39
1.3.2. Valeur prédictive d'UPA/PAI-1	40
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	42
2.1. Recueil des données par une enquête rétrospective	42
2.2. Inclusion des patientes	42
2.3. Thérapie néo-adjuvante	42
2.4. Analyse histologique	43
2.5. Le suivi	44
2.6. Analyse statistique	44
3. RESULTATS	46
3.1. Valeur prédictive et pronostique de Ki67 en situation néo-adjuvante	46
3.1.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes	46
3.1.2. Traitements néo-adjuvants et efficacité	47
3.1.3. Ki67 est-il un facteur prédictif de la réponse histologique complète ?	51
3.1.3.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes et réponse anatomopathologique	51
3.1.3.2. Survie sans progression et survie globale	53
3.1.4. Ki67 est-il un facteur pronostique en situation néo-adjuvante ?	55
3.1.4.1. Ki67 avant la chimiothérapie est-il un facteur pronostique ?	55
3.1.4.2. Variation de Ki67 avant et après la chimiothérapie néo-adjuvante	56
3.1.5. Ki67 post-chimiothérapie néo-adjuvante est-il un facteur pronostique ?	60
3.2. Évaluation de l'impact de Ki67 en situation adjuvante	63
3.2.1. Concordance des valeurs de Ki67 entre biopsie et pièce opératoire	63
3.2.2. Impact de Ki67, seul ou en combinaison, dans les tumeurs de grade II	66
3.2.2.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes avec une tumeur de grade II	68
3.2.2.2. Traitements reçus par les patientes avec une tumeur de grade II	69
3.2.2.3. Facteurs décisionnels Ki67 et UPA-PAI-1 dans le cas de tumeurs de grade II	70
3.2.2.4. Survie sans progression et survie globale chez les patientes avec une tumeur de grade II	71
3.2.3. Impact de Ki67 chez les patientes avec atteinte ganglionnaire et traitées en adjuvant	73

3.2.3.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées en adjuvant et avec atteinte ganglionnaire	73
3.2.3.2. Survie sans progression et survie globale en adjuvant des patientes avec atteinte ganglionnaire.....	75
3.2.4. Impact de Ki67 en adjuvant chez les patientes avec 1 à 3 ganglions envahis ..	78
3.2.4.1. Caractéristiques des patientes avec 1 à 3 ganglions envahis.....	78
3.2.4.2. Traitements proposés lorsque 1 à 3 ganglions étaient envahis	79
3.2.4.3. Survie sans progression et survie globale en adjuvant chez les patientes avec 1 à 3 ganglions envahis.....	80
3.2.5. Une deuxième valeur seuil à 50% pour Ki67, chez les patientes traitées en adjuvant.....	84
3.2.5.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées en adjuvant avec un Ki67 ≥ 50%.....	84
3.2.5.2. Traitements reçus lorsque Ki67 est > 50%.....	85
3.2.5.3. Survie sans progression et survie globale des patientes avec un Ki67 ≥ 50%	85
3.2.6. Ki67 et récurrences des cancers du sein	88
3.2.6.1. Caractéristiques clinico-pathologiques initiales des patientes ayant récidivé	88
3.2.6.2. Traitements reçus initialement par les patientes ayant récidivé	88
3.2.6.3. Survie sans progression et survie globale des patientes ayant présenté une récurrence	89
3.2.6.4. Paramètres immunohistochimiques sur la tumeur primitive et les métastases	89
4. DISCUSSION	92
4.1. Les difficultés d'interprétation de Ki67.....	92
4.1.1. Les limites techniques.....	92
4.1.2. Concordance biopsie/pièce opératoire	93
4.1.2.1. Hétérogénéité tumorale.....	93
4.1.2.2. Variabilité inter-laboratoire et/ou intra-laboratoire.....	96
4.2. Impact de Ki67 dans la prise en charge du cancer du sein	96
4.2.1. Impact de Ki67 en cas d'envahissement ganglionnaire	97
4.2.2. Ki67, UPA/PAI-1 et tumeurs de grade II.....	100
4.3. Les perspectives.....	102
4.3.1. Analyse par l'image.....	102
4.3.2. Ki67 et les signatures moléculaires	103
4.3.2.1. Oncotype DX®.....	104
4.3.2.2. PAM 50®	106
CONCLUSION	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	109
TABLE DES ANNEXES.....	127
TABLE DES FIGURES.....	135
TABLE DES TABLEAUX	137
SERMENT D'HIPPOCRATE	138

LISTE DES ABREVIATIONS

AI	Anti-aromatase
AOL	Adjuvant ! Online
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCIRG	Breast Cancer International Research Group
BIG	Breast International Group
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
Cdk	Cycline dépendante des kinases
CISH	Chromogenic in situ hybridization
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CMF	Cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile
CNA	Chimiothérapie néo-adjuvante
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAC	5-Fluoro-Uracile, doxorubicine et cyclophosphamide
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5-Fluoro-Uracile, épirubicine et cyclophosphamide
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HNA	Hormonothérapie Néo Adjuvante
HR	Hazard ratio
IBCSG	International Breast Cancer Study Group
ICC	Coefficient de corrélation intra-classe
IHC4	Immunohistochemical 4 + clinical score
IM	Indice mitotique
IMC	Indice de masse corporelle
IMPACT	Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen
INCA	Institut National du Cancer
κ	Coefficient kappa
N+	Atteinte ganglionnaire
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPI	Index Pronostique de Nottingham
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1 ou inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
pCR	Réponse complète histologique
PEPI	Index préopératoire endocrinien pronostique
pNo (i+)	Nano-métastase

pN1	Macro-métastase
pN1 (mi)	Micro-métastase
RCB	Poids de la maladie ou residual cancer burden
RE	Récepteur à l'estrogène
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
RH	Récepteurs hormonaux
RP	Récepteur à la progestérone
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SFSPM	Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire
SR	Score de récidence
TAC	Docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide
TXT	Docétaxel
UPA	Activateur du plasminogène de type urokinase

AVANT PROPOS

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique. En effet, il est chez la femme le premier cancer, au niveau mondial, en termes d'incidence et de mortalité, toutes pathologies cancéreuses confondues (Ferlay et al. 2010). En France, entre 1998 et 2005, les taux d'incidence pour le cancer du sein, standardisés à la population mondiale, sont passés de 56,8 à 99,7 cas pour 100 000 femmes (Données INCA 2013). Avec 48 763 nouveaux cas, le cancer du sein demeure le plus fréquent devant le cancer colorectal (18926 cas) et le cancer du poumon (11284 cas). Le nombre de décès (11 886 décès) le place chez la femme, en deuxième position des décès toutes causes confondues et au premier rang des décès tous cancers confondus devant le cancer du poumon (8 623 décès) et le cancer colorectal (8 447 décès).

Cependant, grâce au progrès du dépistage et des traitements, le taux de mortalité du cancer du sein, stable entre 1984 et 1998, a baissé de manière régulière sur les 17 dernières années passant de 19,8 à 17,2 pour 100 000 femmes, soit une baisse de 13%. Avec une survie à 5 ans de 83,1%, la France se place au 4^{ème} rang européen (Données INCA 2013). Les données épidémiologiques récentes montrent une augmentation de la proportion de cancers du sein de bon pronostic, conséquence du dépistage, du diagnostic précoce et d'une mise en œuvre plus rapide des traitements. L'objectif actuel n'est donc plus seulement de prévenir la récurrence, mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patientes, ce qui impose de rechercher un minimum de toxicité.

Les traitements adjuvants ont toujours été proposés aux patientes dites « à risque », c'est-à-dire avec une probabilité élevée de récurrence après traitement locorégional. Le seul déterminant essentiel du risque a longtemps été l'envahissement ganglionnaire.

Cependant, le cancer du sein s'est révélé être une pathologie hétérogène. De nombreuses classifications, clinique, histopathologique ou moléculaire, ont alors vu le jour afin de définir des sous-groupes de cancer et d'adapter au mieux les thérapies.

C'est dans ce contexte qu'ont été mis au point des tests immunohistochimiques ou par hybridation in situ - récepteurs hormonaux, expression de HER2 - qui s'imposent encore face au développement des signatures moléculaires.

Un des marqueurs immunohistochimiques, l'indice Ki67, un marqueur de la prolifération cellulaire, fait l'objet depuis de nombreuses années de controverses. Bien qu'intégré dans la classification moléculaire de Saint Gallen pour distinguer les sous-types Luminal A et B (Goldhirsch et al. 2013), Ki67 a du mal à s'imposer dans la pratique courante selon une standardisation universellement admise.

Si ses détracteurs soulignent le manque de reproductibilité dans son évaluation et l'absence d'une valeur seuil optimale, à l'inverse, ses partisans mettent en avant ses rôles pronostique et prédictif. L'émergence des signatures moléculaires tels Oncotype DX® ou PAM50® ont par ailleurs réactivé l'intérêt pour Ki67, qui est facilement utilisable, peu onéreux et accessible à tout laboratoire d'anatomopathologie.

L'objectif principal de ce travail est de montrer, par une étude rétrospective sur des patientes suivies pour un cancer du sein au CHU de Limoges et à la clinique CHE-NIEUX (Limoges), quelle est la place de Ki67 en pratique clinique et quelles sont les perspectives de son utilisation.

1. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Indications des traitements adjuvants

En cette ère d'*evidence-based medicine*, il a pu être constaté des changements rapides de pratique clinique. La multiplication des armes thérapeutiques contre le cancer du sein conduit à se poser la question de la stratégie thérapeutique afin d'obtenir une rémission de plus en plus longue avec une toxicité minimale.

En 2005, la chimiothérapie adjuvante était retenue lorsque le risque de décès en rapport avec l'évolution du cancer dans les 10 ans était $\geq 10\%$ (Namer et al. 2005). Le risque de mortalité était alors calculé en utilisant Adjuvant ! Online (Annexe 1). Cette recommandation ne tenait pas compte des facteurs biologiques prédictifs de réponse aux traitements.

En 2007, les experts les ont intégrés afin de choisir le traitement adjuvant le plus adapté à la pathologie. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante était alors préconisée si elle permettait une amélioration de la survie sans rechute à 10 ans d'au moins 5% (Namer et al. 2007). La réduction du risque de rechute était cependant toujours calculée sur la base d'Adjuvant ! Online. Ce dernier a été abandonné en 2011, car jugé non adapté à la situation réelle et ne tenant pas compte de particularités tumorales, notamment du statut HER2.

Depuis 2011, les indications de chimiothérapies dépendent non seulement du pronostic de la tumeur mais aussi de sa sensibilité au traitement et des sous-types tumoraux (Namer et al. 2012).

Ainsi, pour les tumeurs triple négatives (RH-, HER2-) et les tumeurs avec surexpression d'HER2 (HER2+), la chimiothérapie adjuvante est indiquée si la tumeur mesure plus de 5 mm ou s'il existe une atteinte ganglionnaire axillaire. Pour les tumeurs HER2+, l'hormonothérapie adjuvante est indiquée si la tumeur mesure plus de 5 mm et exprime les récepteurs hormonaux.

Pour les tumeurs hormono-sensibles (RH+) et HER2-, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie si la tumeur de grade I mesure moins de 10 mm et ne présente ni embolie vasculaire ni atteinte ganglionnaire. En revanche, la chimiothérapie est indiquée s'il existe une atteinte ganglionnaire axillaire, ou en l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire si la tumeur mesure plus de 20 mm ou si la tumeur de grade III mesure plus de 10 mm.

C'est pour les patientes qui ne tirent pas nécessairement bénéfice de la chimiothérapie mais qui en subissent les effets toxiques, qu'il semble primordial d'identifier des facteurs

prédictifs d'efficacité du traitement. C'est dans ces cas difficiles que certains outils décisionnels comme Ki67, UPA/PA1 et les signatures moléculaires ont été développés. Dans la suite de notre propos nous développerons les points forts de ces facteurs et leur utilisation dans une prise de décision.

1.2. Ki67, un indice de prolifération tumorale

La prolifération tumorale est une information indispensable pour évaluer l'agressivité et la chimiosensibilité des cancers du sein (Daidone and Silvestrini 2001). Ainsi, les tumeurs RH- et HER2- et les tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2 (HER2+) sont habituellement des tumeurs très prolifératives, de mauvais pronostic, mais à chimiosensibilité élevée (Van Diest et al. 2004). Les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (RH+) sont, pour leur part, plus hétérogènes aussi bien en terme de pronostic qu'en terme de sensibilité à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie (Habashy et al. 2012).

L'index mitotique (IM) et Ki67 sont les indices les plus communément utilisés pour mesurer la prolifération tumorale. IM est par ailleurs le principal déterminant du grade histologique dans le système Nottingham (Elston and Ellis 1991).

Depuis son identification dans les années 1980, Ki67 a fait l'objet d'une attention constamment renouvelée et peu de marqueurs ont connu une telle célébrité en histopathologie. La protéine nucléaire Ki67 (395kDa), codée par le gène *MKi67*, intervient dans la transcription des ARN ribosomiques. Elle est synthétisée, dans le cycle cellulaire, pendant les phases de croissance, de synthèse et de division (G1, S, G2 et M) et non exprimée en phase quiescente (G0). La différence de concentration au cours du cycle cellulaire n'est pas due à l'accumulation de la protéine non dégradée, mais reflète la synthèse de *nov*o.

Dans le tissu mammaire normal ou dans l'épithélium normal adjacent aux fibroadénomes, Ki67 est exprimé à un niveau très bas (3% des cellules) (De Lima et al. 2003). Une des caractéristiques les plus intéressantes du tissu normal est l'absence d'expression de Ki67 dans les populations RE+ (seules les cellules RE- sont prolifératives).

L'index Ki67 est évalué sur des coupes paraffines avec l'anticorps MIB-1. Le score Ki67 est défini, en immunohistochimie, par le pourcentage de marquage nucléaire de 1000 cellules tumorales soit 100 cellules/10 grands champs (Figure 1) (Dowsett et al. 2011).

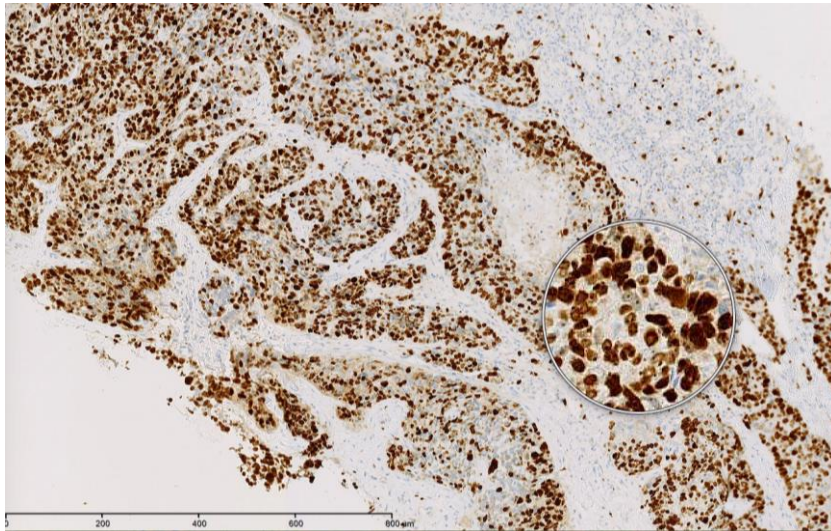


Figure 1 Immunohistochimie sur coupe de cancer du sein.
 Marquage de l'activité proliférative par l'anticorps MIB-1 dirigé contre la protéine Ki67. Dans la loupe : marquage nucléaire à fort grossissement (échantillon, Laboratoire d'Anatomopathologie, CHU Limoges).

1.2.1. Valeurs seuils ou « cut-offs » de Ki67

Le score Ki67 varie de 0% à 100%. Bien qu'il soit possible d'intégrer le marqueur Ki67 dans un algorithme pronostique comme en témoigne le score IHC4 (Barton et al. 2012), des valeurs seuils ont été définies pour préciser les groupes à risque. Cependant, les seuils de Ki67 sont très variables entre les différentes études, allant de 3,5 à 34% (Colozza et al. 2005; de Azambuja et al. 2007).

En 2009, Cheang et al. (Cheang et al. 2009) ont étudié, dans une cohorte de 357 patients, les facteurs RE, RP, HER2 et Ki67, afin de séparer les sous-types tumoraux luminaux A et B d'une manière similaire à celle déterminée par le profil d'expression de 50 gènes (PAM 50). Ki67 a été défini comme positif par une valeur seuil de 13,25% afin de discriminer les tumeurs lumineuses A à faible prolifération des tumeurs lumineuses B à forte prolifération. Les cancers du sein lumineux B avec un $Ki67 \geq 13,25\%$ présentaient un mauvais pronostic, tant en récurrence qu'en mortalité, contrairement aux tumeurs lumineuses A avec un $Ki67 < 13,25\%$. La survie à 10 ans des patientes avec une tumeur de type luminal B était de 79% alors que la survie atteignait 92% dans le cas d'une tumeur de type luminal A ($p < 0,001$).

A la suite de cette étude, la conférence de consensus de St Gallen a retenu la valeur seuil de 14% pour distinguer les tumeurs lumineuses A et B et décider d'une thérapie adjuvante (Goldhirsch et al. 2011). Les tumeurs de type luminal A doivent ainsi préférentiellement

recevoir une hormonothérapie adjuvante et les tumeurs de type luminal B une chimiothérapie et une hormonothérapie adjuvante.

Cependant, en l'absence de données issues de phase III pour valider l'utilisation de Ki67 et de standardisation dans l'évaluation de Ki67, la définition du seuil de Ki67 reste très discutée. En 2013, la majorité des experts de la conférence de St Gallen, compte tenu des variations inter-laboratoires, a proposé la valeur seuil de 20% (Ki67 positif ou élevé si $\geq 20\%$), tout en acceptant les spécificités locales qui choisiraient une valeur seuil moins élevée pour définir un Ki67 « positif » (Tableau 1) (Goldhirsch et al. 2013).

Tableau 1 Classification moléculaire selon St Gallen 2013 (Goldhirsch et al. 2013)

Luminal A	RE et RP positifs HER2 négatif Ki67 faible < 20% Risque de récurrence faible selon les tests génomiques
Luminal B HER2 négatif	RE positif HER2 négatif et au moins une donnée suivante : Ki67 élevé ($\geq 20\%$), RP négatif, Risque de récurrence élevé selon les tests génomiques
Luminal B HER2 positif	RE positif HER2 positif ou amplifié Toute valeur de Ki67 Tout statut RP
HER2 positif	RE et RP négatifs HER2 positif ou amplifié
Triple négatif	RE et RP négatifs HER2 négatif

En 2015, pour une majorité du groupe d'experts, les marqueurs génomiques ne sont pas nécessaires pour la distinction entre tumeurs lumineuses A et lumineuses B (Coates et al. 2015). Seul un quart des experts a estimé que la détermination histologique du sous-type pourrait être remplacée par des scores de risque issus de tests génomiques.

Alors qu'une majorité d'experts accepte des « cut-offs » de Ki-67 allant de 20% à 29% pour distinguer tumeurs lumineuses A et lumineuses B, environ un cinquième des experts estime que Ki-67 ne devrait pas être utilisé pour cette distinction.

Par ailleurs, pour pallier les limites de l'analyse de Ki67, l'utilisation de 2 valeurs seuils définies par l'étude de Jalava et al. (15 et 30%) pourrait être une alternative permettant un meilleur reflet de la biologie tumorale (Jalava et al. 2006). En effet, les experts de St Gallen avaient un temps retenu 2 cut-offs afin de distinguer les tumeurs selon un Ki67 faible (< 15%); intermédiaire (16% - 30%) ou élevé (> 30%)(Goldhirsch et al. 2009). La définition de ces seuils permettait de distinguer les patientes RE+, HER2- qui devraient bénéficier

d'une chimiothérapie (Ki67 > 30%) ou d'une hormonothérapie (Ki67 < 15%). Ki67 était retrouvé comme facteur pronostique indépendant en analyse multivariée. Par la suite le rôle pronostique de Ki67 en situation adjuvante en retenant 2 cut-offs a été montré, quels que soient les seuils utilisés (Nishimura et al. 2010; Aleskandarany et al. 2012; Niikura et al. 2014).

En considérant deux valeurs seuils (14 et 50%), nous avons mis en évidence, dans une étude préliminaire, portant sur 512 patientes non métastatiques au diagnostic initial et recevant une thérapie adjuvante, que les tumeurs avec un Ki67 \geq 50% présentent des caractères d'agressivité tels qu'un phénotype triple négatif, l'absence de récepteurs hormonaux, un grade tumoral SBR III, un envahissement ganglionnaire initial et une taille tumorale > 5 cm (Deluche et al. 2014).

1.2.2. Impact de Ki67 en situation néo-adjuvante

La situation néo-adjuvante est idéale pour évaluer les biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. Si le traitement néo-adjuvant aboutit à une chirurgie conservatrice, un des éléments clés est l'obtention d'une réponse complète histologique (pCR). Comme l'ont récemment confirmé Cortazar et al. dans une méta-analyse, la pCR a une valeur pronostique (Cortazar et al. 2014). En effet, la pCR est associée à une amélioration de la survie sans progression (SSP) (HR = 0,48 ; p < 0,001) et de la survie globale (SG) (HR = 0,36 ; p < 0,001). L'association entre pCR et SSP est plus forte dans les sous-groupes RH-, HER2+ et triple négatif.

L'obtention d'une réponse complète a été ces dernières années mise en avant comme le critère d'évaluation principal dans la plupart des essais de thérapies néo-adjuvantes (Kaufmann et al. 2006). Récemment la « Food and Drug Administration » (FDA) a publié un projet considérant la pCR comme marqueur principal afin de permettre une autorisation plus rapide de mise sur le marché des médicaments, sous réserve d'une démonstration ultérieure de l'amélioration de la SSP ou de la SG (Prowell and Pazdur 2012).

Cependant, Cortazar et al. contestent la validité de la pCR comme seul marqueur (Cortazar et al. 2014). En effet, malgré des preuves solides de la valeur prédictive et pronostique d'une pCR, les définitions de la pCR varient selon les essais cliniques et il n'y a pas de consensus sur la définition de la pCR (inclusion des intracanalaires, statut ganglionnaire). De plus, la valeur pronostique de la pCR est variable selon les sous-types moléculaires (von Minckwitz et al. 2012). La pCR a été associée à une amélioration de la SSP dans les

tumeurs lumineuses B HER2-, HER2+ et triple négatives, ce qui n'a pas été observé dans les tumeurs de type luminal A et luminal B HER2+. Par ailleurs, la pCR dans les tumeurs HER2+ et triple négatives est associée à une excellente SG (von Minckwitz et al. 2012). Cortazar et al. recommandent de considérer la pCR comme un marqueur intermédiaire de la SSP et la SG, dans l'attente d'études spécifiques de chaque sous-type tumoral et de la détermination de nouveaux marqueurs (Cortazar et al. 2014).

A ce jour, la recherche porte sur la mise en évidence de marqueurs prédictifs et pronostiques afin d'identifier les patientes avec un faible risque de rechute, qui pourraient ne pas recevoir de traitement supplémentaire, et les patientes avec un risque plus élevé de rechute, qui pourraient bénéficier d'autres traitements ou être incluses dans les études sur de nouveaux médicaments.

1.2.2.1. Valeur prédictive de réponse thérapeutique de Ki67

Les récepteurs hormonaux et le statut HER2 sont bien établis comme marqueurs prédictifs de réponse aux traitements. Il a été montré que les tumeurs RH -, sont plus sensibles à une chimiothérapie néo-adjuvante, avec un taux plus élevé de pCR que les tumeurs RH+ (Colleoni et al. 2004; Ring et al. 2004).

De nombreux auteurs ont évalué Ki67 comme marqueur prédictif d'efficacité de la chimiothérapie en situation néo-adjuvante, via la réponse clinique et/ou pathologique (Tableau 2). Les cut-offs dans les études varient de 1 à 40% et deux cut-offs ont parfois été utilisés. L'analyse multivariée a majoritairement montré qu'un Ki67 élevé en prétraitement était associé à la fois à une réponse clinique et à une pCR. Cependant certaines études n'ont pas mis en évidence Ki67 comme facteur prédictif indépendant (Jones et al. 2009; Ingolf et al. 2014). L'étude de Petit et al. montre paradoxalement un rôle de Ki67 comme facteur prédictif de réponse clinique mais pas comme facteur prédictif de la pCR (Petit et al. 2004). Les divergences constatées entre les études sont liées d'une part à une hétérogénéité des patientes et des chimiothérapies administrées et d'autre part à des biomarqueurs et des critères de sélection différents.

Tableau 2 Valeur prédictive de Ki67 en situation néo-adjuvante

	Nombre de patients	Cut-off de Ki67	Objectif principal	Conclusion
(Penault-Llorca et al. 2008)	710	1%	Réponse clinique, pCR	Réponse clinique : $p = 0,013$ pCR : $p = 0,02$ Analyse univariée
(Jones et al. 2010)	175	Pas de cut-off	Réponse clinique, pCR	Réponse clinique : $p > 0,005$ pCR : $p = 0,04$ Analyse multivariée : pCR : $p > 0,05$
(Bottini et al. 2001)	157	10% et 30%	Réponse clinique, pCR	Réponse clinique : $p > 0,005$ pCR : $p > 0,05$
(MacGrogan et al. 1996)	127	40%	Réponse clinique, pCR	Analyse univariée : $p = 0,009$ Analyse multivariée : HR : 4,1 (IC _{95%} : 1,4 - 11,5), $p = 0,007$
(Sueta et al. 2014)	121	35%	pCR	Analyse univariée : $p = 0,001$ Analyse multivariée : HR : 3,62 (IC _{95%} : 1,21 - 10,8) Analyse univariée:
(Petit et al. 2004)	99	40%	Réponse clinique, pCR	Réponse clinique : $p = 0,002$ pCR : $p = 0,010$ Analyse multivariée : Réponse clinique : $p = 0,003$ pCR : $p > 0,005$
(Ingolf et al. 2014)	77	Pas de cut-off	pCR	$p > 0,005$
(Fasching et al. 2011)	552	13%	pCR	Analyse univariée : $p < 0,00001$ Analyse multivariée : HR 3,5 ; IC _{95%} : 1,4 - 10,1
(Bozzetti et al. 2006)	81	20%	Réponses clinique et radiologique	Analyse univariée : $p = 0,033$ Analyse multivariée : HR = 3,08 ; IC _{95%} = 1,1 - 8,5, $p = 0,03$
(Faneyte et al. 2003)	97	20%	Réponse clinique, pCR	Réponse clinique : $p = 0,03$ pCR : $p = 0,02$
(Colleoni et al. 2010)	485	20%	pCR	Analyse univariée : $p < 0,0001$ Analyse multivariée : HR : 1,15, IC _{95%} : 1,03 - 1,15, $p = 0,013$
(Denkert et al. 2013)	1166	15% et 35%	pCR	$p < 0,005$
(Sánchez-Muñoz et al. 2013)	127	20%	pCR	Analyse univariée : $p < 0,001$ Analyse multivariée : HR : 0,24, IC _{95%} : 0,07 - 0,7 ; $p = 0,019$
(Horimoto et al. 2014)	114	35%	pCR	$p < 0,01$
(Minckwitz et al. 2008)	196	15% et 35%	pCR	Analyse multivariée : HR (Ki67 faible vs intermédiaire/élevé) : 0,43 (0,11 - 1,61 ; $p = 0,208$)

Denkert et al. ont mené une étude très importante en terme d'effectifs. Ils ont analysé rétrospectivement la population incluse dans l'étude randomisée GeparTrio, soit 1166 biopsies (Denkert et al. 2013). Les patientes avec une tumeur du sein localement avancée avaient reçu 2 cycles préliminaires de TAC (docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide), puis, en fonction de la réponse clinique et échographique, les patientes étaient randomisées (figure 2) :

- Pour les patientes non-répondeuses : 4 cycles de vinorelbine - capécitabine (301 patientes) ou 4 TAC (321 patientes)
- Pour les patientes répondeuses : 4 TAC (total de 6 cycles, 704 patientes) ou 6 TAC (au total 8 cycles, 686 patientes).

Les patientes étaient ensuite opérées et une évaluation de la réponse histologique était réalisée sur la pièce opératoire.

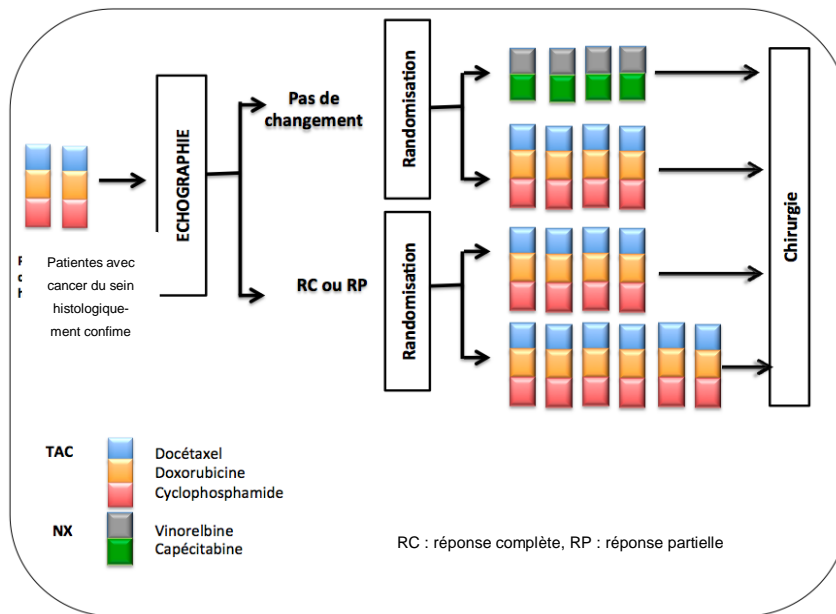


Figure 2 Schéma de l'étude GeparTrio

La variation de Ki67 avant et après chimiothérapie a été évaluée et trois groupes ont été définis par un indice faible ($\leq 15\%$), intermédiaire ($15\% - 35\%$) et élevé ($> 35\%$) (Denkert et al. 2013). Les trois groupes avaient respectivement un taux de pCR de 4,2%, 12,8% et 29,0% ($p < 0,0005$).

Ainsi, il a été montré qu'un Ki67 élevé en pré-chimiothérapie est corrélé à la pCR. Ce résultat est particulièrement marqué dans les populations RH-.

Ki67 est aussi significativement lié au pronostic (en analyses uni et multivariée) dans la cohorte complète et les tumeurs RH+, mais pas dans les tumeurs triple négatives.

Dans le cas d'une hormonothérapie néo-adjuvante (HNA), Ki67 a été étudié en tant que marqueur de l'efficacité thérapeutique. Von Minckwitz et al., dans une étude randomisée de 250 patientes (Minckwitz et al. 2008), ont évalué la valeur prédictive des marqueurs biologiques pour une réponse clinique et pathologique après un traitement pré-opératoire par doxorubicine et docétaxel, avec ou sans tamoxifène. Dans cette étude, les cut-offs de Ki67

sont 15 et 35%. Les tumeurs à Ki67 faible répondent mieux à la chimiothérapie associée au tamoxifène, à la différence des patientes avec un Ki67 élevé. Ces résultats sont confirmés par d'autres études qui retrouvent une plus grande efficacité de l'hormonothérapie néo-adjuvante chez les femmes ménopausées, RH+ et Ki67 faible (Endo et al. 2011; Toi et al. 2011).

En revanche, Iwata a publié un essai randomisé comparant gosérelina + tamoxifène *versus* gosérelina + anastrozole (n = 197) chez des patientes pré-ménopausées (Iwata et al. 2013). Les patientes ayant un Ki67 $\geq 20\%$ sont particulièrement sensibles à l'anastrozole (73% de réponse contre 52% pour les tumeurs ayant un Ki67 $< 20\%$). Chez les patientes traitées par tamoxifène, les tumeurs avec Ki67 $\geq 20\%$ ont un taux de réponse de 45% alors que celles avec Ki67 $< 20\%$ ont un taux de 29%. Pour expliquer la différence avec les études précédentes, les auteurs émettent l'hypothèse que les principales voies de stimulation de prolifération (et l'efficacité de l'hormonothérapie) pourraient différer selon le statut ménauposal.

La décroissance de Ki67 peut aussi être considérée comme marqueur prédictif de l'hormonothérapie néo-adjuvante (Dowsett et al. 2011). Cette hypothèse a été confirmée par deux essais cliniques, l'étude IMPACT comparant l'anastrozole vs tamoxifène vs l'anastrozole et tamoxifène et l'étude P024 comparant létrozole vs tamoxifène.

Dans l'essai IMPACT, 330 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ ont été incluses et Ki67 a été choisi comme critère de jugement principal (Dowsett et al. 2007). Après 2 semaines de traitement hormonal, la décroissance de Ki67 était significativement plus grande dans le bras anastrozole que dans le bras tamoxifène ($p = 0,004$) mais était similaire entre les bras tamoxifène seul ou en combinaison. Des variations rapides de Ki67 lors d'un traitement néo-adjuvant hormonal peuvent être prédictives de la réponse à long terme (Mitch Dowsett et al. 2005).

Dans l'étude P024, après 4 mois de traitement endocrinien néo-adjuvant avec létrozole ou tamoxifène, le statut Ki67, la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le statut RE sont indépendamment associés à la SSP et à la SG (Ellis et al. 2008). Ainsi la réduction de Ki67 peut être considérée comme un marqueur prédictif de la réponse à l'HNA.

La combinaison de ces facteurs en un index préopératoire endocrinien pronostique (PEPI), a été validée comme facteur prédictif de la réponse à long terme (Annexe 2). PEPI a été développé grâce à l'analyse rétrospective de l'étude P024, et a ensuite été validé dans l'essai IMPACT. Comme cela est démontré après HNA par Ellis et al., un score PEPI de 0 regroupe des patientes à risque extrêmement faible de récidive. Ce groupe pourrait alors être

exempté de chimiothérapie adjuvante. Les auteurs suggèrent que des scores élevés de PEPI identifient les patientes qui devraient recevoir une chimiothérapie, étant donné que leurs tumeurs sont relativement résistantes au traitement hormonal (Ellis et al. 2008).

Sur la base de ces résultats, des études portant notamment sur les inhibiteurs de Cdk4-6, ont établi la variation de Ki67 comme critère d'évaluation principal (Dowsett et al. 2001; Robertson et al. 2001; Guix et al. 2008). Ainsi, l'étude OPPORTUNE a comparé, en situation préopératoire, l'efficacité d'anastrozole (n = 26) à anastrozole + pictilisib (n = 49) sur une durée de 2 semaines liée à la diminution à J15 de Ki67 (Schmid et al. 2014). La réduction du niveau de Ki67 (moyenne géométrique) passe de - 66% à - 83,8% (p = 0,004). Le bénéfice se retrouve chez les patientes atteintes de tumeurs luminales B, définies par la signature PAM50.

En situation néo-adjuvante, il ressort qu'un Ki67 élevé est prédictif de la pCR et donc d'une bonne réponse à la chimiothérapie (LOE II-B), même si certaines études en analyse multivariée n'établissent pas Ki67 comme facteur prédictif indépendant de la pCR. Il n'est pas possible de définir un lien entre protocole de chimiothérapie et Ki67, étant donné l'hétérogénéité des protocoles (Yerushalmi et al. 2010).

Dans le cas d'un traitement néo-adjuvant par hormonothérapie, la décroissance de Ki67 pourrait être utilisée comme critère de jugement principal pour prédire la réponse aux traitements.

Le rôle pronostique de Ki67 dans le cas d'une HNA fait l'objet de débat et serait fonction du statut ménopausal de la patiente. Parallèlement, l'utilisation d'un score PEPI permettrait de sélectionner les patientes qui devraient être traitées par chimiothérapie après HNA.

La détermination de Ki67 serait donc intéressante pour identifier les patientes à inclure dans une stratégie adjuvante et pour lesquelles cette thérapie serait des plus bénéfiques.

Selon les recommandations de Saint Paul de Vence (Gligorov and Namer 2009), les paramètres biologiques de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante sont :

- **Statut RE- (grade A)**
- **Statut HER2+ (grade A)**
- **Tumeurs triple négatives (grade A)**
- **Prolifération élevée : Ki67 élevé (grade B)**
- **Grade SBR III (grade B)**

Les paramètres biologiques prédictifs de réponse à une HNA sont :

- **Tumeurs RH+ (grade A)**
- **Niveau élevé d'expression des RH (grade C)**
- **Statut HER2 (grade B)**

1.2.2.2. Rôle pronostique de Ki67 en néo-adjuvant

1.2.2.2.1. Ki67 au diagnostic (ou prétraitement)

Il est admis que la valeur de Ki67 au diagnostic n'est pas un facteur pronostique indépendant pour la SSP et la SG (Tableau 3). Deux études de grands effectifs, l'étude de Penault-Lorca (Penault-Llorca et al. 2008) et de Bonnefoi (Bonnefoi et al. 2003), montrent l'absence de rôle pronostique de Ki67 mais aussi de l'index mitotique, de COX2 et de la cycline D1 avant le traitement néo-adjuvant pour la SSP et la SG.

Néanmoins, certaines études récentes ont retrouvé un rôle pronostique de Ki67. Fasching et al., dans une étude rétrospective de 550 patientes ont montré que le Ki67 est un facteur pronostique indépendant pour la SSP (HR : 3,2; IC_{95%} : 1,8 - 5,9) et la SG (HR : 8,1; IC_{95%} : 3,3 - 20,4) quand le cut-off est de 13% (Fasching et al. 2011). Les auteurs mettent en avant la maîtrise des procédures de fixation, de coloration et la méthode d'analyse en immunohistochimie qui contribueraient à une plus grande précision.

Parallèlement, Horimoto et al. (Horimoto et al. 2014) retrouvent chez 110 patientes, Ki67 (avec un cut-off de 35%) comme facteur pronostique indépendant de la SSP et la SG uniquement dans le groupe des patientes atteintes d'une tumeur de type luminal B HER2- ($p < 0,01$) avec un taux de pCR de 10%. Dans une autre étude, Miglietta et al. retrouvent uniquement une relation entre valeurs de Ki67 et la SSP mais pas avec la SG (Miglietta et al. 2013).

Tableau 3 Valeur pronostique de Ki67 au diagnostic, en situation néo-adjuvante

	Nombre de patients	Cut-off de Ki67	Conclusion
(Jones et al. 2009)	103	Pas de cut-off	p > 0,05
(Penault-Llorca et al. 2008)	710	1%	p > 0,05
(Bottini et al. 2001)	157	10% et 30%	p > 0,05
(Fasching et al. 2011)	552	13%	Analyse multivariée : Ki67 > 13% SG (HR 8,1; IC _{95%} : 3,3 - 20,4) SSP (HR 3,2; IC _{95%} : 1,8 - 5,9)
(Horimoto et al. 2014)	114	35%	SSP : p = 0,78 SG : p = 0,4
(Bonnefoi et al. 2003)	448		p > 0,05
(Miglietta et al. 2013)	110	15%	Analyse multivariée : Ki67 > 15% SSP : HR : 2,9 ; IC _{95%} : 1,0 - 8,5 ; p = 0,04 SG : HR : 1,9 ; IC _{95%} : 0,5 - 6,7 ; p = 0,3
(Lee et al. 2007)	61	Pas de cut-off	SSP : p = 0,375 SG : p = 0,812
(Tinari et al. 2006)	77	Pas de cut-off	p > 0,05
(Takada et al. 2004)	72	14%	p > 0,05
(Matsubara et al. 2013)	385	10%	Analyse multivariée : Ki67 > 10% SSP : HR : 1,92 ; IC _{95%} : 0,99 - 3,36; p = 0,052
(Tanei et al. 2011)	102	16,9%	p > 0,05
(Yoshioka et al. 2015)	64	14%	p > 0,05

1.2.2.2.2. Ki67 en post-traitement

En post-traitement, des études récentes (tableau 4) montrent qu'un Ki67 élevé après la chimiothérapie est corrélé à une SSP et à une SG faibles. Von Minckwitz et al. ont étudié de manière rétrospective une partie de la population incluse dans l'étude GeparTrio, soit un millier de patientes (von Minckwitz et al. 2013). Les patientes avec des niveaux élevés de Ki67 en post-traitement ont montré un risque plus élevé de rechute de la maladie (p < 0,0001) et de décès (p < 0,0001) en comparaison avec les patientes avec des niveaux de Ki67 faible ou intermédiaire (figure 3).

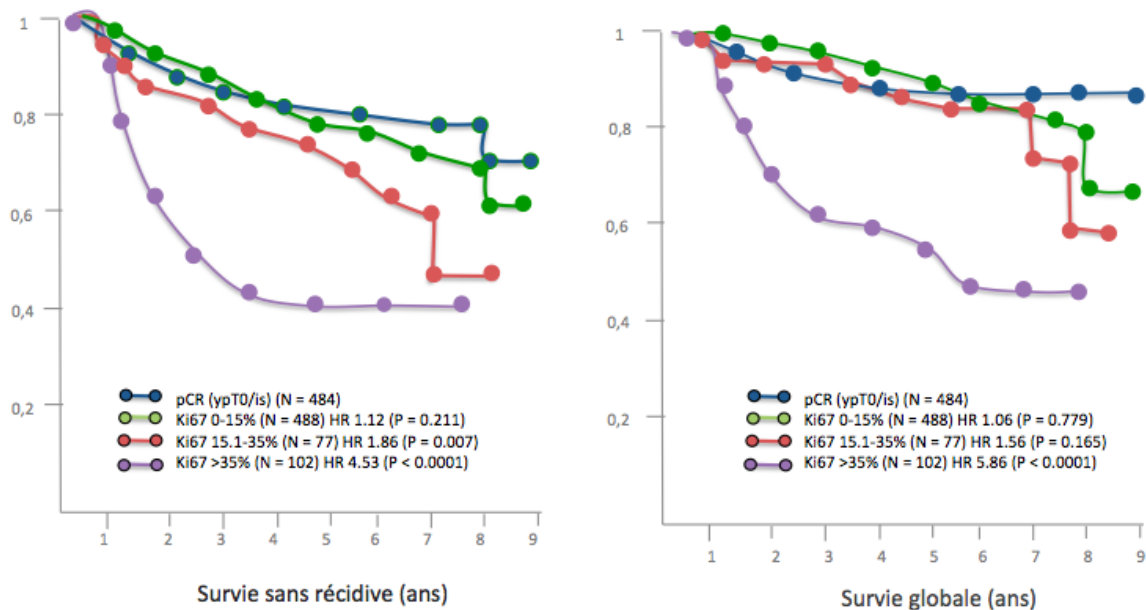


Figure 3 Survie en fonction des niveaux Ki67 en post-traitement.

Survie sans progression (à gauche) et survie globale (à droite) (Méthode de Kaplan-Meier) (von Minckwitz et al. 2013)

Le rôle pronostique de Ki67 post-traitement est d'autant plus marqué dans les tumeurs non-pCR (Jones et al. 2009; Tanei et al. 2011; von Minckwitz et al. 2013; Yoshioka et al. 2015). Ainsi la combinaison de la pCR et de Ki67 en post-traitement serait très informative pour les tumeurs RH+ et pourrait guider la prise en charge ultérieure des patientes (von Minckwitz et al. 2013). Shéri et al. ont montré dans une étude rétrospective que l'ajout de Ki67 post-traitement au poids de la maladie (ou RCB) améliore la prévision de la SSP (Sheri et al. 2015). RCB a été développé sur des mesures anatomopathologiques de la tumeur résiduelle (taille et cellularité) et de la présence de métastases ganglionnaires (nombre et taille) après les traitements néo-adjuvants (Symmans et al. 2007). RCB permet alors de classer les patientes en trois groupes à risque après la chimiothérapie néo-adjuvante. Cependant, pour une proportion non négligeable de patientes, le pronostic est incertain car mal défini. Pour affiner le score, les auteurs proposent la prise en considération du statut RE post-traitement (Sheri et al. 2015).

A l'inverse, il faut souligner que la valeur pronostique de Ki67 en post-traitement n'a pas été retrouvée dans deux études (Lee et al. 2007; Matsubara et al. 2013). Matsubara et al. montrent que seule la décroissance de Ki67, est un facteur pronostique indépendant, à la différence de Ki67 en pré-traitement et post-traitement. Les auteurs émettent l'hypothèse que les proportions de sous-types tumoraux définis par RE, RP et le statut HER2 pourraient influencer les résultats (Matsubara et al. 2013).

Ainsi, il a été montré que l'impact de Ki67 est variable selon les sous-types moléculaires, ce qui peut expliquer des résultats divergents (von Minckwitz et al. 2012). Pour les tumeurs de type luminal A, la SSP n'est pas été associée à une décroissance de Ki67 (78,8 contre 75,3%, $p = 0,193$) à la différence des tumeurs de type luminal B, triple négatif, et des sous-types HER2.

Tableau 4 Valeur pronostique de Ki67 en post-traitement en situation néo-adjuvante

	Nombre de patients	Cut-off	Conclusion
(Jones et al. 2009)	284	Pas de cut-off	Analyse multivariée SSP : HR : 1,3; IC _{95%} : 1,1 - 1,5, $p < 0,001$ SG : $p < 0,001$
(Bottini et al. 2001)	157	10% et 30%	Si Ki67 < 10%, augmentation de la SSP ($p < 0,05$)
(Miglietta et al. 2013)	110	15%	Analyse multivariée : si Ki67 > 15% SSP : HR : 2,8; IC _{95%} : 1,4 - 5,8, $p = 0,005$ SG : HR : 2,9; IC _{95%} : 1,1 - 7,5, $p = 0,032$
(Lee et al. 2007)	61	1%	SSP : $p = 0,107$ SG : $p = 0,013$
(Takada et al. 2004)	72	14%	$p > 0,05$
(Matsubara et al. 2013)	385	10	Analyse multivariée : Ki67 > 10% SSP : HR : 1,26; IC _{95%} : 0,70 - 2,17; $p = 0,4$
(Yamazaki et al. 2015)	217	20	Taux de récurrence : 35,7% vs 13,3% ; $p = 0,02$
(Tanei et al. 2011)	102	3,9%	Analyse multivariée : Ki67 > 3,9% SSP : HR : 2,2 (IC _{95%} : 1,0 - 4,7) $p = 0,050$
(von Minckwitz et al. 2013)	1137	15 et 35%	Analyse multivariée : Ki67 > 35% SSP : $p < 0,0001$ SG : $p < 0,0001$
(Yoshioka et al. 2015)	64	40%	Analyse multivariée : SSP : HR : 75,75; IC _{95%} : 3,597 - 1595 ; $p = 0,005$ SG : $p = 0,0003$

1.2.2.2.3. Décroissance de Ki67

Nous avons vu précédemment que lors d'HNA, la décroissance de Ki67 était considérée comme marqueur prédictif (M. Dowsett et al. 2005; Dowsett et al. 2007). Dowsett et al., ont montré que chez les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein, l'expression de Ki67 dans les tumeurs après 2 semaines d'HNA prédit mieux la récurrence après chirurgie que le niveau de Ki67 avant le début du traitement (figure 4) (Dowsett et al. 2007).

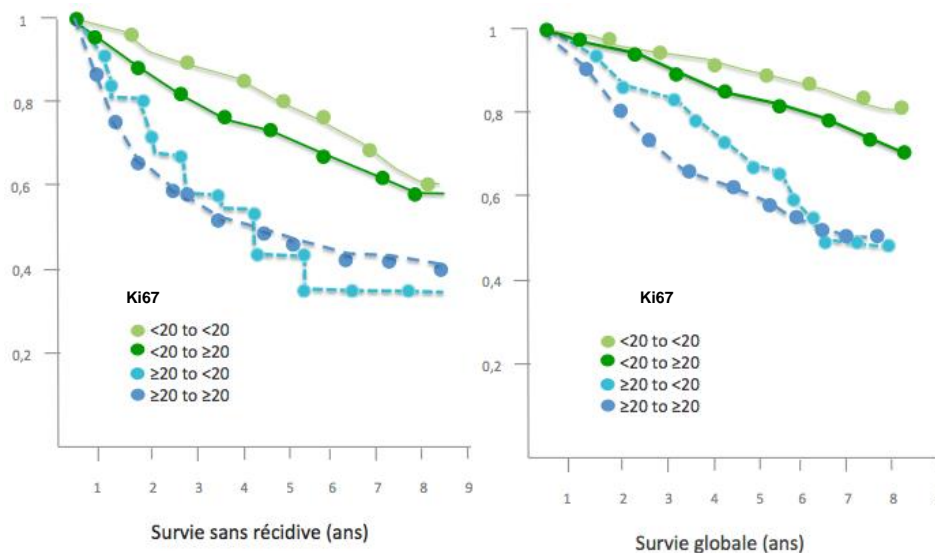


Figure 4 Survie sans progression (à gauche) et survie globale (à droite) en fonction de la variation de Ki67, avant et après la chimiothérapie. (Méthode de Kaplan-Meier) (Montagna et al. 2015)

Par ailleurs, des études récentes sur la relation entre chimiothérapie néo-adjuvante et Ki67 ont montré aussi bien en analyse univariée que multivariée, que les patientes présentant une diminution de Ki67 entre le diagnostic et la chirurgie ont un meilleur pronostic que les patientes chez qui Ki67 reste élevé après chirurgie, et ce à la fois en termes de SSP et de SG (tableau 5). Néanmoins, il est noté que le devenir des patientes avec un Ki67 élevé, même s'il subit une forte décroissance, ne rejoint pas le pronostic favorable des tumeurs à Ki67 initial faible.

Tableau 5 Valeur pronostique de la décroissance de Ki67 en situation néo-adjuvante

	Nombre de patients	Décroissance de Ki67	Conclusion
(Matsubara et al. 2013)	385	1%	Analyse multivariée : Réduction < 1% SSP : HR : 1,96 ; IC95% : 1,17 - 3,20, p = 0,010
(Takada et al. 2004)	72	20%	Si réduction de Ki67 > 20%, augmentation de la SSP (p < 0,0001) et de la SG (p = 0,0171)
(Tanei et al. 2011)	102	4,76%	SSP : p > 0,05
(Montagna et al. 2015)	904	20%	SSP et SG (P < 0.0001)

Lors d'une chimiothérapie néo-adjuvante, Ki67 en prétraitement n'a pas de valeur pronostique. En revanche, il ressort que le Ki67 en post-traitement et sa décroissance semblent être des facteurs pronostiques indépendants de SSP et de SG. La prise en compte de Ki67 permettrait alors de distinguer les patientes qui bénéficieraient d'une chimiothérapie adjuvante et/ou d'une inclusion dans des essais.

1.2.3. Impact de Ki67 en situation adjuvante

1.2.3.1. Valeur prédictive à la chimiothérapie de Ki67

Dans une revue des études publiées avant 2005 (Colozza et al. 2005), la seule étude prospective présentée ne retrouvait pas de corrélation significative entre un Ki67 élevé et une réponse aux traitements (Chang et al. 1999). Cependant, la technique de détermination de Ki67 (sur les aspirations à l'aiguille fine) et le schéma thérapeutique utilisé (mitoxantrone, méthotrexate, ± mytomycine C) ne sont pas considérés comme des standards. A l'inverse, 2 des 4 études rétrospectives présentées retrouvaient un lien significatif en analyse multivariée (MacGrogan et al. 1996; Assersohn et al. 2003).

Par la suite, des résultats négatifs ont été signalés dans deux grands essais cliniques qui étudiaient une chimiothérapie adjuvante avec hormonothérapie (International Breast Cancer Study Group [IBCSG] VIII et IX). L'essai IBCSG VIII randomisait 1063 patientes préménopausées dans trois groupes de traitement : gosérelina vs cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile (CMF) vs gosérelina et CMF. Aucun avantage thérapeutique n'a pu être relié à des valeurs seuils de Ki67 (Viale, Regan, et al. 2008).

De même, dans l'essai IBCSG IX qui randomisait les patientes entre tamoxifène+/-CMF (Viale, Regan, et al. 2008), Ki67 n'est pas identifié comme facteur prédictif pour l'efficacité des traitements. En effet, alors que les patientes avec des tumeurs à Ki67 élevé semblaient plus sensibles à un traitement par CMF, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes.

D'autres essais ont étudié la valeur prédictive de Ki67 pour l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante et notamment du docétaxel. L'essai 001 du Breast Cancer International Research Group (BCIRG) (Hugh et al. 2009) randomisait 1350 patientes en deux groupes : FAC (fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide) vs TAC (docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide). La distinction entre populations luminales A et B s'est effectuée sur une valeur seuil de Ki67 de 11%. L'administration de taxanes a apporté un bénéfice significatif aux patientes du groupe luminal B, avec SSP à 3 ans de 85,2% contre 79% dans le groupe FAC ($p = 0,025$).

Ces résultats ont été confirmés dans l'étude PACS01 ($n = 699$) (Penault-Llorca et al. 2009; Jacquemier et al. 2011) et dans l'analyse finale à 10 ans de l'étude du Breast International Group (BIG) 2-98 (Sonnenblick et al. 2015). Un Ki67 élevé caractérise un sous-ensemble de cancers du sein RE+ / docétaxel sensibles avec une amélioration de la SSP et la SG.

En situation adjuvante, les patientes souffrant d'une tumeur de type luminal B avec Ki67 élevé tirent profit d'un traitement par docétaxel. Ki67 n'est pas retrouvé comme facteur prédictif pour d'autres thérapies.

1.2.3.2. Rôle pronostique de Ki67

De très nombreux auteurs ont étudié la valeur pronostique de Ki67 (Yerushalmi et al. 2010). Une des revues, publiée en 2005 (Colozza et al. 2005), regroupe 15 études soit 5137 patients. Les études rétrospectives ont toutes montré une corrélation statistiquement significative entre le résultat clinique (SSP et / ou SG) et Ki67.

A la même époque, une revue a rassemblé 40 études soit 11 000 patientes (Urruticoechea et al. 2005). Dans ces études de grands effectifs, Ki67 discrimine de manière significative, en analyse univariée, les groupes de patientes sans envahissement ganglionnaire. En analyse multivariée, la valeur pronostique de Ki67 est majoritairement conservée, à l'exception de deux études (Seshadri et al. 1997; Thor et al. 1999).

Dans les tumeurs avec atteinte ganglionnaire, même si les résultats sont moins nets, le caractère pronostique de Ki67 persiste.

Une méta-analyse de 15 790 patients a réuni 43 études (parfois antérieures à 2000) (Harris et al. 2007). Les tumeurs surexprimant Ki67 ont été associées à une SG plus courte ($p \leq 0,05$) et ce dans 29 des 36 études. En ce qui concerne la SSP, les tumeurs surexprimant Ki67 ont été associées à une SSP plus courte ($p \leq 0,05$) dans 31 des 35 études.

Parallèlement Azambuja et al., ont dans une méta-analyse étudié la relation entre l'expression de Ki67 et le pronostic des cancers du sein dans 68 études publiées entre 1989 et 2006 (de Azambuja et al. 2007). 29 études avaient des données exploitables pour la SSP et SG et 5536 patientes ont été incluses. Un Ki67 élevé est associé à une récurrence plus importante (HR = 1,93; IC_{95%} : 1,74 - 2,14; $p < 0,001$) et une survie globale plus courte (HR = 1,95; IC_{95%} = 1,70 - 2,24; $p < 0,001$).

Enfin, un groupe de travail de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), rejoignant les experts de St Gallen et après une revue exhaustive des données de la littérature, a publié ses conclusions en 2012 (Luporsi et al. 2012).

Il a évalué le niveau de preuve pour Ki67 comme un facteur pronostique ou facteur prédictif de la réponse aux traitements, les aspects techniques, méthodologiques de la mesure de Ki67 et les valeurs seuils utilisées pour la prise de décision thérapeutique (Luporsi et al. 2012). La valeur pronostique est établie à un niveau d'utilité clinique, soit le niveau LOE IB

(Annexe 3). Ki67 est validé comme facteur pronostique pour la SSP chez les patientes recevant un traitement adjuvant. Cependant, comme aucune de ces études n'a été spécifiquement conçue pour évaluer Ki67 comme facteur pronostique, son niveau ne peut pas être LOE IA.

De très nombreuses études ont montré qu'un Ki67 élevé est lié à une SG et une SSP plus courtes. Cependant, il est difficile d'évaluer la valeur pronostique de Ki67 car la quasi-totalité de ces études sont rétrospectives et concernent des groupes hétérogènes de patientes qui ont été traitées et suivies de diverses manières.

L'absence d'un cut-off optimal pour la définition des sous-groupes pronostiques est probablement le principal obstacle à une extrapolation des résultats à la pratique clinique.

1.2.4. Relation entre Ki67 et les autres marqueurs

1.2.4.1. Score IHC4 : Ki67, RE, RP et HER2

Cuzick et al. ont déterminé un score avec quatre marqueurs immunohistochimiques (IHC4), qui se compose de valeurs quantitatives (RE, RP, HER2 et Ki67) et qui peut être amélioré par des paramètres clinico-pathologiques C : grade de la tumeur (Gr), taille (T), atteinte ganglionnaire (N), âge de la patiente et traitement par AI ou tamoxifène (Ana) (Cuzick et al. 2011).

$$\begin{aligned} \text{IHC4} &= 94,7 \times [-0,100 \text{ RE}_{10} - 0,079 \text{ RP}_{10} + 0,586 \text{ HER2} + 0,240 \ln(1+10 \times \text{Ki67})] \\ \text{Clinical score} &= 100 \times [0,417 \text{ N}_{1-3} + 1,566 \text{ N}_{4+} + 0,930 (0,497 \text{ T}_{1,2} + 0,882 \text{ T}_{2,3} + 1,83 \text{ T}_{>3} + \\ &0,559 \text{ Gr}_2 + 0,970 \text{ Gr}_3 + 0,130 \text{ Age}_{\geq 65} - 0,149 \text{ Ana})] \end{aligned}$$

La valeur pronostique du score IHC4 a été établie chez 1125 patientes incluses dans l'étude ATAC (Baum et al. 2002). IHC4 donne une prédiction du risque de récurrence à 9 ans chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer RE+ sans envahissement ganglionnaire et traitée par 5 ans d'hormonothérapie adjuvante. Par ailleurs, les scores d'Oncotype DX® et IHC4 ont la même valeur pronostique (figure 5) (Cuzick et al. 2011).

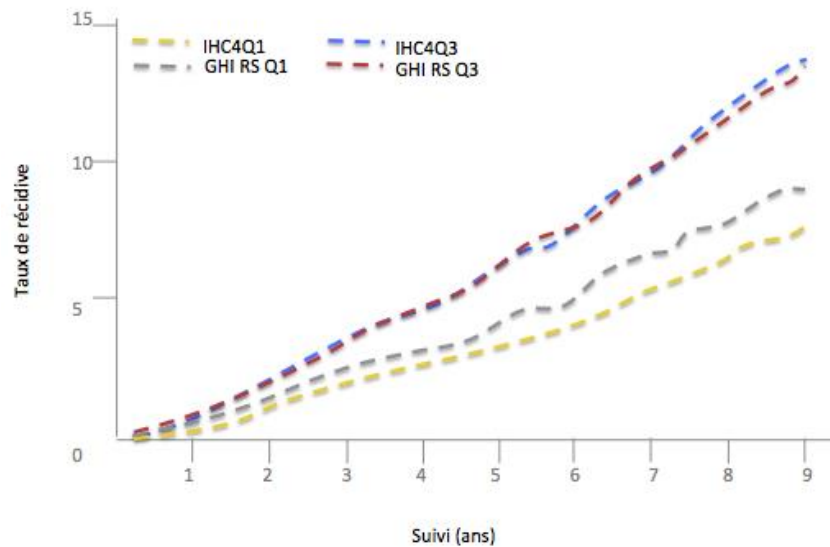


Figure 5 Taux de récurrence selon l'IHC4 et Oncotype DX®

Q1 : quartile1, Q3 : quartile 3, GH1RS (Genomic Health Recurrence score), score de récurrence d'Oncotype DX® (Cuzick et al. 2011)

Selon Barton et al., IHC4 + C peut apporter une aide à la stratification du risque chez les patientes atteintes de cancer du sein précoce classées initialement dans le groupe de risque intermédiaire selon AOL (Adjuvant! Online) et NPI (Index Pronostique de Nottingham) (Annexe 1) (Barton et al. 2012). Plus de la moitié des patientes de risque intermédiaire selon AOL et NPI a été reclassée par IHC4 + C. Ainsi dans un contexte de pratique clinique, IHC4 + C est un guide valide pour la prise de décision d'une chimiothérapie adjuvante (Barton et al. 2012).

Oncotype DX®, PAM50® et le score IHC4 ont été mis en relation avec le risque de récurrence après hormonothérapie (figure 5) (Cuzick et al. 2011). Dans l'étude rétrospective des 1027 patientes incluses dans l'étude ATAC, les auteurs ont montré que le score ROR Oncotype DX®, apporte une réelle information pronostique, avec une meilleure définition des groupes intermédiaires et à haut risque.

1.2.4.2. PREDICT TOOL modifié

PREDICT est un outil d'évaluation du pronostic et du traitement (www.predict.nhs.uk) fondé sur des facteurs clinico-pathologiques, comme la taille, le grade de la tumeur, le statut ganglionnaire, les statuts RE et HER2 et les circonstances de découverte de la tumeur (Annexe 1) (Wishart et al. 2010)(Dowsett et al. 2007)(Dowsett et al. 2007)(Dowsett et al. 2007). PREDICT a été développé en utilisant les données du registre des cancers sur 5694 femmes traitées entre 1999-2003 en Angleterre (il faut remarquer que ce logiciel est fondé

sur des données qui peuvent remonter à 1989).

En 2015, l'ajout de Ki67 au modèle PREDICT a considérablement amélioré le calibrage et la discrimination des sous-groupes (Wishart et al. 2014). Il a conduit à une amélioration statistiquement significative de la performance du modèle pour les patientes RE+ et pourrait aider à la prise de décision clinique. Chez 1274 patients RE+, le nombre d'événements à 10 ans, prévus à 196 dans le PREDICT initial a été évalué à 204 dans le modèle PREDICT contenant Ki67 s'approchant des 221 événements réellement observés. Une des limites de ce modèle est la valeur seuil de Ki67 qui a été fixée à 10% à la place des 20% recommandés actuellement (Goldhirsch et al. 2013).

1.3. Invasion et potentiel métastatique : UPA/PAI-1

Trois biomarqueurs ont atteint un niveau de preuve LOE I pour leur utilité clinique pronostique ou prédictive :

- RH pour guider la réponse à l'hormonothérapie (valeur prédictive) ;
- HER2 pour guider la réponse à un traitement ciblé anti-HER-2 (valeur prédictive) ;
- UPA et PAI-1 pour classer les patientes sans atteinte ganglionnaire en groupes pronostiques distincts (valeur pronostique). Bien qu'étant de niveau de preuve LOE I et ayant été étudiés lors d'une série importante de publications entre 2000-2003, UPA et PAI-1 n'ont pas fait l'objet d'une prise en compte systématique jusqu'à ce jour (NCI, St Gallen, Saint-Paul-de-Vence et ASCO).

Pour rappel, Ki67 a une valeur pronostique de niveau LOE I-B.

UPA et PAI-1 sont des protéines impliquées dans l'interaction entre la tumeur et son micro-environnement. Elles jouent un rôle majeur dans l'invasion tumorale via la dégradation de la matrice extracellulaire, la prolifération, l'adhésion et la migration cellulaires. Elles sont aussi associées au processus de néo angiogenèse tumorale.

Chez les patientes avec un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, ces biomarqueurs permettent d'identifier des sous-groupes selon le risque de récurrence (survie sans progression locale ou contralatérale), les valeurs seuils ont été déterminées à 3 ng/mg pour UPA et 14 ng/mg pour PAI-1.

1.3.1. Valeur pronostique d'UPA /PAI-1

La première étude prospective qui utilisait les niveaux UPA et PAI-1 a été publiée en 2001 (Jänicke et al. 2001). Les patientes dont les tumeurs exprimaient les deux marqueurs à un

faible niveau n'ont pas été traitées par une chimiothérapie adjuvante. A l'inverse, les patientes présentant un taux élevé de PAI-1 et/ou UPA ont été randomisées entre une chimiothérapie adjuvante (CMF) ou pas de chimiothérapie adjuvante (figure 6).

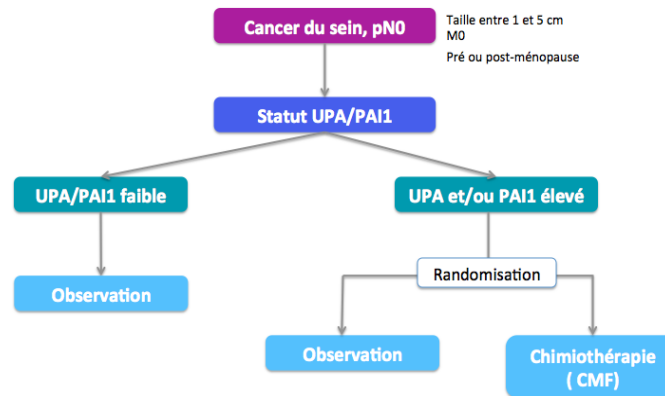


Figure 6 Schéma de l'étude de Jänicke (Jänicke et al. 2001)

L'analyse intermédiaire sur 553 patientes montre, à 3 ans, un taux de rechute de 6,7% pour le groupe UPA et PAI-1 faibles et de 14,7% pour le groupe avec UPA et/ou PAI-1 élevés.

Ces résultats ont reçu une confirmation d'une analyse intermédiaire à 10 ans de l'essai «Chemo-N0» : le taux de récurrence est de 12,9% si UPA et PAI-1 sont faibles et de 23% si UPA et PAI-1 sont élevés (HR = 1,84; p = 0,017). Dans le groupe à haut risque, les patientes randomisées pour le CMF ont une probabilité de récurrence 26% plus basse que celles randomisées dans le bras sans chimiothérapie (Harbeck et al. 2013).

Par ailleurs, ces données sont confortées par une méta-analyse menée sur 8377 patientes (Look et al. 2002).

A l'inverse, les patientes avec une atteinte ganglionnaire (N+) se caractérisent par une survie sans progression à dix ans inférieure à 30%. De plus chez les patientes N+ ou dont les tumeurs expriment fortement les RE, seul PAI-1 présente une valeur pronostique mais avec un niveau de preuve bas LOE IV-VD (Mazouni et al. 2011).

1.3.2. Valeur prédictive d'UPA/PAI-1

Chez les patientes pN0, le couple UPA/PAI1 a une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base de CMF (niveau de preuve élevé : LOE I-A) en particulier dans les grades II (Jänicke et al. 2001). L'analyse à 10 ans de « Chemo-N0 » montre un bénéfice de la chimiothérapie à base de CMF, même si ce protocole n'est plus le standard thérapeutique, chez les patientes avec des taux élevés d'UPA/PAI-1 (le taux de récurrence est de 21,3%

dans le bras « chimiothérapie » versus 32,1% dans le bras sans chimiothérapie; HR = 0,48; p = 0,019) (Harbeck et al. 2013).

Lorsque la chimiothérapie est à base d'anthracyclines, UPA/PAI-1 ont une valeur prédictive de niveau de preuve bas LOE IIIC (Borstnar et al. 2010).

La valeur pronostique d'UPA/PAI-1 a le plus haut niveau de preuve LOE I.

Lorsque UPA et/ou PAI-1 sont élevés, les patientes N0 ou N+ ont un risque plus important de récurrence.

Concernant la valeur prédictive, bien qu'elle soit d'un niveau élevé, elle concerne un protocole (CMF) qui n'est plus actuellement un standard. Son niveau de preuve pour les anthracyclines est LOE IIIC.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Recueil des données par une enquête rétrospective

Les données cliniques et para-cliniques de 2300 patientes ont été recueillies chez des patientes vues de manière consécutive en consultation et diagnostiquées entre 2007 et 2014 au CHU de LIMOGES et à la clinique CHENIEUX. Les données ont été rassemblées après consultation des dossiers médicaux et de la base de données (FILEMAKER®) du service de Gynécologie (Hôpital de la Mère et de l'Enfant à Limoges). L'utilisation de ces données respecte la Loi de Bioéthique de 2004.

Les points d'intérêt ont été regroupés dans un questionnaire standardisé : caractéristiques de la patiente, histoire de la maladie, prise en charge initiale, données anatomopathologiques, prise en charge des récurrences et fin de la prise en charge (Annexe 4).

2.2. Inclusion des patientes

Les critères d'inclusion dans cette étude ont été :

- 1) le sexe féminin
- 2) un âge \geq 18 ans
- 3) la présence de données d'immunohistochimie sur biopsie et/ou pièce opératoire concernant le Ki67, le récepteur de l'œstrogène (RE), le récepteur de progestérone (RP) et récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2).

Les critères d'exclusion ont été :

- 1) les hommes atteints d'un cancer du sein,
- 2) les patientes pour lesquelles aucune donnée sur le Ki67 n'était disponible que cela soit sur la biopsie ou la pièce opératoire,
- 3) les patientes avec antécédents de cancer du sein homolatéral.
- 4) une atteinte métastatique au diagnostic initial

Sur les 2300 patientes répertoriées, 1056 patientes remplissent l'ensemble des critères cités.

2.3. Thérapie néo-adjuvante

Après avoir eu la preuve histologique d'un cancer, les patientes recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) de référence, administrée par voie intraveineuse toutes

les trois semaines sauf contre-indication, ou une hormonothérapie en fonction de la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les chimiothérapies de référence étaient : 3 FEC-3 TXT (3 cycles de 5-Fluoro-uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide suivis de 3 cycles de taxotère) ou exceptionnellement 6 FEC 100. En cas d'intolérance ou de contre-indication à certaines chimiothérapies, les patientes pouvaient bénéficier d'une chimiothérapie adaptée.

Les patientes dont la tumeur sur-exprimait HER2 bénéficiaient d'un traitement avec Trastuzumab (Herceptine®) par voie intraveineuse. Le traitement par Trastuzumab débutait simultanément avec la chimiothérapie par Taxotère. Les patientes incluses dans des protocoles leur permettant de bénéficier des nouvelles thérapies anti-HER2 n'ont pas été exclues de cette étude.

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante était évaluée cliniquement et par IRM après la dernière cure de chimiothérapie ou à la 4^{ème} cure en cas de progression clinique. La réponse radiologique était établie selon les critères RECIST.

2.4. Analyse histologique

L'examen anatomopathologique des prélèvements réalisés par biopsies et sur pièces opératoires était réalisé par des médecins, soit au CHU de Limoges, soit hors centre (clinique CHENIEUX). Les résultats étaient délivrés selon le modèle des comptes-rendus d'anatomopathologie établis par le Plan Cancer 2011.

En situation néo-adjuvante, la classification d'évaluation thérapeutique de SATALOFF a été appliquée pour définir la réponse tumorale à la chimiothérapie (Annexe 5). La réponse a été considérée complète en l'absence de cellules carcinomateuses invasives et de ganglion métastatique.

Les récepteurs hormonaux RE et RP étaient dits positifs si $RE \geq 10\%$ et $RP \geq 10\%$. La surexpression HER2 au niveau de la membrane des cellules tumorales était définie en immunohistochimie par un score 3+ (ou +++). En cas de score 2+, la positivité était confirmée par une amplification en FISH ou CISH, avec la réalisation du rapport HER2/Centromère 17. Ce rapport devait être supérieur à 2,2 pour caractériser l'amplification.

Ki67 a été évalué par l'anticorps monoclonal MIB1 (DAKO, dilution 1:80). Seule la coloration nucléaire était révélatrice du score Ki67 (pourcentage de cellules colorées positivement sur le nombre total de cellules dans l'échantillon microscopique). Des contrôles internes positifs étaient effectués en considérant les figures mitotiques et les lymphocytes normaux, ainsi que, dans une moindre mesure, les cellules endothéliales et les cellules stromales.

Si la coloration était homogène, le comptage était réalisé sur au moins trois champs de haute intensité choisis au hasard ($\times 40$).

En cas d'hétérogénéité de coloration, étaient pris en compte trois champs à la périphérie de la tumeur ainsi que les hot-spots, zones de coloration spécifiques de Ki67 particulièrement intenses. La moyenne des champs réactifs était ensuite effectuée.

Les cellules répondant à Ki67 étaient comptées «visuellement». Ki67 était considéré comme positif lorsque le seuil de 20% était atteint.

Les dosages d'UPA/PAI-1 étaient effectués si la quantité de tissu frais était suffisante (taille tumorale $> 1,5$ cm) et le délai d'acheminement inférieur à 1 heure après l'exérèse chirurgicale. Le fragment tumoral, congelé dans le Service d'Anatomopathologie du CHU de Limoges, était adressé au Laboratoire d'Oncologie Biologique de la Faculté de Médecine de Marseille.

Le délai entre la biopsie et la réalisation du test n'a pas dépassé 3 semaines (en accord avec la procédure de FEMTELLE®) et les résultats ont été obtenus sous 10 jours.

2.5. Le suivi

La survie sans progression (SSP) correspond au délai entre le début de la chimiothérapie et la date de la première progression clinique ou radiologique, ou le décès de la patiente.

La survie globale (SG) est définie comme la durée entre la première cure de chimiothérapie et le décès du patient, ou la date des dernières nouvelles.

Une reprise évolutive dans le sein traité, dans la paroi homolatérale ou dans les régions ganglionnaires homolatérales définissait les récurrences locorégionales. Les métastases correspondaient à toutes les localisations à distance (foie, os, poumon, cerveau).

2.6. Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyse statistique Statview® (SAS Institute V5.0). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Pour l'étude des relations entre les différentes variables, les tests suivants ont été utilisés : tests de Mann-Whitney pour la comparaison des variables continues, Chi² pour les variables qualitatives, Kruskal-Wallis pour la comparaison des variables ordinales (plus de 2 groupes).

L'analyse de la SSP et de la SG a été faite par la méthode Kaplan Meyer et les comparaisons entre les groupes au moyen de tests du Logrank. Des analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la survie ont été réalisées par le modèle proportionnel de Cox. Les variables présentant un $p < 0,2$ en analyse univariée étaient testées dans le modèle multivarié. Seules les variables significativement associées à la survie ($p < 0,05$) ont été conservées dans le modèle de Cox multivarié final.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

3. RESULTATS

3.1. Valeur prédictive et pronostique de Ki67 en situation néo-adjuvante

3.1.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes

Parmi les 1056 patientes incluses dans l'étude, 174 patientes avaient reçu un traitement néo-adjuvant. L'âge médian était de 55 ans (21 - 93), l'IMC médian de 25,5 kg/m². Cent trois patientes (60%) étaient ménopausées. Les caractéristiques des patientes et des tumeurs sont résumées tableau 6.

Tableau 6 Caractéristiques clinico-pathologiques en situation néo-adjuvante

	Total (n=174)
Age (ans), médiane (min-max)	55 (21-93)
Statut ménopausique, n (%)	
Pré-ménopause	71 (40)
Post-ménopause	103 (60)
IMC, (kg/m²), médiane (min-max)	25,5 (17,8-48,1)
Taille tumorale (cm), n (%)	
T1	3 (2)
T2	102 (59)
T3	44 (25)
T4	25 (14)
Statut hormonal, n (%)	
RE + / RP +	37 (21)
RE + / RP -	83 (47)
RE - / RP +	2 (1)
RE - / RP -	52 (31)
Statut HER2, n (%)	
HER2- / HER2+	124 (71) / 50 (29)
Classification moléculaire, n (%)	
Luminal A	26 (15)
Luminal B HER2 négatif	64 (37)
Luminal B HER2 positif	32 (18)
HER2 positif	18 (10)
Triple négatif	34 (20)
Grade histologique, n (%)	
I	3 (2)
II	104 (61)
III	63 (37)
Type histologique, n (%) (4 données manquantes)	
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	155 (89)
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	24 (13)
Ki67, n (%)	
< 20%, n (%)	53 (31)
≥ 20%, n (%)	121 (69)

Les patientes ayant reçu un traitement néo-adjuvant présentaient majoritairement des tumeurs classées T2, de type carcinome canalaire infiltrant, associées à une expression des RE, une absence d'expression d'HER2, un grade histologique II et une valeur médiane de Ki67 de 30% (1 - 85). Soixante-neuf pour cent des tumeurs avaient un Ki67 ≥ 20%.

3.1.2. Traitements néo-adjuvants et efficacité

Cent cinquante-sept des 174 patientes (90%) avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante et 17 patientes (10%) d'une hormonothérapie.

Seules les données des patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, soit 157 patientes, seront évaluées par la suite.

Un traitement à base d'anthracyclines était administré chez 140 patientes (89%). Vingt-sept patientes ont reçu un traitement par FEC seul, 113 patientes un traitement par FEC et taxanes et 15 patientes un traitement par taxanes seuls. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie était de 4 (1 - 8).

Dans le groupe des 50 patientes présentant une tumeur HER2+, 45 étaient traitées par trastuzumab et 3 par lapatinib dans le cadre de protocoles (les deux patientes qui n'avaient pas reçu de traitement anti-HER2 étaient incluses dans des protocoles).

Parmi les 157 patientes traitées par une chimiothérapie néo-adjuvante préopératoire, 93 patientes (59%) avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice et 56 (35%) d'une mastectomie. Parmi les 56 patientes qui avaient eu une mastectomie, 5 patientes avaient subi une mastectomie secondaire à une tumorectomie initiale en marges non saines. Enfin, sept patientes (5%) n'avaient pu être traitées chirurgicalement.

Concernant la réponse de la tumeur initiale, évaluée radiologiquement : une réponse complète (RC) était constatée chez 61 patientes (39%). A l'inverse, 4 patientes (3%) présentaient une progression de la tumeur (figure 7).

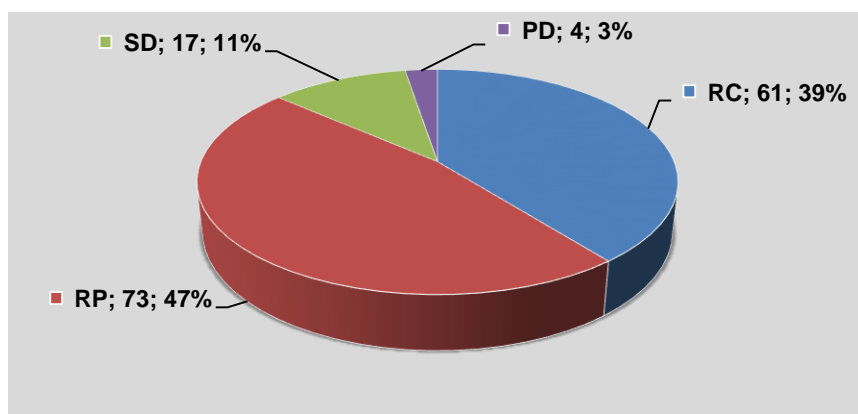


Figure 7 Evaluation radiologique de la réponse à la chimiothérapie

RC : réponse complète, RP : réponse partielle, SD : maladie stable, PD : progression de la maladie, 2 données manquantes.

Nous observons par évaluation anatomopathologique selon Sataloff, une réponse complète de la tumeur pour 52 patientes (TA, 35%), une réponse objective partielle pour 88 patientes (TB et TC, 60%) et l'absence d'effet thérapeutique pour 8 patientes (TD, 5%) (figure 8).

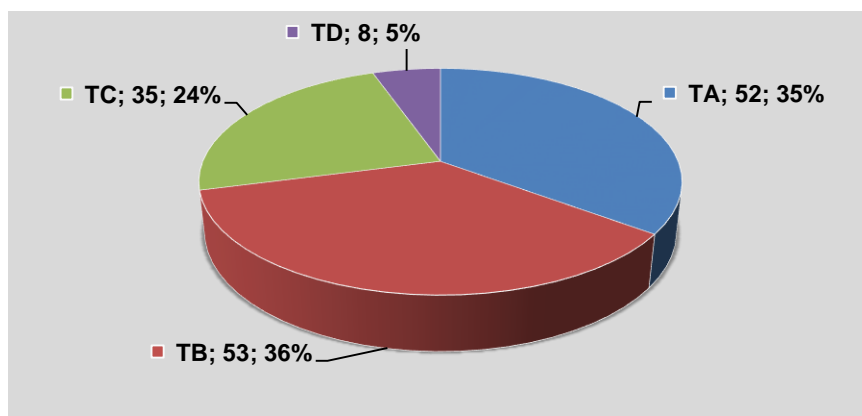


Figure 8 Evaluation anatomopathologique selon Sataloff de la réponse aux traitements

TA : effet thérapeutique total, TB : effet thérapeutique de plus de 50 %, TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique, TD : pas d'effet thérapeutique. 4 données manquantes.

Concernant l'atteinte ganglionnaire :

En l'absence d'atteinte ganglionnaire initiale (figure 9) : sur les 31 ganglions positifs diagnostiqués par le ganglion sentinelle, 9 patientes conservaieent un envahissement ganglionnaire après la chimiothérapie néo-adjuvante. Parmi ces patientes, 3 patientes présentaient une réponse complète sur la tumeur (TA), 4 une réponse incomplète (TB et TC) et 2 une absence de réponse (TD).

En cas d'atteinte ganglionnaire initiale (figure 10) : sur les 56 patientes ayant bénéficié d'un curage axillaire, 30 patientes conservaieent un envahissement ganglionnaire après la chimiothérapie adjuvante. Parmi ces dernières, 4 présentaient une réponse complète sur la tumeur (TA), 24 une réponse incomplète (TB et TC) et 2 une absence de réponse (TD). La preuve histologique initiale de l'atteinte ganglionnaire (cytoponction ou biopsie) était établie chez 13 patientes.

Les patientes étaient considérées en pCR si la réponse anatomopathologique sur la tumeur était TA selon Sataloff et sans atteinte ganglionnaire.

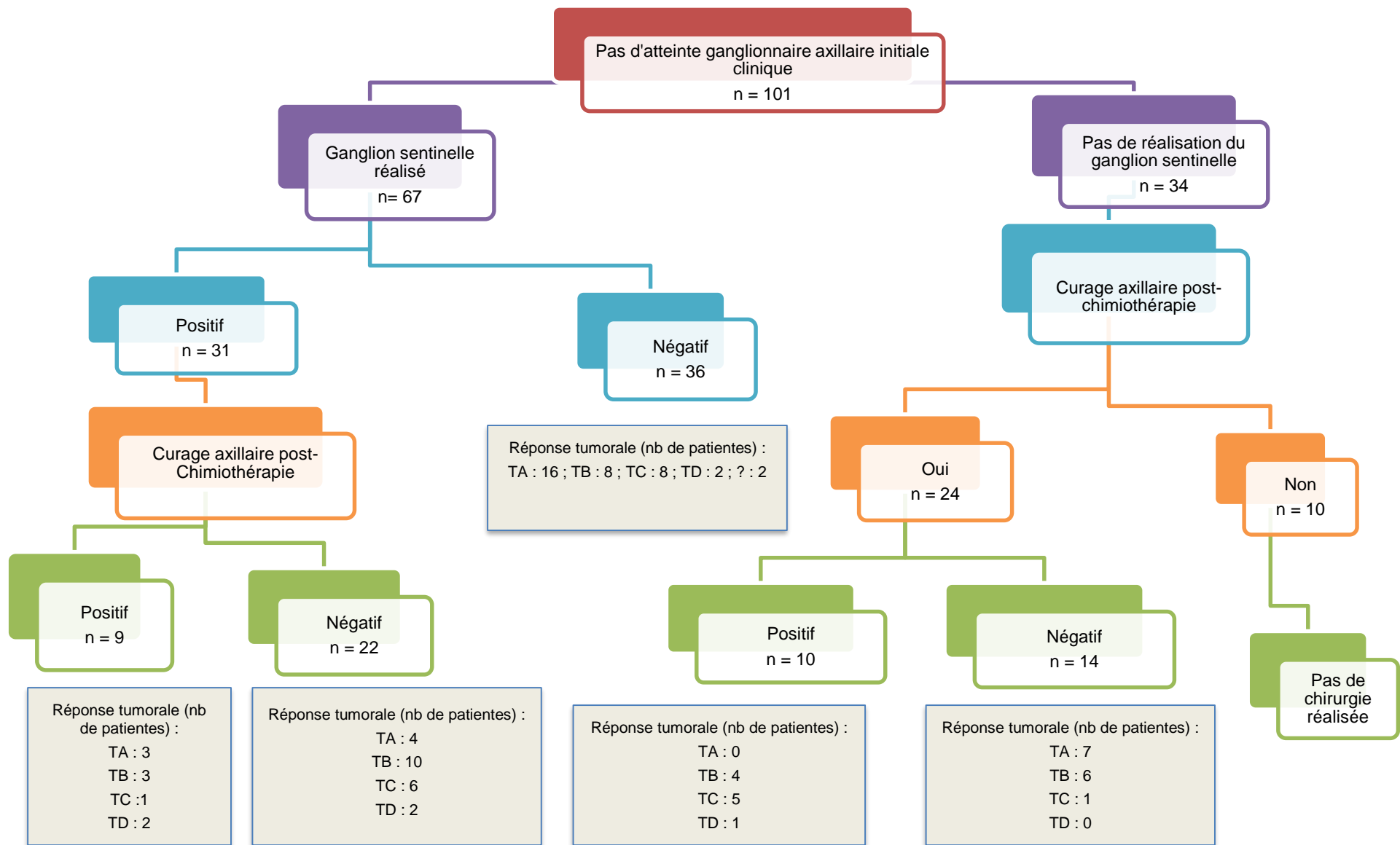


Figure 9 Réalisation d'un ganglion sentinelle et/ou du curage axillaire en l'absence d'atteinte ganglionnaire initiale

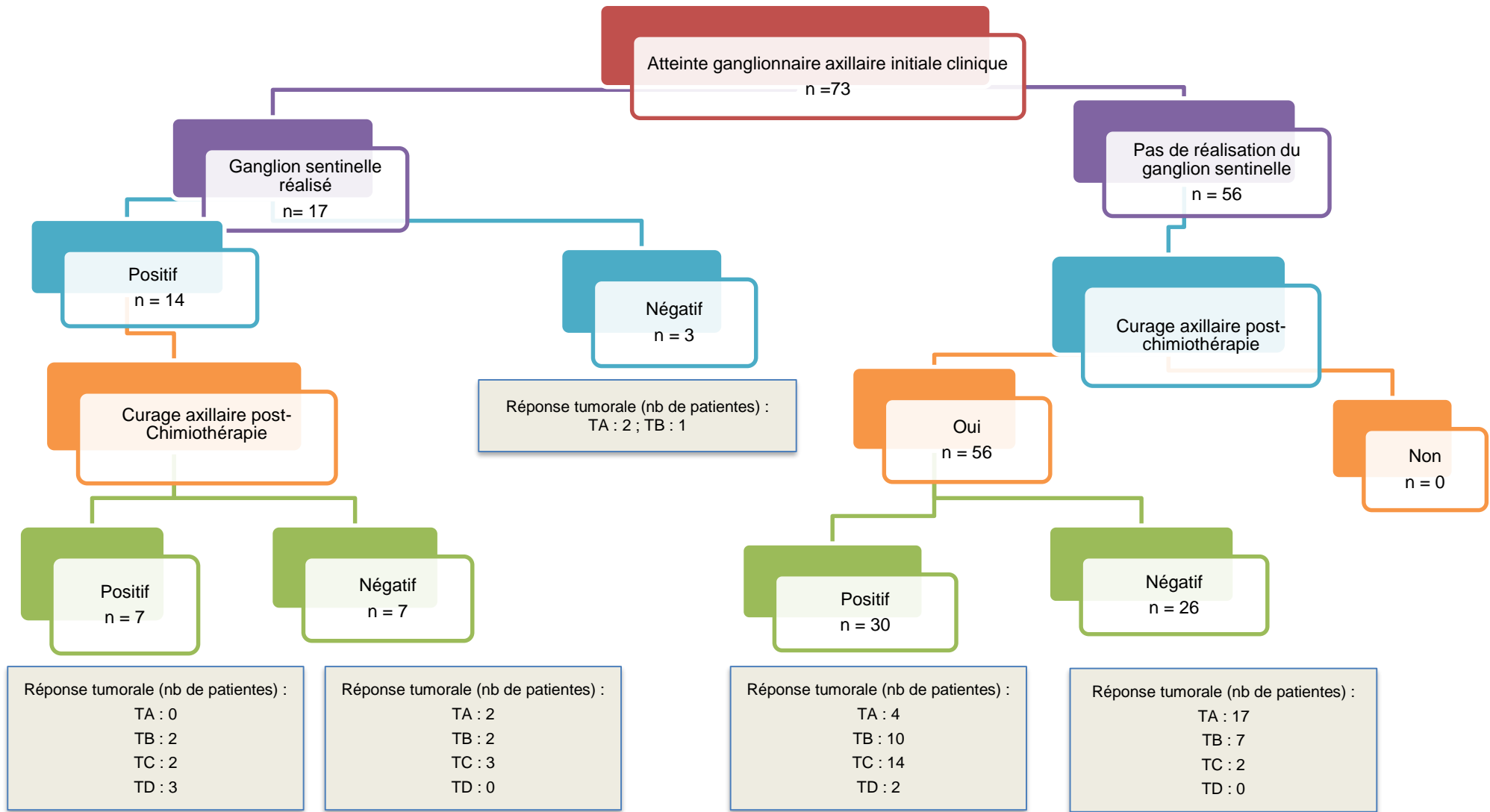


Figure 10 Réalisation d'un ganglion sentinelle et/ou du curage axillaire en présence d'une atteinte ganglionnaire initiale

3.1.3. Ki67 est-il un facteur prédictif de la réponse histologique complète ?

3.1.3.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes et réponse anatomopathologique

Deux groupes ont été considérés pour la suite de l'étude :

- Le groupe en réponse complète histologique (pCR) sur la tumeur (TA) et les ganglions.
- Le groupe ne présentant pas de réponse histologique complète (non-pCR) sur la tumeur (TB, TC ou TD) et/ou sur les ganglions.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 7. Parmi les 150 patientes ayant reçu un traitement néo-adjuvant et ayant été opérées, 47 patientes présentaient une pCR et 103 patientes une non-pCR.

Tableau 7 Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes définies par la réponse histologique

	Total (n=150)	pCR (n=47)	Non-pCR (n=103)	p
Age (ans), médiane (min-max)	55 (21-93)	52 (28-84)	55 (21-93)	NS
Statut ménopausique, n (%)				NS
Pré-ménopause	81 (54)	22 (47)	47 (45)	
Post-ménopause	69 (46)	25 (53)	56 (55)	
IMC, (kg/m²), médiane (min-max)	25,5 (17,8-48,1)	26,2 (18,0-43,0)	25,1 (17,8-45,4)	NS
Taille tumorale (cm), n (%)				0,006
T1	3 (2)	0 (0)	3 (2)	
T2	92 (61)	39 (83)	53 (52)	
T3	40 (26)	6 (12)	34 (34)	
T4	15 (10)	2 (5)	13 (12)	
Statut hormonal, n (%)				< 0,0001
RE +/- RP +	65 (44)	12 (25)	53 (52)	
RE +/- RP -	33 (22)	6 (13)	27 (26)	
RE -/ RP +	2 (1)	1 (2)	1 (1)	
RE -/ RP -	50 (33)	28 (60)	22 (21)	
Statut HER2, n (%)				0,0003
HER2- / HER2+	102 (68) / 48 (32)	24 (51) / 23 (49)	78 (75) / 25 (25)	
Classification moléculaire, n (%)				< 0,0001
Luminal A	17 (11)	0 (0)	17 (17)	
Luminal B HER2 négatif	52 (35)	7 (15)	45 (45)	
Luminal B HER2 positif	31 (20)	12 (30)	16 (16)	
HER2 positif	17 (11)	11 (22)	6 (7)	
Triple négatif	33 (22)	17 (33)	19 (15)	
Ki67, n (%)				0,01
Négatif (< 20%)	38 (25)	5 (11)	33 (32)	
Positif (≥ 20%)	112 (75)	42 (89)	70 (68)	

Parmi les patientes ayant une pCR, 40 patientes bénéficiaient d'une chirurgie conservatrice, du fait d'une diminution de la taille tumorale contre 52% des patientes non-pCR. Les patientes avec une pCR avaient reçu dans 91% des cas une chimiothérapie néo-adjuvante à

base d'anthracyclines ($p > 0,05$) et un traitement anti-HER2 associé aux taxanes dans 51% des cas ($p = 0,001$).

Tableau 8 Traitements reçus selon la réponse histologique

	Total (n=149)	pCR (n=47)	Non-pCR (n=103)	p
Chirurgie, n (%)				0,0011
Tumorectomie	94 (63)	40 (85)	54 (52)	
Mastectomie	56 (37)	7 (15)	49 (48)	
Type de chimiothérapie, n (%)				NS
Anthracyclines	133 (88)	42 (98)	91 (88)	
Pas d'anthracyclines	16 (12)	5 (2)	11 (12)	
Thérapies ciblées anti-HER2, n (%)				0,001
Oui	46 (30)	23 (49)	24 (23)	
Non	104 (70)	24 (51)	80 (77)	

La pCR était corrélée de manière significative à une taille tumorale T2, l'absence de RE et de RP, HER2 positif et Ki67 $\geq 20\%$ ($p < 0,05$). Les tumeurs étaient majoritairement de phénotype triple négatif ($p < 0,001$). L'âge au diagnostic, le statut ménopausique, l'IMC et l'atteinte ganglionnaire n'étaient pas discriminants.

La figure 11 montre la réponse histologique en fonction de Ki67. La valeur médiane de Ki67 en cas de non-pCR était de 25% (1 - 80) alors qu'en cas de pCR, la valeur médiane était de 30% (5 - 85).

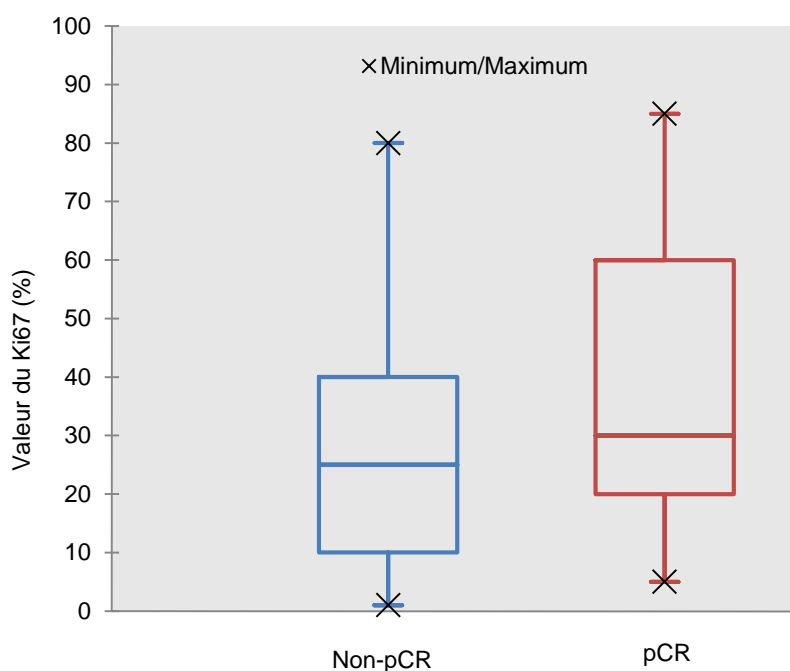


Figure 11 Variation de Ki67 selon la réponse histologique

La régression de Cox en analyse univariée a mis en évidence pour la réponse anatomopathologique (pCR) les facteurs prédictifs suivants : absence de RE, absence de RP, expression d'HER2 et Ki67 \geq 20% (tableau 9).

La régression de Cox en analyse multivariée de la pCR a montré que l'absence de RE ($p < 0,0001$), l'expression d'HER2 ($p = 0,001$) et Ki67 \geq 20% ($p = 0,03$) étaient des facteurs prédictifs indépendants (tableau 9).

Tableau 9 Analyse univariée et multivariée de la réponse complète anatomopathologique

	Analyse Univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
RE positif	0,17	0,09-0,37	< 0,0001	0,16	0,16-0,05	< 0,0001
RP positif	0,29	0,16-0,73	0,0055	1,14	0,40-3,30	0,79
Ki67 (< 20%)	0,25	0,09-0,69	0,0079	0,30	0,10-0,93	0,03
HER2 positif	2,99	1,44-6,19	0,0032	3,95	1,70-9,18	0,001

3.1.3.2. Survie sans progression et survie globale

La durée médiane du suivi des patientes était de 36 mois (4 - 90). Sur cette période, 23 patientes (14%) décédaient et 38 patientes (24%) présentaient une récurrence du cancer du sein. Les principales localisations des récurrences étaient l'os (42%), les viscères (36%), la peau (18%), le cerveau (10%) et les ganglions (7%).

Le taux de survie sans progression à 3 ans était de 67% dans le groupe de patientes non-pCR contre 96% dans le groupe de patientes avec pCR. Le taux de survie globale était de 81% dans le groupe de patientes non-pCR contre 97% dans le groupe de patientes avec pCR. Au total, la survie sans progression ($p = 0,02$) et la survie globale ($p = 0,004$) étaient significativement améliorées chez les patientes avec une pCR (figures 12 et 13).

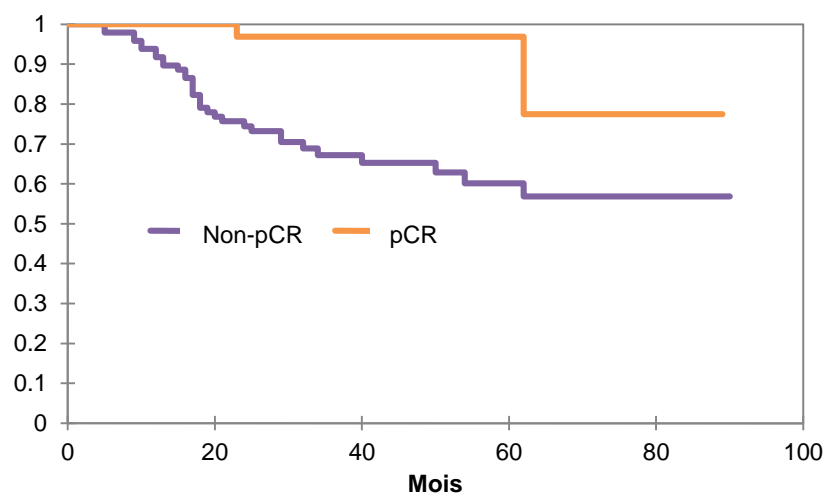


Figure 12 Survie sans progression selon la réponse histologique
(Méthode de Kaplan-Meier)

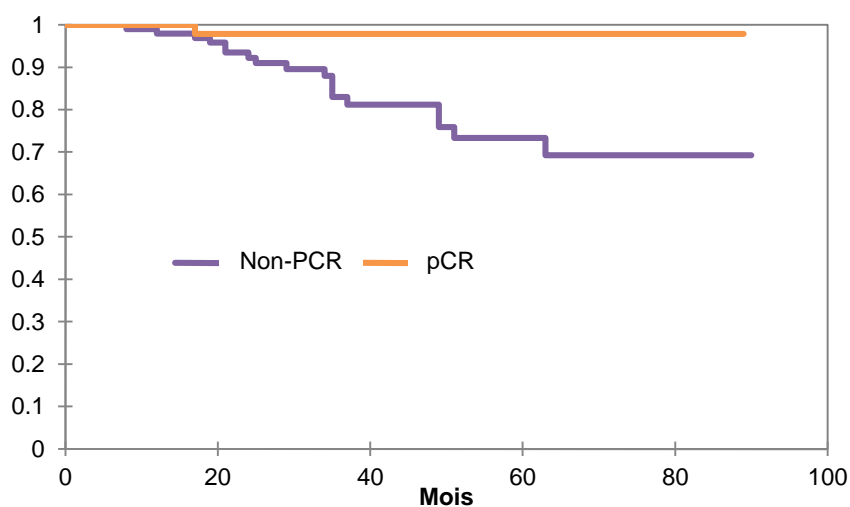


Figure 13 Survie globale selon la réponse histologique
(Méthode de Kaplan-Meier)

En conclusion, Ki67 est un facteur prédictif indépendant pour la réponse anatomopathologique (pCR).

3.1.4. Ki67 est-il un facteur pronostique en situation néo-adjuvante ?

3.1.4.1. Ki67 avant la chimiothérapie est-il un facteur pronostique ?

Le taux de survie sans progression à 3 ans était de 88% dans le groupe de patientes avec Ki67 < 20% contre 73% dans le groupe de patientes avec Ki67 ≥ 20% (figure 14). Il n'existait pas de différence significative en terme de survie sans progression ($p = 0,06$). Néanmoins, le risque de récurrence était moins élevé chez les patientes atteintes d'une tumeur avec Ki67 < 20% (figure 14).

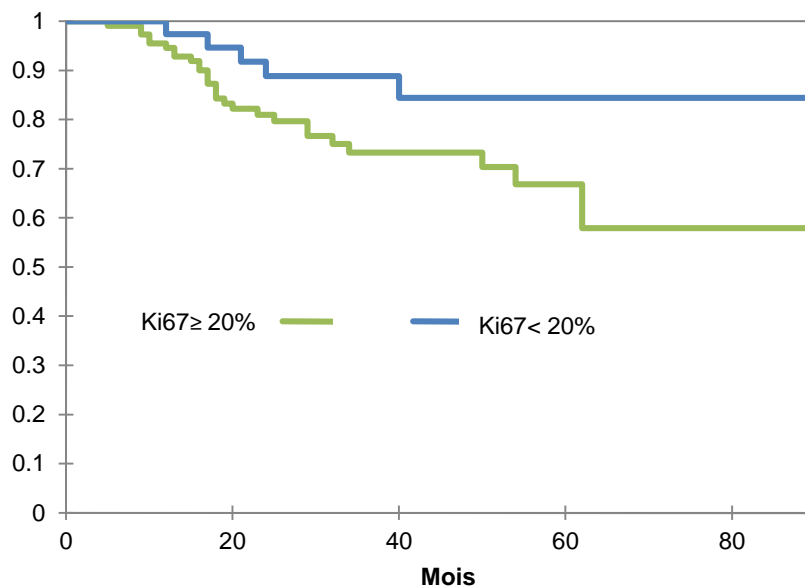


Figure 14 Survie sans progression selon Ki67 avant la chimiothérapie
(Méthode de Kaplan-Meier)

Le taux de survie globale était de 94% dans le groupe de patientes avec Ki67 < 20% contre 82 % dans le groupe de patientes avec Ki67 ≥ 20% (figure 15).

Il n'existait pas de différence significative en terme de survie globale selon la valeur de Ki67 déterminée en pré-chimiothérapie ($p = 0,07$).

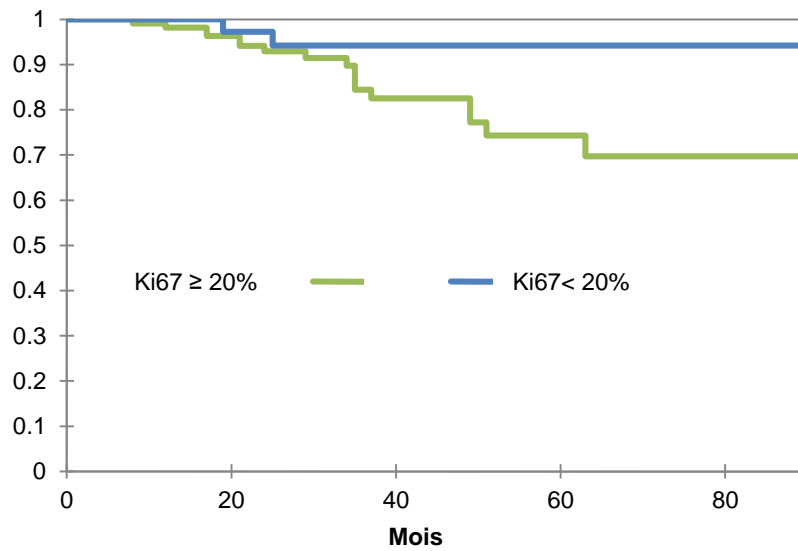


Figure 15 Survie globale selon le Ki67 avant la chimiothérapie (Méthode de Kaplan-Meier)

3.1.4.2. Variation de Ki67 avant et après la chimiothérapie néo-adjuvante

Les données de Ki67 avant et après la chimiothérapie ont été disponibles dans 144 cas. Après chimiothérapie néo-adjuvante, 118 tumeurs (82%) présentaient une décroissance de Ki67, 14 (10%) une stabilité de Ki67 et 12 (8%) une augmentation du taux de Ki67 (figure 16).

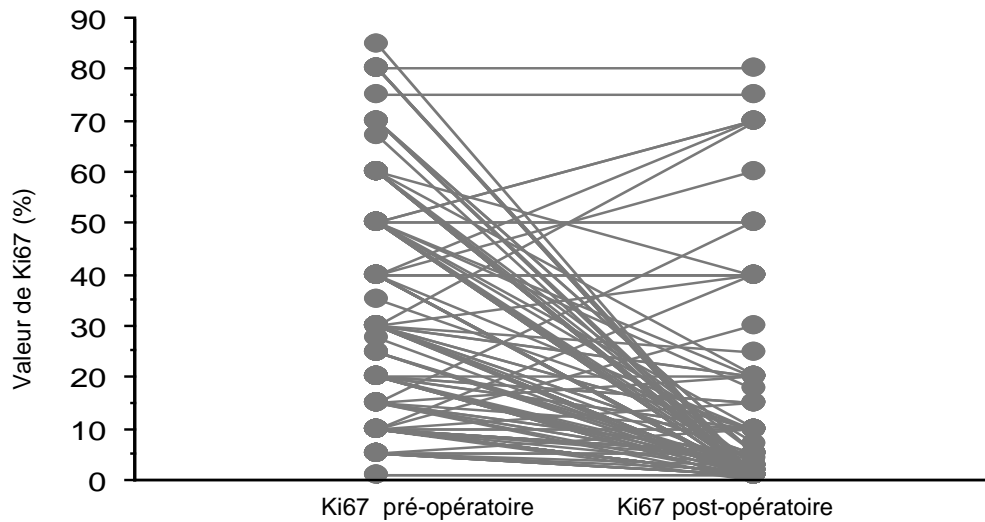


Figure 16 Variation de Ki67 avant et après la chimiothérapie

La décroissance de Ki67 était très marquée dans les tumeurs triple-négatives mais était faible dans les tumeurs lumineales A ($p < 0,0001$) (figure 17). La valeur médiane de Ki67 en pré-chimiothérapie (biopsie) était de 10% dans le groupe luminal A (1 - 15%) et de 50% dans le groupe triple négatif (10 - 80%). En post-chimiothérapie, la valeur médiane de Ki67 était de 5% dans le groupe luminal A (1 - 15%) et de 1% dans le groupe triple négatif (0 - 80%).

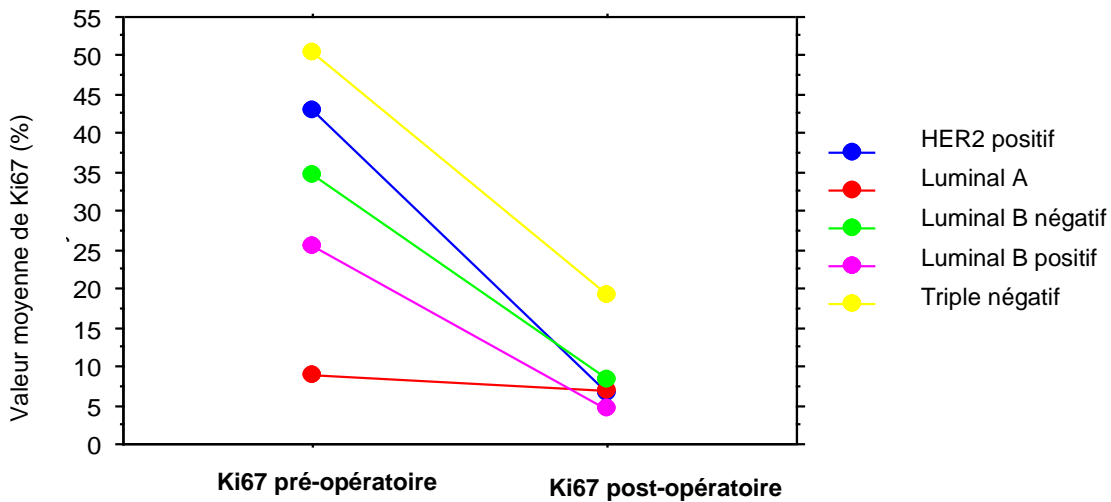


Figure 17 Variation moyenne de Ki67 avant et après la chimiothérapie selon le type moléculaire

En considérant Ki67 selon une valeur seuil de positivité de 20% avant et après la chimiothérapie, il a été constaté que les tumeurs avec $Ki67 < 20\%$ en pré-opératoire ($< 20\%$ pré-op) et avec un taux de Ki67 en post-opératoire $\geq 20\%$ ($\geq 20\%$ post-op) présentaient un phénotype luminal A et de grade III. A l'inverse, les tumeurs avec un $Ki67$ pré-op $< 20\%$ pré-op et post-op $< 20\%$ étaient de phénotype luminal B (tableau 10).

Tableau 10 Caractéristiques histo-pathologiques initiales des tumeurs selon la décroissance de Ki67

Variation Ki67	Total (n=144)	< 20 % pré-op < 20% post-op (n=40)	< 20% pré-op > 20 % post-op (n=4)	> 20 % pré-op < 20% post-op (n=80)	> 20 % pré-op > 20 % post-op (n=20)
Taille tumorale (cm), n (%)					
T1	3 (2)	1 (2,5)	0 (0)	1 (1)	1 (5)
T2	104 (60)	21 (52,5)	4 (100)	52 (65)	10 (50)
T3	44 (25)	12 (30)	0 (0)	20 (25)	8 (40)
T4	23 (13)	6 (15)	0 (0)	7 (9)	1 (5)
Atteinte ganglionnaire (N), n (%)					
N (-)	101 (58)	24 (60)	1 (25)	48 (60)	12 (60)
N (+)	73 (42)	16 (40)	3 (75)	32 (40)	8 (40)
Statut hormonal, n (%)					
RE +/- RP +	70 (49)	28 (70)	3 (75)	32 (40)	7 (35)
RE +/- RP -	29 (21)	9 (23)	0 (0)	18 (22,5)	2 (10)
RE -/ RP +	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (5)
RE -/ RP -	43 (38)	3 (7)	1 (25)	29 (35)	10 (50)
Statut HER2, n (%)					
HER2-/HER2+	107 (74) / 37 (26)	30 (75) / 10 (25)	4 (100) / 0 (0)	56 (70) / 24 (30)	17(85) / 3 (15)
Classification moléculaire, n (%)					
Luminal A	26 (15)	21 (52,5)	3 (75)	0 (0)	0 (0)
Luminal B HER2-	64 (37)	7 (17,5)	0 (0)	39 (49)	8 (40)
Luminal B HER2+	32 (18)	9 (22,5)	0 (0)	12 (15)	2 (10)
HER2+	18 (10)	1 (2,5)	0 (0)	12 (15)	1 (5)
Triple négatif	24 (20)	2 (5)	1 (25)	17 (21)	9 (45)
Grade histologique, n (%)					
4 données manquantes					
I	3 (2)	1 (2,5)	1 (25)	1 (1)	0 (0)
II	81 (58)	37 (92,5)	1 (25)	32 (41)	11 (58)
III	56 (40)	2 (5)	2 (50)	44 (58)	8 (42)

La décroissance de Ki67 était corrélée de manière positive à la survie sans progression et à la survie globale. Mais chez les patientes avec Ki67 pré-op \geq 20% et post-op < 20%, le pronostic n'était pas similaire à celui de patientes avec Ki67 pré-op < 20% et post-op < 20%. Ainsi, la décroissance de Ki67 ne corrigeait pas un pronostic défavorable.

Les tests de Log rank n'ont pu être calculés car l'un des groupes (Ki67 pré-op < 20% et Ki67 post-op > 20% ; n = 4) n'avait pas présenté d'événements (figures 18 et 19).

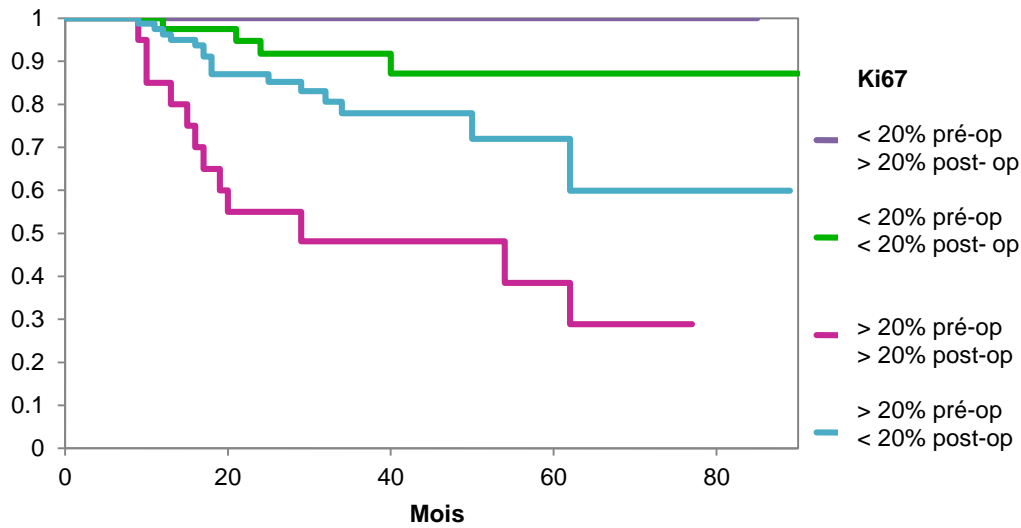


Figure 18 Survie sans progression selon le niveau de décroissance de Ki67
(Méthode de Kaplan Meier)

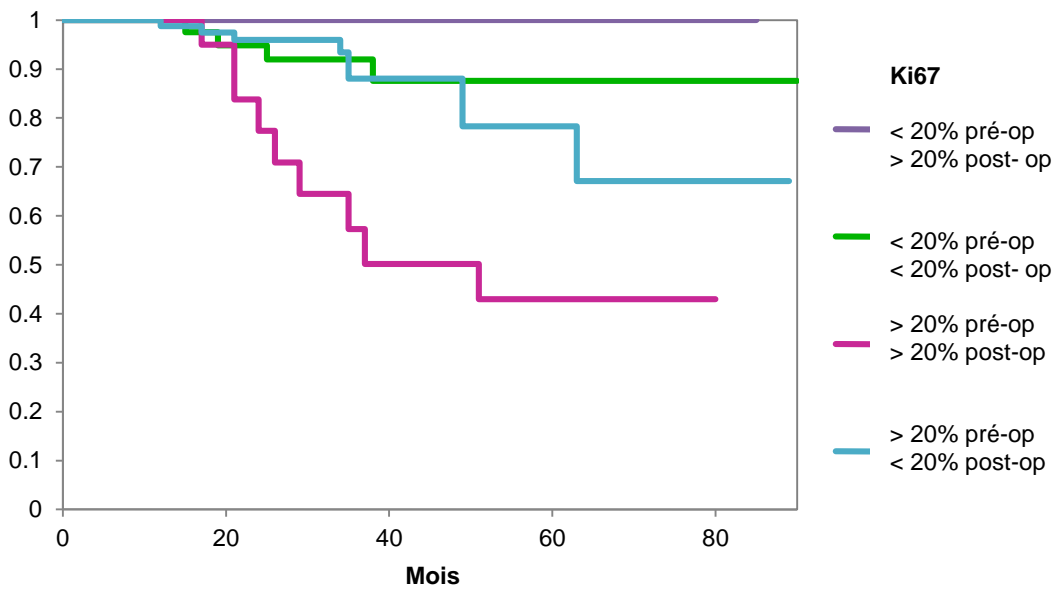


Figure 19 Survie globale selon le niveau de décroissance de Ki67
(Méthode de Kaplan Meier)

3.1.5. Ki67 post-chimiothérapie néo-adjuvante est-il un facteur pronostique ?

Les données de Ki67 sur pièce opératoire ont été disponibles pour 144 tumeurs. La valeur médiane de Ki67 était de 1,5% (0 - 80). Les tumeurs ont été classées en deux groupes : Ki67 < 20% (n = 120) et Ki67 ≥ 20% (n = 44). A 3 ans, le taux de survie sans progression était de 81% dans le groupe de patientes avec Ki67 < 20% contre 70% dans le groupe de patientes avec Ki67 ≥ 20%. La survie sans progression (p = 0,02) était significativement améliorée chez les patientes avec un Ki67 post-chimiothérapie < 20% (figure 20).

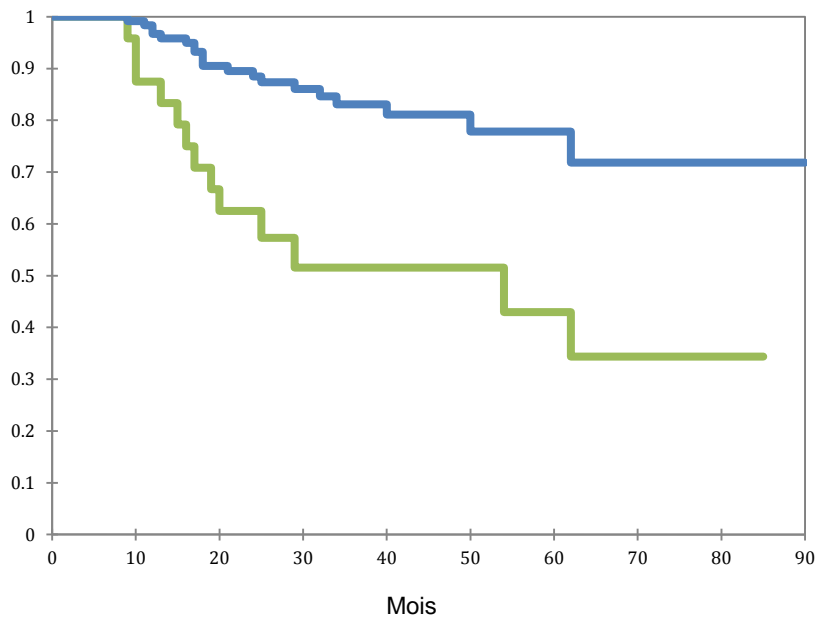


Figure 20 Survie sans progression selon Ki67 post-chimiothérapie
(Méthode de Kaplan Meier)

En analyse univariée, la régression de Cox a mis en évidence pour la survie sans progression, les facteurs pronostiques suivants : Ki67 post-chimiothérapie, pCR et chirurgie.

En analyse multivariée, elle a montré que Ki67 (≥ 20%) (HR : 2,42, IC_{95%} : 1,07-4,66 ; p = 0,03), l'absence de chirurgie (HR : 28,76, IC_{95%} : 2,69 - 306,8 ; p = 0,005) et l'absence de pCR (HR : 7,26, IC_{95%} : 11,02 - 55,27 ; p = 0,04) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic (tableau 11).

Tableau 11 Analyse univariée et multivariée de la survie sans progression

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
Ki67 post chimiothérapie (≥ 20%)	3,56	1,76-7,19	0,0004	2,42	1,07-4,66	0,03
Chirurgie (non)	79,39	7,88-801,3	0,002	28,76	2,69-306,8	0,005
Non-pCR	7,24	1,6-86,11	0,01	7,26	1,02-55,27	0,04

Le taux de survie globale à 3 ans était de 88% dans le groupe de patientes avec Ki67 < 20% contre 50% dans le groupe de patientes avec Ki67 ≥ 20%. La survie globale (p = 0,0006) était significativement améliorée chez les patientes avec un Ki67 post-chimiothérapie < 20% (figure 21)

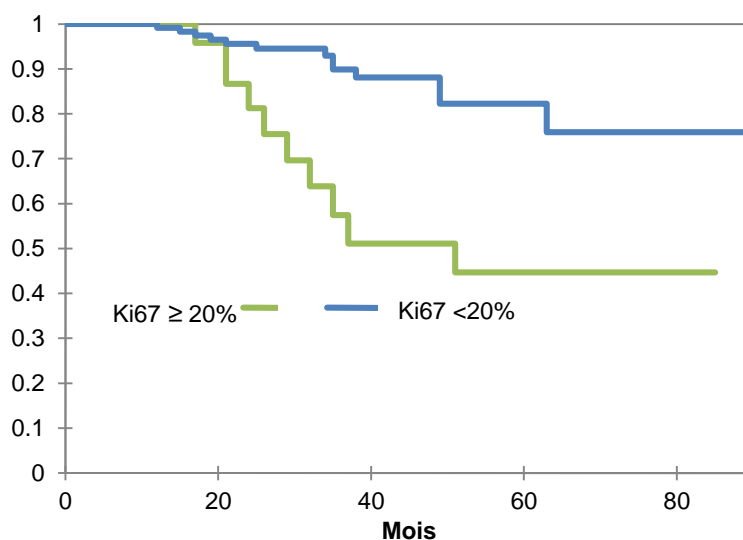


Figure 21 Survie globale selon le Ki67 post-chimiothérapie
(Méthode de Kaplan Meier)

Les facteurs pronostiques retrouvés en analyse univariée pour la survie globale étaient : Ki67 post-chimiothérapie, la pCR et la chirurgie. En analyse multivariée, Ki67 (≥ 20%) (HR : 2,62, IC_{95%} : 1,10 - 6,25; p = 0,02), l'absence de chirurgie (HR : 19,85, IC_{95%} : 1,94 - 202,7; p = 0,01) et l'absence de pCR (HR : 3,09, IC_{95%} : 1,38 - 24,78; p = 0,04) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic (tableau 12).

Tableau 12 Analyse univariée et multivariée de la survie globale

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
Ki67 post chimiothérapie (≥ 20%)	3,28	1,66-8,76	0,0015	2,62	1,10-6,25	0,02
Chirurgie (non)	49,94	5,33-467,3	0,006	19,85	1,94-202,7	0,01
Non-pCR	7,24	0,97-53,78	0,05	3,09	1,38-24,78	0,04

Ki67 en pré-chimiothérapie n'est pas un facteur pronostique de la survie sans progression et de la survie globale à la différence de la pCR, qui est un facteur de bon pronostique.

La variation de Ki67 et sa valeur en post-chimiothérapie semblent être pronostiques de la survie sans progression et de la survie globale.

Une décroissance de Ki67 et un Ki67 < 20% en post-chimiothérapie seraient des facteurs de bon pronostique.

3.2. Evaluation de l'impact de Ki67 en situation adjuvante

3.2.1. Concordance des valeurs de Ki67 entre biopsie et pièce opératoire

Les données anatomopathologiques concernaient 623 biopsies et 858 pièces opératoires. La concordance entre biopsie et pièce opératoire a été évaluée pour RE, RP, HER2, Ki67 et le grade SBR (tableau 13). Le délai entre la réalisation de la biopsie et de la chirurgie était au maximum de 70 jours.

La concordance dans l'expression des RE entre la biopsie et la pièce opératoire d'une même tumeur était excellente, avec un coefficient kappa de 0,95 (n = 554). Parmi les 6 cas discordants, 5 tumeurs étaient RE+ sur la biopsie mais RE- sur la pièce opératoire. Il n'y avait pas de relation entre le laboratoire et/ou le médecin ayant interprété le statut RE. Un seul cas était RE- sur la biopsie et RE+ sur la pièce opératoire (la lecture du statut RE avait été effectuée dans le même laboratoire mais par des médecins différents).

La concordance dans l'expression des RP entre la biopsie et la pièce opératoire était excellente (coefficient kappa de 0,83) (n= 516). Parmi les 43 cas discordants, 25 tumeurs étaient RP+ sur la biopsie et RP- sur la pièce opératoire et 18 tumeurs étaient RP- sur la biopsie et RP+ sur la pièce opératoire.

La concordance dans l'expression d'HER2 était satisfaisante (coefficient kappa de 0,74). Parmi les 38 tumeurs qui étaient HER2- sur la biopsie, 10 tumeurs étaient HER2- sur la pièce opératoire. A l'inverse, 8 tumeurs étaient HER2+ sur la biopsie avec un HER2 négatif sur la pièce opératoire.

Tableau 13 Concordance biopsie et pièce opératoire pour le statut RE, RP et HER2

Biopsie		Pièce opératoire			Kappa, IC _{95%}
		Positif	Négatif	Total	
RE	Positif (≥ 10%)	484	5	489	0,95 (0,95-0,96)
	Négatif (< 10%)	1	70	71	
	Total	485	75	560	
RP	Positif (≥ 10%)	345	25	370	0,83 (0,80-0,85)
	Négatif (< 10%)	18	171	189	
	Total	363	196	559	
HER2	Positif	28	10	38	0,74 (0,70-0,77)
	Négatif	8	502	510	
	Total	36	512	548	

Le taux de concordance dans l'expression du grade était excellent (coefficient kappa de 0,80). Aucune discordance n'a été retrouvée dans les grades I et III (tableau 14).

Tableau 14 Concordance entre biopsie et pièce opératoire pour le grade

Biopsie		Pièce opératoire			Total	Kappa, IC _{95%}
Grade	I	II	III			
I	91	34	0	125	0,80 (0,77-0,83)	
II	7	306	45	359		
III	0	2	68	70		
Total	98	342	113	553		

La figure 22 montre la distribution de Ki67 sur la biopsie et sur la pièce opératoire. Près de 40% des patients avaient une valeur de Ki67 comprise entre 10 et 20%. La valeur médiane de Ki67 était 10%.

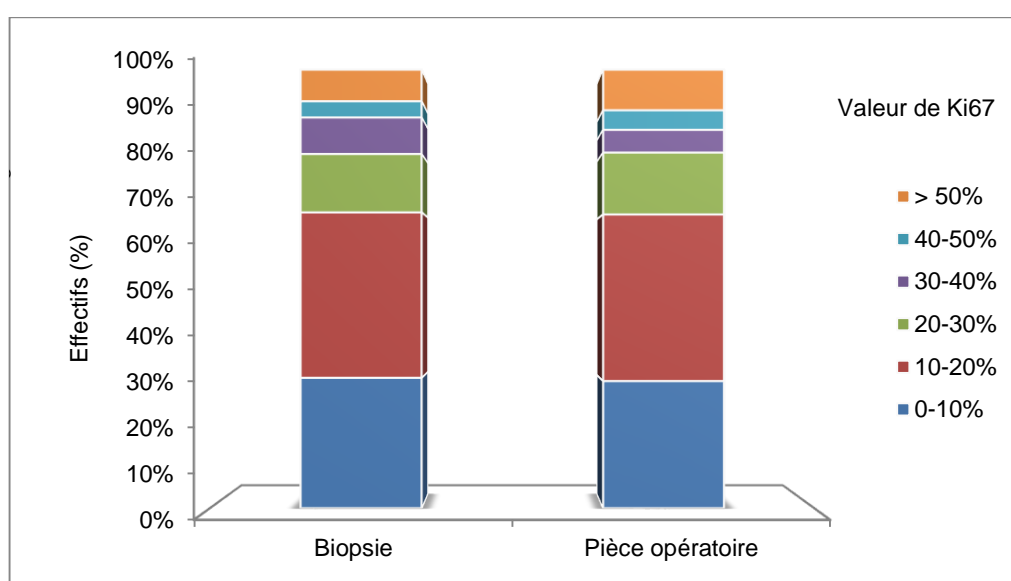


Figure 22 Distribution de Ki67 sur la biopsie et la pièce opératoire selon différents seuils de Ki67

Pour une valeur seuil de Ki67 de 20%, la concordance entre biopsie et pièce opératoire était excellente (coefficient kappa de 0,84) (tableau 15).

Tableau 15 Concordance du statut Ki67 entre biopsie et pièce opératoire

Biopsie		Pièce opératoire		Total	Kappa, IC _{95%}
		≥ 20%	< 20%		
Ki67	≥ 20%	142	29	171	0,84 (0,82-0,87)
	< 20%	34	357	391	
Total		176	386	562	

Soixante-trois cas étaient discordants, 29 patientes ayant un Ki67 \geq 20% sur la biopsie et un Ki67 $<$ 20% sur la pièce opératoire et 34 patientes avec un Ki67 $<$ 20% sur la biopsie et \geq 20% sur la pièce opératoire. Parmi les 63 cas discordants sur la mesure de Ki67 (figure 23) :

- 25 cas étaient interprétés dans le même laboratoire mais par des praticiens différents,
- 22 cas dans le même laboratoire et par le même médecin,
- 16 cas dans des laboratoires différents. Dans ce derniers cas, les biopsies étaient réalisées dans un laboratoire privé et les pièces opératoires au CHU.

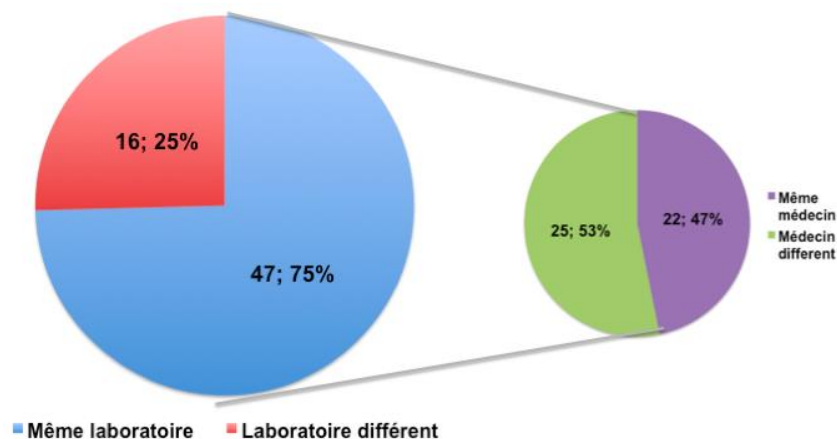


Figure 23 Cas discordants selon le laboratoire d'anatomopathologie et le médecin interprétant l'immunomarquage de Ki67

Parmi les 63 cas, la discordance sur Ki67 s'établissait essentiellement dans la zone comprise entre 10 et 30% (n = 49) (figure 24).

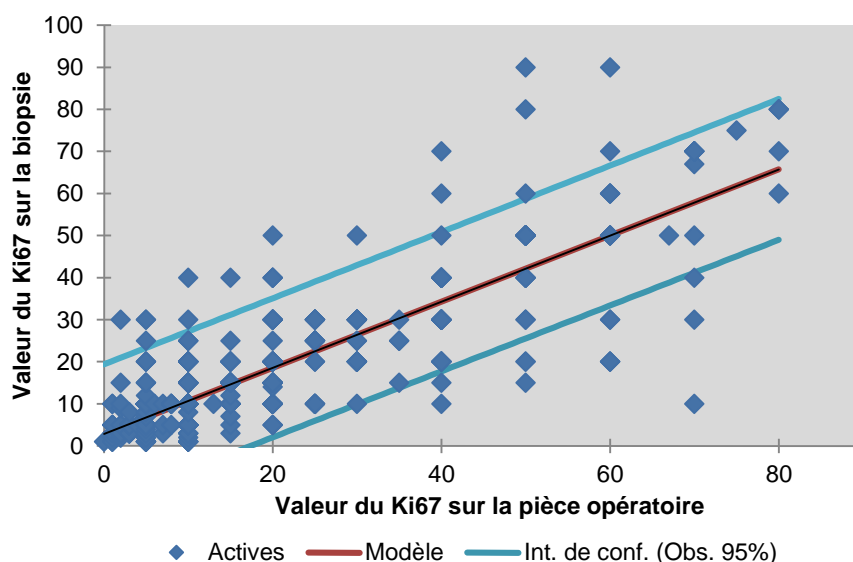


Figure 24 Répartition des valeurs de Ki67 sur biopsie et pièce opératoire

Dans le groupe de tumeurs ayant un Ki67 $\geq 20\%$ et en considérant une valeur seuil supplémentaire de 50% (tableau 16), 20 cas étaient trouvés discordants : 15 tumeurs avaient un Ki67 compris entre 20 et 50% sur la biopsie et un Ki67 $\geq 50\%$ sur la pièce opératoire. A l'inverse 5 tumeurs avaient un Ki67 $\geq 50\%$ sur la biopsie et un Ki67 entre 20 et 50% sur la pièce opératoire.

Tableau 16 Concordance du statut Ki67 entre biopsie et pièce opératoire, considérant deux valeurs seuils pour l'indice Ki67

Biopsie Ki67	Pièce opératoire			Total
	Négatif (< 20%)	Positif (20 - 49%)	Positif ($\geq 50\%$)	
Négatif (< 20%)	357	32	2	391
Positif (20-49%)	29	86	15	130
Positif ($\geq 50\%$)	0	5	36	41
Total	386	123	53	562

Il existe une très bonne concordance entre les données Ki67 évaluées sur la biopsie et la pièce opératoire d'une même tumeur. Les discordances sont essentiellement observées dans la zone 10-30%.

3.2.2. Impact de Ki67, seul ou en combinaison, dans les tumeurs de grade II

Nous avons choisi d'étudier l'impact de Ki67 comme facteur décisionnel dans la réalisation ou non d'une chimiothérapie chez 882 patientes non métastatiques présentant une tumeur de grade II et n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant.

Dans un premier temps, nous avons vérifié qu'il existait une différence de survie selon le grade histologique justifiant ainsi l'étude particulière des tumeurs de grade II.

La médiane de suivi des patientes était de 40 mois (2 - 99) ; 70 patientes décédaient (8%) et 58 patientes (7%) présentaient une récurrence de leur maladie.

Les patientes ayant une tumeur de grade II (n = 541) avaient un pronostic intermédiaire, si elles étaient comparées aux deux autres grades, tant en ce qui concernait la SSP (p < 0,0001) et que la SG (p = 0,042) (figures 25 et 26).

A 3 ans, la SSP était de 86% dans le groupe de patientes avec une tumeur de grade III, de 96% dans le groupe de patientes avec une tumeur de grade II et de 100% dans le groupe de patientes avec une tumeur de grade I.

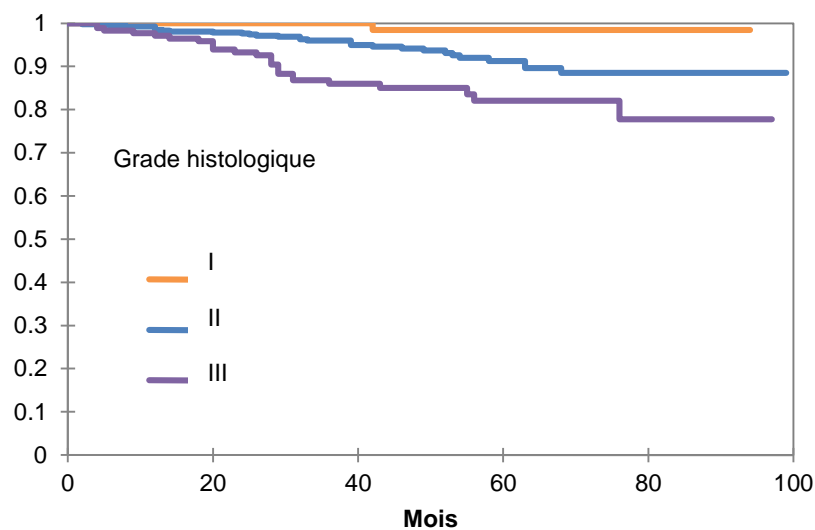


Figure 25 Survie sans progression selon le grade histologique chez les patientes traitées en adjuvant
(Méthode de Kaplan Meier)

A 3 ans, la SG était respectivement de 92%, 93% et de 99% pour les patientes avec une tumeur de grade III, II et I.

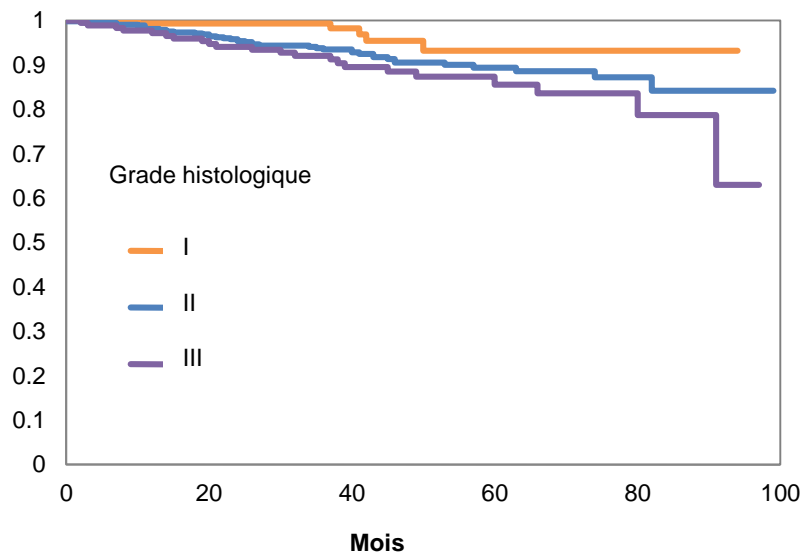


Figure 26 Survie globale selon le grade histologique chez les patientes traitées en adjuvant
(Méthode de Kaplan Meier)

Parallèlement, des traitements différents avaient été administrés en fonction du grade histologique de la tumeur. Ainsi, 85% des patientes avec une tumeur de grade I, de très bon pronostic, n'avaient pas reçu de chimiothérapie alors que la même proportion (85%) des patientes avec une tumeur de grade III, de mauvais pronostic, avaient bénéficié d'une chimiothérapie.

En revanche, seule la moitié des patientes présentant une tumeur de grade II avaient reçu une chimiothérapie ($p < 0,0001$).

L'objectif suivant de l'étude a été de comprendre les critères de réalisation de la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'une tumeur de grade II.

3.2.2.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes avec une tumeur de grade II

La population analysée correspond à l'ensemble des patientes présentant une tumeur de grade II sans métastase initiale et n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant. 541 patientes correspondaient à ces critères.

Quatre cent vingt-neuf patientes ont été classées selon $Ki67 < 20\%$ et 112 selon $Ki67 \geq 20\%$.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 17.

$Ki67 \geq 20\%$ était corrélé de manière significative à un âge jeune ($p = 0,008$), à une taille tumorale > 2 cm ($p < 0,001$), à des RE et RP négatifs ($p < 0,001$), HER2+ ($p = 0,002$) et une atteinte ganglionnaire ($p = 0,04$). Les tumeurs avec $Ki67 < 20\%$ étaient majoritairement de type luminal A (69%) ou luminal B HER2- (25%). Les tumeurs avec $Ki67 \geq 20\%$ étaient majoritairement de type luminal B, HER2- et triple négatif ($p < 0,001$).

Tableau 17 Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes avec une tumeur de grade II

Ki67	Total (n=541)	< 20% (n=429)	≥ 20% (n=112)	p
Age (ans), médiane (min-max)	61 (30-90)	62 (30-89)	58 (36-90)	0,008
Statut ménopausique n (%)				NS
Pré-ménopause	142 (26)	102 (23)	40 (35)	
Post-ménopause	399 (74)	327 (77)	72 (65)	
IMC, (kg/m²), médiane (range)	26,8 (17,1-50,8)	26,6 (17,1-45,8)	27 (17,6-50,8)	NS
Taille tumorale, n (%)				< 0,001
T1	339 (62)	276 (64)	63 (56)	
T2	165 (30)	125 (29)	40 (35)	
T3	26 (4)	20 (4)	6 (5)	
T4	9 (4)	7 (3)	2 (4)	
Atteinte ganglionnaire (N), n (%)				0,04
N (-)	346 (64)	284 (66)	62 (55)	
N (+)	195 (36)	145 (34)	50 (45)	
Statut hormonal, n (%)				< 0,001
RE +/- RP +	374 (69)	303 (70)	71 (63)	
RE +/- RP -	135 (24)	111 (25)	24 (21)	
RE -/ RP +	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,9)	
RE -/ RP -	31 (6,9)	15 (5)	16 (15,1)	
Statut HER2 n (%)				0,002
HER2-/HER2+	509 (94) / 32 (6)	411 (95) / 18 (5)	98 (87) / 14 (13)	
Classification moléculaire, n (%)				< 0,001
Luminal A	295 (54)	295 (69)	0 (0)	
Luminal B HER2-	189 (35)	106 (25)	83 (74,1)	
Luminal B HER2+	26 (5)	13 (3)	13 (11,6)	
HER2+	6 (1)	5 (1)	1 (0,8)	
Triple négatif	25 (4)	10 (2)	15 (13,4)	
Type histologique, n (%)				< 0,001
CCI	391 (72)	290 (67)	101 (90)	
CLI	162 (30)	147 (34)	15 (13)	
Autre	12 (2)	11 (3)	1 (0,8)	

3.2.2.2. Traitements reçus par les patientes avec une tumeur de grade II

Soixante et onze pour cent des patientes présentant une tumeur avec un Ki67 < 20% avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice contre 57% des patientes avec un Ki67 ≥ 20% (du fait d'une taille tumorale plus importante). Deux patientes (1%) n'avaient pu être opérées, en raison d'un refus.

Les patientes avec un Ki67 ≥ 20% avaient reçu dans 64% des cas une chimiothérapie adjuvante (p < 0,001), un traitement anti-HER2 dans 11% des cas et une hormonothérapie dans 85% des cas (p < 0,001).

La réalisation de la radiothérapie était identique dans les deux groupes (tableau 18).

Tableau 18 Traitements reçus par les patientes avec une tumeur de grade II

Ki67	Total (n=541)	< 20% (n=429)	≥ 20% (n=112)	p
Chirurgie, n (%)				0,001
Tumorectomie	369 (68)	305 (71)	64 (57)	
Mastectomie	165 (31)	121 (28)	44 (40)	
Pas de chirurgie	5 (1)	3 (1)	2 (3)	
Chimiothérapie adjuvante, n (%)				< 0,001
Oui	249 (46)	177 (41)	72 (64)	
Non	292 (54)	252 (59)	40 (46)	
Radiothérapie adjuvante, n (%)				NS
Oui	481 (88)	384 (89)	97 (86)	
Non	60 (12)	45 (11)	15 (14)	
Hormonothérapie adjuvante, n (%)				< 0,001
Oui	512 (94)	416 (96)	96 (85)	
Non	29 (6)	13 (4)	16 (15)	
Thérapies ciblées anti-HER2, n (%)				0,009
Oui	29 (5)	17 (4)	12 (11)	
Non	512 (95)	412 (96)	100 (89)	

3.2.2.3. Facteurs décisionnels Ki67 et UPA-PAI/1 dans le cas de tumeurs de grade II

Dans le service d'Oncologie Médicale du CHU de Limoges, la présence d'une atteinte ganglionnaire macroscopique est un critère habituel de décision d'une chimiothérapie, sauf contre-indication.

Aussi, dans le cadre de l'analyse des pratiques nous avons éliminé ces patientes qui sont traitées systématiquement. Nous avons sélectionné les patientes avec une tumeur de grade II sans atteinte ganglionnaire pour étudier l'impact de Ki67 et UPA-PAI-1, deux facteurs d'aide décisionnelle, habituellement retenus.

La population étudiée correspondait à l'ensemble des patientes ayant une tumeur de grade II sans atteinte ganglionnaire, sans métastase initiale et n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant.

Parmi les 315 patientes pour lesquelles les valeurs de Ki67 et UPA/PAI-1 étaient disponibles 128 patientes correspondaient aux critères d'inclusion et trois groupes étaient stratifiés par ces paramètres (tableau 19).

Tableau 19 Tri des sous-groupes selon les valeurs d'UPA/PAI-1 et Ki67

	UPA et PAI-1 négatifs	UPA ou PAI-1 positifs	UPA et PAI-1 positifs
Ki67 < 20%	47	35	19
Ki67 ≥ 20%	8	10	9

Le traitement chirurgical, la réalisation d'une radiothérapie adjuvante et d'un traitement par anti-HER2 étaient administrés de façon similaire.

L'hormonothérapie avait majoritairement été instaurée pour les patientes avec Ki67 < 20% quel que soit le taux d'UPA/PAI-1, du fait d'une surexpression des récepteurs hormonaux comme précédemment décrit (cf. tableau 17). En revanche, la réalisation de la chimiothérapie dépendait des sous-groupes ($p < 0,001$) (tableau 20).

Tableau 20 Décision de chimiothérapie en fonction d'UPA/PAI-1 et Ki67

	UPA et PAI-1 négatifs	UPA ou PAI-1 positifs	UPA et PAI-1 positifs
Ki67 < 20%	47	35	19
Chimiothérapie	3	22	5
Pas de chimiothérapie	44	13	14
Ki67 ≥ 20%	8	10	9
Chimiothérapie	1	3	9
Pas de chimiothérapie	7	7	0

Dans le groupe des 47 patientes avec Ki67 < 20% et UPA/PAI-1 négatifs, la majorité des patientes ($n = 44$; 93,6%) n'avait pas reçu de chimiothérapie. Chez trois patientes, une taille > 4 cm et un âge < 45 ans avaient été les deux critères pour la réalisation d'une chimiothérapie.

Dans le groupe des 54 patientes avec Ki67 < 20%, UPA et/ou PAI-1 positifs, la moitié des patientes avait reçu une chimiothérapie. Un PAI-1 seul positif, une taille tumorale > 3 cm, un âge > 80 ans et /ou des comorbidités associées avaient en revanche été des critères de non réalisation de la chimiothérapie pour 27 patientes.

Sur les 8 patientes avec Ki67 ≥ 20% et UPA/PAI-1 négatifs, 7 patientes n'avaient pas reçu une chimiothérapie. Une taille tumorale post-opératoire de 3,8 cm avait été le critère de choix pour la réalisation de la chimiothérapie chez une patiente.

Dans le groupe Ki67 ≥ 20%, UPA et/ou PAI-1 positifs, 7 patientes sur 19 (36,8%) n'avaient pas reçu de chimiothérapie. Un âge > 80 ans et /ou des comorbidités, voire un refus des patientes, avaient été des critères de non réalisation de la chimiothérapie. Pour une patiente devenue métastatique au décours de la prise en charge, une chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique avait été instaurée et cette patiente n'a pas alors été considérée comme ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.

3.2.2.4. Survie sans progression et survie globale chez les patientes avec une tumeur de grade II

La durée médiane du suivi était de 39 mois (2 - 82) ; 8 patientes (6%) décédaient et 4 patientes (3%) présentaient une récurrence de leur maladie.

Deux groupes ont été sélectionnés : celui des 44 patientes, avec UPA/PAI-1 négatifs et Ki67 < 20%, n'ayant pas reçu de chimiothérapie et celui des 39 patientes, avec UPA et/ou PAI-1 positif(s) et Ki67 ≥ 20% ou < 20%, ayant reçu une chimiothérapie.

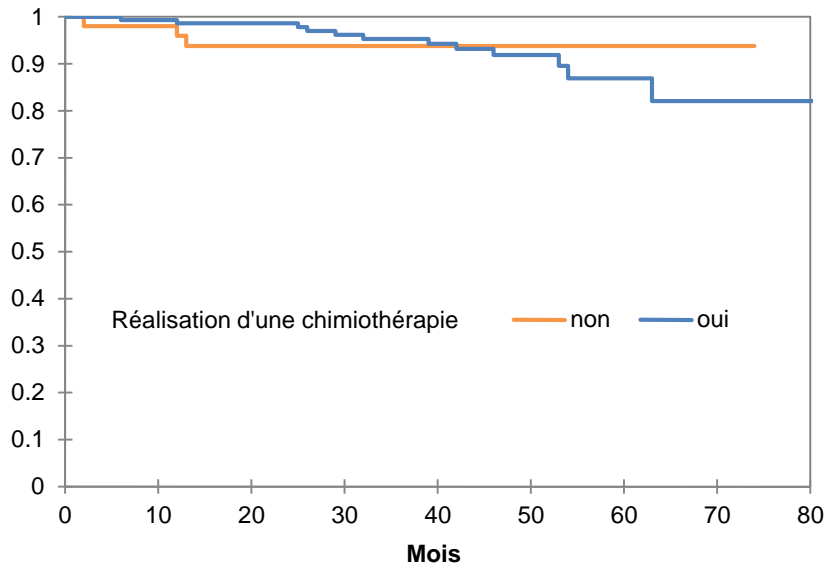


Figure 27 Survie sans progression des patientes de grade II en fonction de la chimiothérapie
(Méthode de Kaplan Meier)

Il n'a pas été retrouvé de bénéfice significatif en terme de SG et de SSP chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie et celles n'ayant pas reçu de chimiothérapie ($p > 0,05$) (figures 27 et 28).

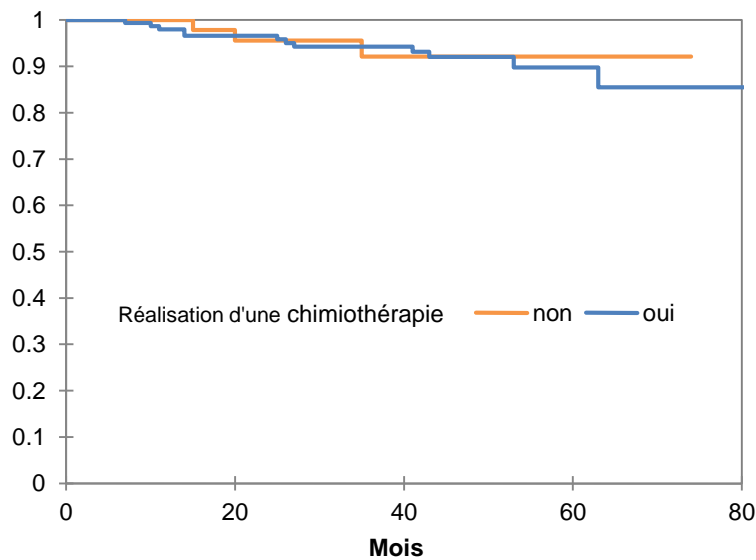


Figure 28 Survie globale des patientes de grade II en fonction de la chimiothérapie
(Méthode de Kaplan Meier)

La combinaison de Ki67 < 20% et UPA/PAI-1 négatifs définit un groupe de bon pronostic. L'absence de réalisation de chimiothérapie n'est pas défavorable à ces patientes.

3.2.3. Impact de Ki67 chez les patientes avec atteinte ganglionnaire et traitées en adjuvant

La deuxième situation pour laquelle il n'existe pas de consensus sur la réalisation de la chimiothérapie est la présence, après un curage axillaire, de 1 à 3 ganglions envahis macroscopiquement (1 à 3 N+).

Dans un premier temps, nous avons choisi d'étudier les caractéristiques de toutes les patientes avec une atteinte ganglionnaire prouvée.

3.2.3.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées en adjuvant et avec atteinte ganglionnaire

Deux cent quatre-vingt-dix-neuf patientes avaient une atteinte ganglionnaire avec au moins un ganglion envahi. Deux cent trente patientes présentaient une atteinte modérée de 1 à 3 N+ et 69 patientes une atteinte supérieure à 3 ganglions (> 3 N+). Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 21.

L'atteinte ganglionnaire > 3 N+ était corrélée de manière significative à une taille tumorale > 2 cm ($p < 0,04$), à des RE et RP négatifs ($p < 0,001$) et un grade III ($p = 0,03$). Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire > 3 N+ était associée au phénotype triple négatif ($p < 0,001$). Une atteinte ganglionnaire de 1 à 3 N+ était liée aux types luminal B HER2+ et luminal A ($p < 0,001$). Il n'était pas retrouvé de différences selon l'âge, le statut ménopausique, l'IMC des patientes, l'expression d'HER2 et le type histologique des tumeurs.

Tableau 21 Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées en adjuvant, avec atteinte ganglionnaire

	Total (n=299)	1 à 3 N+ (n=230)	> 3 N+ (n=69)	P
Age (ans), médiane (min-max)	60 (30-90)	61 (37-90)	58 (30-89)	NS
Statut ménopausique, n (%)				NS
Pré-ménopause	92 (31)	71 (31)	21 (31)	
Post-ménopause	207 (69)	159 (69)	48 (69)	
IMC, (kg/m²), médiane (min-max)	26,4 (17,2-50,8)	26,8 (18,0-42,5)	26,2 (17,2-50,8)	NS
Taille tumorale (cm), n (%)				0,04
T1	129 (43)	109 (48)	20 (39)	
T2	135 (45)	99 (43)	36 (52)	
T3	27 (10)	18 (8)	9 (13)	
T4	6 (2)	3 (1)	3 (4)	
Statut hormonal, n (%)				< 0,001
RE +/ RP +	197 (66)	160 (70)	37 (53)	
RE +/ RP -	66 (22,7)	51 (22)	15 (23)	
RE -/ RP +	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0)	
RE -/ RP -	35 (11)	18 (7,6)	17 (24)	
Statut HER2 n (%)				NS
HER2- / HER2+	30 (10) / 269 (90)	210 (91) / 20 (9)	59 (85) / 10 (15)	
Grade histologique, n (%)				0,03
I	31 (10)	27 (12)	4 (6)	
II	195 (65)	155 (68)	40 (58)	
III	72 (25)	48 (20)	24 (36)	
Classification moléculaire, n (%)				< 0,001
Luminal A	133 (45)	110 (48)	23 (33)	
Luminal B HER2-	111 (37)	90 (40)	21 (30)	
Luminal B HER2+	20 (7)	12 (5)	8 (12)	
HER2+	10 (3)	8 (3)	2 (3)	
Triple négatif	25 (8)	10(4)	15 (22)	
Type histologique, n (%)				NS
CCI	242 (80)	186 (81)	56 (80)	
CLI	66 (21)	49 (21)	15 (23)	
Autre	5 (1)	4 (2)	1 (1)	

Les traitements proposés étaient adaptés au statut ganglionnaire (tableau 22). Les patientes avec 1 à 3 N+ avaient bénéficié d'un traitement conservateur (63% versus 38%) à l'inverse des patientes avec une atteinte ganglionnaire massive qui avaient subi dans 57% des cas une mastectomie ($p < 0,001$) du fait d'une taille tumorale plus importante.

Aucune différence entre les deux groupes n'était apparue dans la réalisation de la chimiothérapie, de la radiothérapie et dans l'administration de thérapies ciblées anti-HER2. Les patientes avec 1 à 3 N+ avaient reçu de l'hormonothérapie dans 91% des cas contre 78% des cas pour les patientes avec > 3 N+ ($p < 0,001$) (tableau 22).

Tableau 22 Traitements adjuvants proposés aux patientes avec atteinte ganglionnaire

	Total (n=299)	1 à 3 N+ (n=230)	> 3 N+ (n=69)	p
Chirurgie, n (%)				< 0,001
2 données manquantes				
Tumorectomie	168 (57)	141 (63)	27 (38)	
Mastectomie	126 (42)	87 (37)	39 (57)	
Pas de chirurgie	3 (1)	0 (0)	3 (5)	
Chimiothérapie adjuvante, n (%)				NS
Oui	225 (75)	170 (73)	55 (79)	
Non	74 (25)	60 (27)	14 (21)	
Radiothérapie adjuvante, n (%)				NS
Oui	272 (90)	211 (91)	61 (88)	
Non	27 (10)	19 (9)	8 (12)	
Hormonothérapie adjuvante, n (%)				0,002
Oui	265 (88)	211 (91)	54 (78)	
Non	34 (12)	18 (9)	15 (22)	
Thérapies ciblées anti-HER2, n (%)				NS
Oui	27 (11)	20 (9)	7 (10)	
Non	272 (99)	210 (91)	62 (90)	

3.2.3.2. Survie sans progression et survie globale en adjuvant des patientes avec atteinte ganglionnaire

Après avoir relevé les données clinico-pathologiques et les traitements reçus par les patientes, nous avons voulu vérifier s'il existait au sein de la sous-population étudiée, des différences en terme de SG et de SSP pouvant conduire à une étude plus approfondie de l'un des deux groupes.

La durée médiane du suivi pour la population était de 40 mois (2 - 97) ; 33 patientes (11%) décédaient et 35 patientes (11%) présentaient une récurrence de leur maladie. Les principales localisations des récurrences étaient l'os (26%), les viscères (18%), les ganglions (17%), la peau (14%) et le cerveau (11%).

A 3 ans, le taux de survie sans progression des patientes avec 1 à 3 N+ s'établissait à 95% contre 75% pour les patientes avec > 3N+ ($p = 0,0001$) (figure 29).

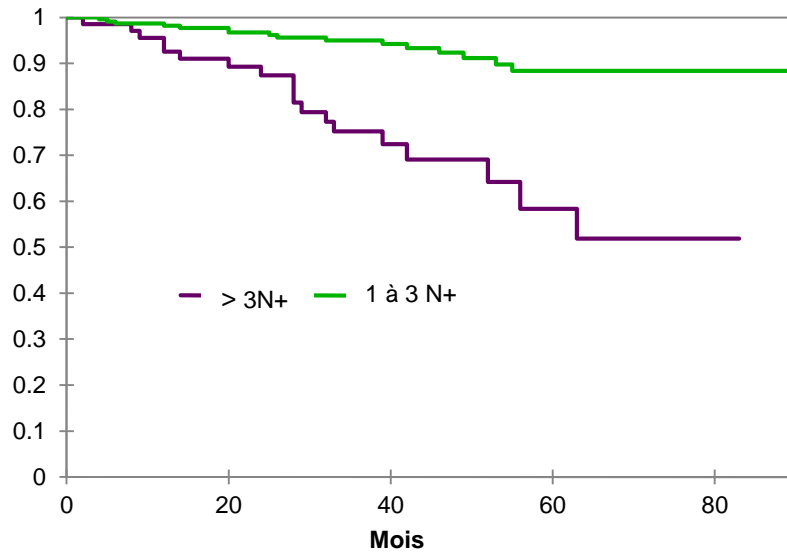


Figure 29 Survie sans progression en adjuvant des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

(Méthode de Kaplan Meier)

Le statut RE, Ki67, le type de chirurgie et la chimiothérapie adjuvante étaient, en analyse univariée, des facteurs pronostiques pour la survie sans progression (tableau 23).

En analyse multivariée, l'absence de RE (HR : 2,70, IC_{95%} : 1,13-6,41 ; p = 0,02), l'absence de chimiothérapie (HR : 2,37, IC_{95%} : 1,02-5,62 ; p = 0,04), l'absence de chirurgie (HR : 4,59, IC_{95%} : 0,56-37,6 ; p = 0,02) et l'atteinte ganglionnaire (HR : 3,85, IC_{95%} : 1,72-8,31 ; p < 0,0001) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la survie sans progression.

En revanche, Ki67 n'était pas un facteur pronostique indépendant pour la survie sans progression (tableau 23).

Tableau 23 Régression logistique de Cox en analyse univariée et multivariée pour la survie sans progression

	Univariée			Multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
RE (négatif)	2,97	1,42-6,20	0,003	2,70	1,13-6,41	0,02
Ki67 (20%)	1,96	1,01-3,82	0,04	1,57	0,69-3,52	0,27
Chimiothérapie (non)	1,48	0,69-3,16	0,2	2,37	1,02-5,62	0,04
Chirurgie (non)	8,87	1,13-69,45	0,037	4,59	0,56-37,6	0,02
Atteinte ganglionnaire (oui)	4,75	2,44-9,27	< 0,0001	3,85	1,72-8,31	< 0,0001

A 3 ans, le taux de survie globale des patientes avec 1 à 3 N+ était de 95% contre 77% pour les patientes avec > 3 N+ (p = 0,0001) (figure 30).

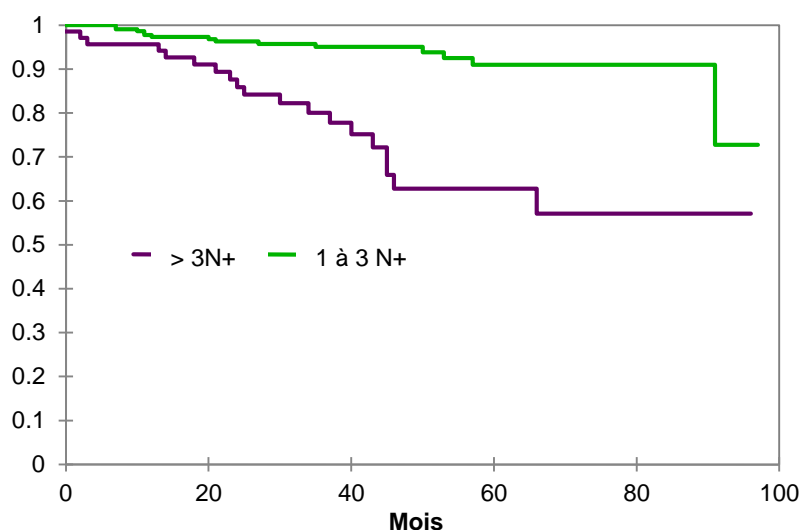


Figure 30 Survie globale des patientes traitées en adjuvant selon l'atteinte ganglionnaire
(Méthode de Kaplan Meier)

L'âge, la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante étaient, en analyse univariée, des facteurs pronostiques pour la survie globale contrairement à Ki67 (tableau 24).

En analyse multivariée, l'âge > 50 ans (p = 0,02), l'absence de chimiothérapie (p = 0,0003), l'absence de chirurgie (p = 0,02) et l'atteinte ganglionnaire (HR : 4,63, IC_{95%} : 2,10 -10,17 ; p < 0,0001) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la survie globale (tableau 24).

Tableau 24 Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques pour la survie globale

	Univariée			Multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
Age (< 50 ans)	0,22	0,06-0,73	0,01	0,07-0,79	0,24	0,02
Ki67 (> 20%)	1,30	0,65-2,59	0,45			
Chimiothérapie (non)	3,02	1,50-6,04	0,0018	1,9-8,7	4,08	0,0003
Chirurgie (non)	24,9	5,21-119,3	< 0,0001	1,4-114,2	12,9	0,02
Atteinte ganglionnaire (oui)	5,09	2,58-10,16	< 0,0001	2,10-10,17	4,63	< 0,0001

3.2.4. Impact de Ki67 en adjuvant chez les patientes avec 1 à 3 ganglions envahis

Comme nous l'avons précédemment montré, la survie des patientes avec 1 à 3 N+ a été très supérieure à celles ayant > 3 N+. Nous avons choisi de nous intéresser spécifiquement à la population des 1 à 3 N+. En effet, cette population de bon pronostic pourrait bénéficier d'une désescalade thérapeutique sous réserve d'identification de facteurs pronostiques.

3.2.4.1. Caractéristiques des patientes avec 1 à 3 ganglions envahis

Parmi les 299 patientes traitées en adjuvant et présentant un envahissement ganglionnaire prouvé, 230 patientes avaient une atteinte de 1 à 3 ganglions (figure 31). Dans 65% des cas, il s'agissait de macro-métastases (pN1 ; taille > 2mm), dans 26% des cas, de micro-métastases (pN1 (mi) ; taille entre 0,2 à 2 mm) et dans 7% de nano-métastases (pN0 (i+) ; taille < 0,2 mm). Des cellules tumorales isolées étaient identifiées dans 2% des cas.

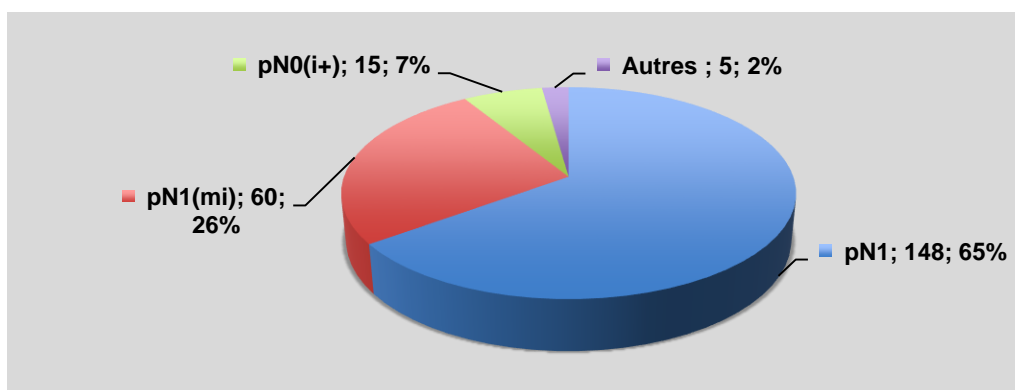


Figure 31 Caractéristique des atteintes ganglionnaires

pN1 : macro-métastase, pN1 (mi) : micro-métastase, pN0 (i+) : nano-métastase

Actuellement, les seules indications de chimiothérapie sont la présence de macro-métastases. L'intérêt de Ki67 a donc uniquement été étudié chez les patientes répondant à cette exigence. Les patientes avec micro-métastases, nano-métastases et cellules tumorales ont été exclues de l'analyse. Cent quarante-huit patientes ont été analysées (tableau 25), dont 93 patientes avec un Ki67 < 20% et 55 avec un Ki67 ≥ 20%.

Ki67 ≥ 20% était corrélé de manière significative à des RE et RP négatifs ($p < 0,001$) ainsi qu'à HER2+ ($p = 0,003$) et un grade III ($p < 0,001$). Les tumeurs avec Ki67 ≥ 20% étaient majoritairement de type luminal B, HER2- et triple négatif ($p < 0,001$). Les tumeurs avec Ki67 < 20% étaient majoritairement de type luminal A ou luminal B, HER2-. Le statut ménopausique, l'IMC, l'âge et la taille tumorale n'étaient pas discriminants.

Tableau 25 Caractéristiques histo-pathologiques des tumeurs associées à 1 à 3 ganglions envahis

	Total (n=148)	< 20% (n=93)	≥ 20% (n=55)	p
Taille tumorale (cm), n (%)				NS
1 donnée manquante				
T1	63 (43)	40 (43)	23 (43)	
T2	66 (45)	41 (44)	25 (46)	
T3	15 (10)	9 (10)	6 (11)	
T4	3 (2)	3 (3)	0 (0)	
Statut hormonal, n (%)				< 0,001
RE +/- RP +	104 (70)	73 (78)	31 (56)	
RE +/- RP -	31 (20)	19 (20)	12 (21)	
RE -/ RP +	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
RE -/ RP -	12 (8)	1 (2)	11 (20)	
Statut HER2 n (%)				0,003
HER2-/HER2+	138 (93) / 10 (7)	92 (98) / 1 (2)	46 (83) / 9 (17)	
Grade histologique SBR n (%)				< 0,001
I	15 (10)	14 (15)	1 (2)	
II	102 (69)	75 (81)	27 (49)	
III	31 (21)	4 (4)	27 (49)	
Classification moléculaire, n (%)				< 0,001
Luminal A	72 (49)	72 (78)	0 (0)	
Luminal B HER2 -	57 (39)	19 (20)	38 (70)	
Luminal B HER2 +	7 (4)	1 (1)	6 (11)	
HER2+	3 (2)	0 (0)	3 (5)	
Triple négatif	9 (6)	1 (1)	8 (14)	

3.2.4.2. Traitements proposés lorsque 1 à 3 ganglions étaient envahis

Les patientes avaient bénéficié majoritairement d'une chirurgie conservatrice, quel que soit la valeur de Ki67. La réalisation d'un ganglion sentinelle avait été majoritairement effectuée dans les groupes à Ki67 < 20% (p = 0,01) ; le nombre médian de ganglions prélevés était de 13.

Une chimiothérapie adjuvante et un traitement par anti-HER2 étaient principalement proposés dans le groupe de patientes avec Ki67 ≥ 20% (91%; p < 0,05). L'hormonothérapie avait été administrée à la quasi totalité des patientes avec Ki67 < 20% (96% ; p < 0,001).

La réalisation de la radiothérapie n'était pas différente dans les deux groupes (tableau 26).

Tableau 26 Traitements reçus par les patientes avec à 1 à 3 ganglions envahis

	Total (n=148)	< 20% (n=93)	≥ 20% (n=55)	p
Chirurgie n (%)				NS
2 données manquantes				
Tumorectomie	85 (57)	54 (58)	31 (58)	
Mastectomie	61 (43)	39 (42)	22 (42)	
Pas de chirurgie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ganglion sentinelle, n (%)				0,01
Oui	115 (22)	78 (83)	37 (67)	
Non	33 (71)	15 (17)	18 (32)	
Nombre de ganglions prélevés, médiane (min-max)	13 (1-32)	12 (2-32)	12 (1-31)	NS
pN1 (mi) associé, n (%)				NS
Oui	10 (6)	6 (7)	4 (7)	
Non	138 (94)	87 (93)	51 (93)	
Chimiothérapie adjuvante, n (%)				0,02
Oui	121 (19)	71 (77)	50 (91)	
Non	27 (81)	22 (23)	5 (9)	
Radiothérapie adjuvante, n (%)				NS
Oui	139 (94)	87 (93)	52 (94)	
Non	9 (6)	6 (7)	3 (6)	
Hormonothérapie adjuvante, n (%)				0,0003
Oui	133 (89)	90 (96)	43 (78)	
Non	15 (11)	3 (4)	12 (12)	
Thérapies ciblées anti-HER2, n (%)				0,0001
Oui	11 (7)	1 (1)	10 (18)	
Non	137 (93)	92 (99)	45 (82)	

3.2.4.3. Survie sans progression et survie globale en adjuvant chez les patientes avec 1 à 3 ganglions envahis

La durée médiane du suivi était de 39 mois (2 - 91) ; 11 patientes (7%) décédaient et 11 patientes (7%) récidivaient. Les principales localisations des récurrences étaient les viscères (45%), la peau (27%), l'os (18%), les ganglions (9%) et le cerveau (9%).

Le taux de survie sans progression était significativement améliorée chez les patientes avec Ki67 < 20% (98% versus 85%, p = 0,0001) (figure 32).

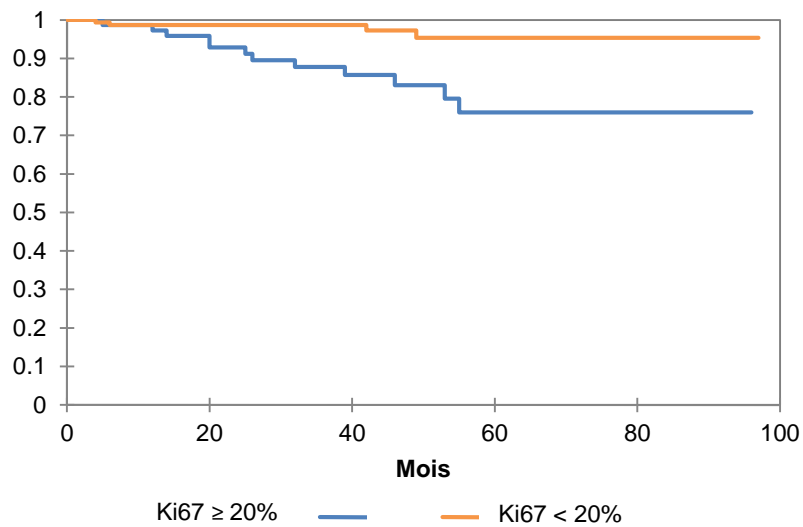


Figure 32 Survie sans progression des patientes avec 1 à 3 N+ selon Ki67
(Méthode de Kaplan Meier)

L'âge, le statut RE, la radiothérapie et Ki67 étaient facteurs pronostiques pour la SSP, en analyse univariée. En analyse multivariée, l'âge (HR : 4,61, IC_{95%} : 1,17-18,17 ; p = 0,02), Ki67 (HR : 8,73, IC_{95%} : 1,81-42,12 ; p = 0,006), le statut RE (HR : 3,38, IC_{95%} : 1,09-15,14 ; p = 0,04) et la radiothérapie (HR : 12,39, IC_{95%} : 2,27-67,43 ; p = 0,003) étaient des facteurs pronostiques indépendants de la SSP (tableau 27).

Tableau 27 Régression logistique en analyse univariée et multivariée pour la survie sans progression

	Univariée			Multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
Age (<50 ans)	3,34	1,01-10,96	0,04	4,61	1,17-18,17	0,02
RE (négatif)	4,35	1,15-16,49	0,03	3,38	1,09-15,14	0,04
Ki67 (> 20%)	8,48	1,81-38,9	0,0065	8,73	1,81-42,12	0,006
Radiothérapie (non)	11,10	2,25-54,74	0,003	12,39	2,27-67,43	0,003

Il n'y avait pas de différence significative en terme de SG entre les deux groupes (p = 0,2) (figure 33).

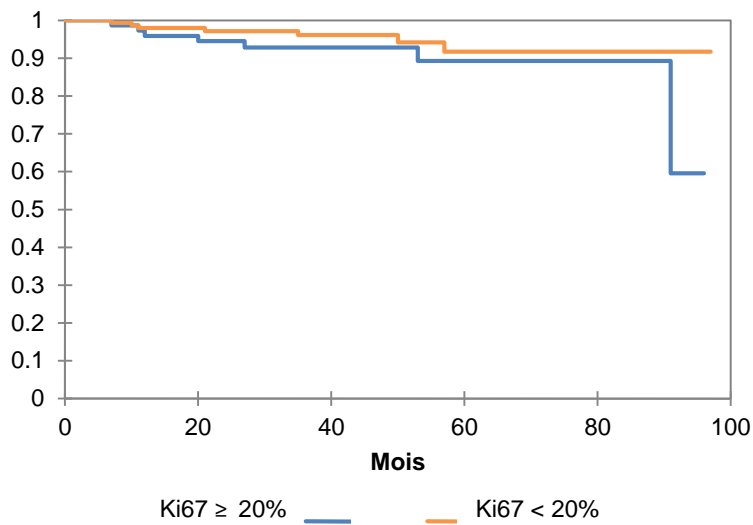


Figure 33 Survie globale des patientes avec 1 à 3 N+ selon Ki67
(Méthode de Kaplan Meier)

Dans le sous-groupe de patientes RH+, HER2- (n = 135), une différence significative en terme de survie sans progression était observée (p = 0,03). A 3 ans, le taux de SSP était de 93% dans le groupe de patientes avec un Ki67 ≥ 20% contre 98% dans le groupe de patientes avec Ki67 < 20%.

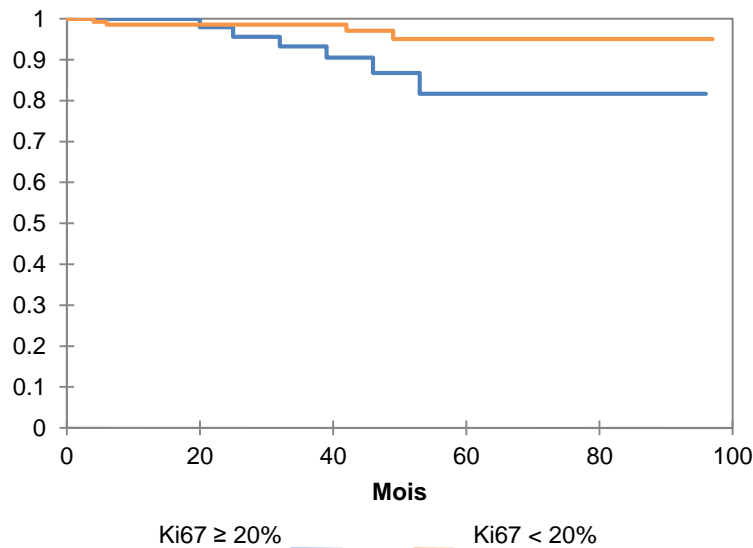


Figure 34 Survie sans progression selon le Ki67 chez les patientes RE+ HER2- avec 1 à 3 N+
(Méthode de Kaplan Meier)

Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale entre les deux groupes ($p = 0,5$) (figure 35)

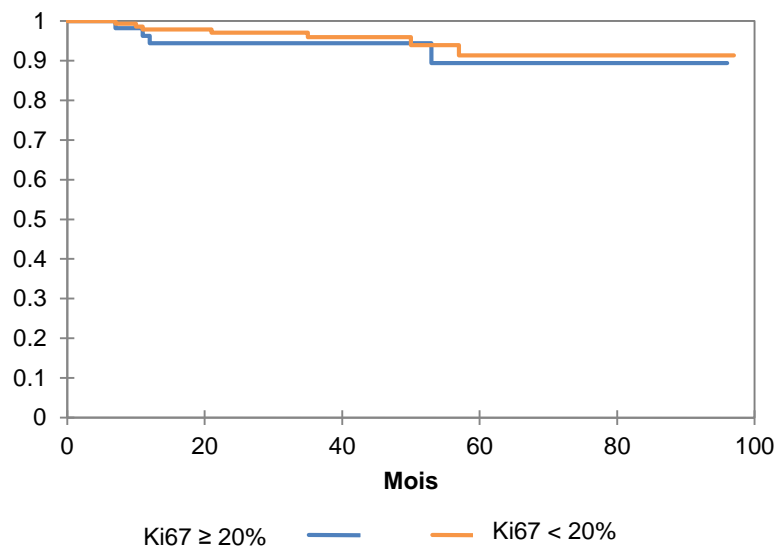


Figure 35 Survie globale selon le Ki67 chez les patientes RE+ HER2- avec 1 à 3 N+
(Méthode de Kaplan Meier)

Ki67 n'est pas un facteur pronostique de la survie sans progression et de la survie globale lorsque les tumeurs ne sont pas stratifiées en fonction de l'envahissement ganglionnaire.

En revanche, chez les patientes RE+, HER2- identifiées avec des tumeurs 1 à 3 N+, Ki67 devient un facteur pronostique indépendant de la survie sans progression.

3.2.5. Une deuxième valeur seuil à 50% pour Ki67, chez les patientes traitées en adjuvant

3.2.5.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées en adjuvant avec un Ki67 \geq 50%.

Chez les 881 patientes traitées en adjuvant, 610 patientes étaient incluses dans le groupe où Ki67 < 20%. Dans 207 tumeurs, Ki67 s'établissait entre 20 et 50% et 64 présentaient un Ki67 \geq 50% (tableau 28). Ki67 \geq 50% était corrélé au grade III ($p < 0,0001$) et une absence de RE et RP ($p < 0,0001$). Les tumeurs étaient majoritairement de phénotype triple négatif ($p = 0,03$).

Tableau 28 Caractéristiques clinico-pathologique des patientes selon le Ki67

Ki67	Total (n=881)	< 20% (n=610)	20-50% (n=207)	>50% (n=64)	p
Age (ans), Médiane (min-max)	61 (30-92)	62 (30-90)	60 (32-90)	57 (37-92)	NS
Statut ménopausique, n (%)					NS
Pré-ménopause	235 (26)	150 (25)	64 (31)	21 (32)	
Post-ménopause	646 (74)	460 (75)	143 (69)	43 (68)	
IMC, (kg/m ²) médiane (min-max)	26,2 (17,1-50,8)	26,3 (17,1-45,8)	25,5 (17,2-50,8)	25,9 (20,0-46,8)	NS
Taille tumorale (cm), n (%) 3 données manquantes					NS
T1	541 (61)	406 (67)	105 (51)	30 (47)	
T2	280 (31)	172 (28)	83 (40)	25 (40)	
T3	44 (5)	24 (4)	12 (6)	8 (13)	
T4	13 (2)	7 (1)	6 (3)	0 (0)	
Atteinte ganglionnaire N, n (%)					NS
N (-)	582 (66)	423 (69)	117 (56)	42 (65)	
N (+)	299 (34)	187 (31)	90 (44)	22 (35)	
Statut hormonal, n (%)					< 0,001
RE +/ RP +	572 (65)	445 (73)	110 (53)	17 (26)	
RE +/ RP -	193 (22)	140 (22)	44 (21)	9 (14)	
RE -/ RP +	3 (0,3)	0 (0)	2 (1)	1 (2)	
RE-/ RP -	113 (12,7)	25 (5)	51 (25)	37 (58)	
Statut HER2 n (%)					NS
HER2-/HER2+	819 (92) / 62 (7)	588 (96) / 22 (4)	175 (85) / 32 (15)	56 (87) / 8 (13)	
Classification moléculaire, n (%)					< 0,001
Luminal A	433 (49)	433 (71)	0 (0)	0 (0)	
Luminal B HER2-	293 (33)	135 (22)	134 (65)	24 (37)	
Luminal B HER2+	42 (5)	17 (3)	22 (11)	3 (5)	
HER2 +	20 (2)	5 (1)	10 (5)	5 (8)	
Triple négatif	93 (11)	20 (3)	41 (19)	32 (50)	
Grade histologique 8 données manquantes					< 0,001
I	152 (17)	146 (24)	6 (3)	0 (0)	
II	541 (62)	429 (71)	102 (50)	10 (15)	
III	180 (21)	29 (5)	97 (47)	54 (85)	

3.2.5.2. Traitements reçus lorsque Ki67 est > 50%

Les patientes avec Ki67 \geq 50% avaient bénéficié à 89% d'une chimiothérapie contre 72% dans le groupe à Ki67 entre 20-50% ($p = 0,0042$). Seuls 39% des patientes avec Ki67 \geq 50% avaient reçu une hormonothérapie contre 77% dans le groupe Ki67 20-50% ($p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes dans la réalisation de la chirurgie, de la radiothérapie et dans l'administration de thérapies ciblées anti-HER2 (tableau 29).

Tableau 29 Traitements reçus en situation adjuvante selon le Ki67

Ki67	Total (n=881)	< 20% (n=610)	20-50% (n=207)	\geq 50% (n=64)	p
Chirurgie, n (%)					NS
2 données manquantes					
Tumorectomie	623 (71)	456 (75)	128 (62)	39 (61)	
Mastectomie	247 (28)	151 (24,5)	73 (35)	23 (36)	
Pas de chirurgie	9 (1)	3 (0,5)	5 (3)	1 (1)	
Chimiothérapie adjuvante, n (%)					0,0042
Oui	431 (49)	226 (37)	148 (72)	57 (89)	
Non	450 (51)	384 (63)	59 (28)	7 (11)	
Radiothérapie adjuvante, n (%)					NS
Oui	790 (89)	552 (90)	181 (87)	57 (89)	
Non	91 (11)	58 (10)	26 (13)	7 (11)	
Hormonothérapie adjuvante, n (%)					< 0,0001
Oui	766 (86)	582 (95)	159 (77)	25 (39)	
Non	115 (14)	28 (5)	48 (23)	39 (61)	
Thérapies ciblées anti-HER2, n (%)					NS
Oui	56 (93)	21 (3)	28 (13)	7 (11)	
Non	825 (7)	589 (97)	179 (87)	57 (89)	

3.2.5.3. Survie sans progression et survie globale des patientes avec un Ki67 \geq 50%

La durée médiane du suivi était de 40 mois (1 - 90), 70 patientes (0,8%) décédaient et 58 patientes (7%) récidivaient. Les principales localisations des récurrences étaient les viscères (56%), l'os (33%), les ganglions (19%), le cerveau (12%) et la peau (10%).

Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie sans progression et de survie globale entre les patientes avec Ki67 entre 20-50% et les patientes avec Ki67 \geq 50% ($p > 0,05$) (figures 36 et 37).

A 3 ans, le taux de survie sans progression était de 88% dans le groupe de patientes avec Ki67 entre 20-50%, 89% dans le groupe de patientes avec Ki67 \geq 50% et 96% dans le groupe de patientes avec Ki67 < 20%.

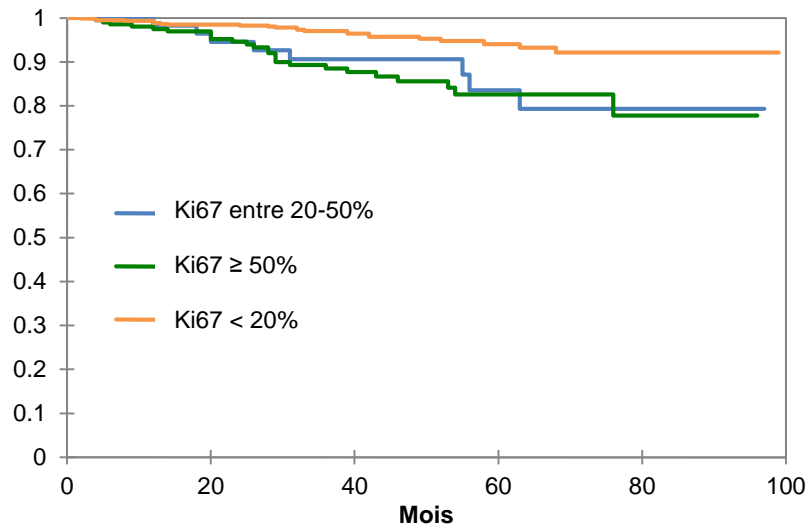


Figure 36 Survie sans progression des patientes selon 2 valeurs cut-offs de Ki67
(Méthode de Kaplan Meier)

A 3 ans, le taux de survie sans progression était de 84% dans le groupe de patientes avec $Ki67 \geq 50\%$, 87% dans le groupe de patientes avec $Ki67$ entre 20-50% et 87% dans le groupe de patientes avec $Ki67 < 20\%$.

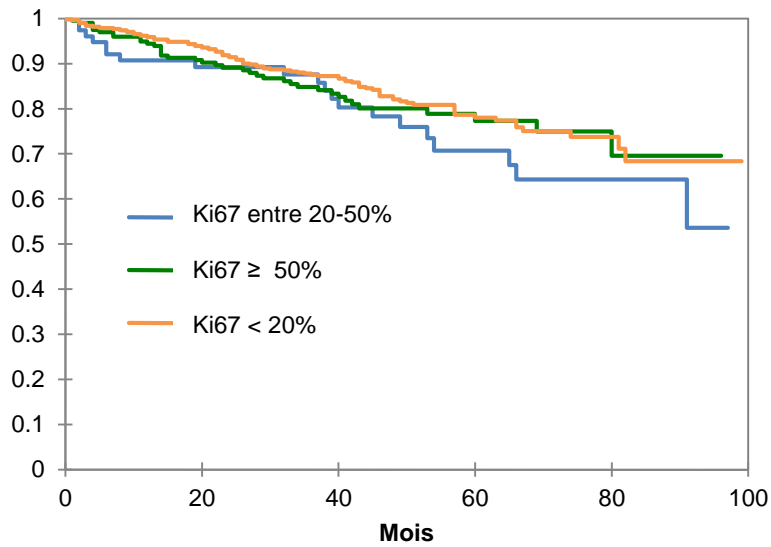


Figure 37 Survie globale des patientes selon 2 valeurs cut-offs de Ki67
(Méthode de Kaplan Meier)

Une valeur seuil supplémentaire de 50% distingue 3 groupes de patientes selon leurs caractéristiques clinico-pathologiques. Mais cette valeur seuil ne permet pas de caractériser un bénéfice en terme de survie sans progression et de survie globale chez les patientes avec Ki67 20 - 50% ou les patientes avec Ki67 \geq 50%.

3.2.6. Ki67 et récurrences des cancers du sein

3.2.6.1. Caractéristiques clinico-pathologiques initiales des patientes ayant récidivé

Parmi les 1056 patientes analysées, 113 patientes présentaient une récurrence locale ou métastatique. Le tableau 30 résume les caractéristiques initiales de cette population pour laquelle l'âge médian était de 62 ans (32 - 90). Soixante-dix pour cent des patientes étaient ménopausées.

Les patientes qui récidivaient avaient des tumeurs classées T2, associées avec une expression des RE et RP, une absence d'expression d'HER2, un grade histologique II, une atteinte ganglionnaire. Dix-sept pour cent des patientes non métastatiques au diagnostic initial étaient devenues métastatiques au cours des traitements (tableau 30).

Tableau 30 Caractéristiques clinico-pathologiques initiales des récurrences du cancer du sein

Population		n = 113
Age (ans), médiane (min-max)		62 (32-90)
Statut ménopausique		
	Pré-ménopause	34 (30)
	Post-ménopause	79 (70)
Taille tumorale		
	T1	22 (19)
	T2	47 (41)
	T3	23 (20)
	T4	21 (20)
Statut hormonal, n (%)		
	RE +/ RP +	47 (41)
	RE +/ RP -	37 (33)
	RE -/ RP +	1 (1)
	RE -/ RP -	28 (25)
Statut HER2, n (%)		
	HER2-/HER2+	99/14
Grade histologique		
	I	3 (4)
	II	64 (55)
	III	46 (41)
Atteinte ganglionnaire		
	Oui	69 (61)
	Non	44 (37)
Atteinte métastatique initiale		
	Oui	19 (17)
	Non	94 (83)

3.2.6.2. Traitements reçus initialement par les patientes ayant récidivé

Quarante pour cent des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie conservatrice (n = 46) ou d'une mastectomie (n = 48) ; la chirurgie n'avait pas été faite sur 16% des patientes (n = 16). Soixante-sept pour cent des patientes avaient reçu une chimiothérapie (n = 76), 71% une radiothérapie (n = 80), 63% de l'hormonothérapie (n = 71) et 12% un traitement anti-HER2 (n = 14).

3.2.6.3. Survie sans progression et survie globale des patientes ayant présenté une récurrence

Le délai médian de suivi des patientes était de 35 mois (8 - 97). Parmi les 113 patientes, 57 patientes décédaient, soit la moitié de la population ayant présenté une récurrence. Le délai médian avant la récurrence était de 20 mois (2 - 76). Les 3 atteintes principales étaient viscérales, osseuses et cutanées (figure 38) ; 37 récurrences étaient multi-sites.

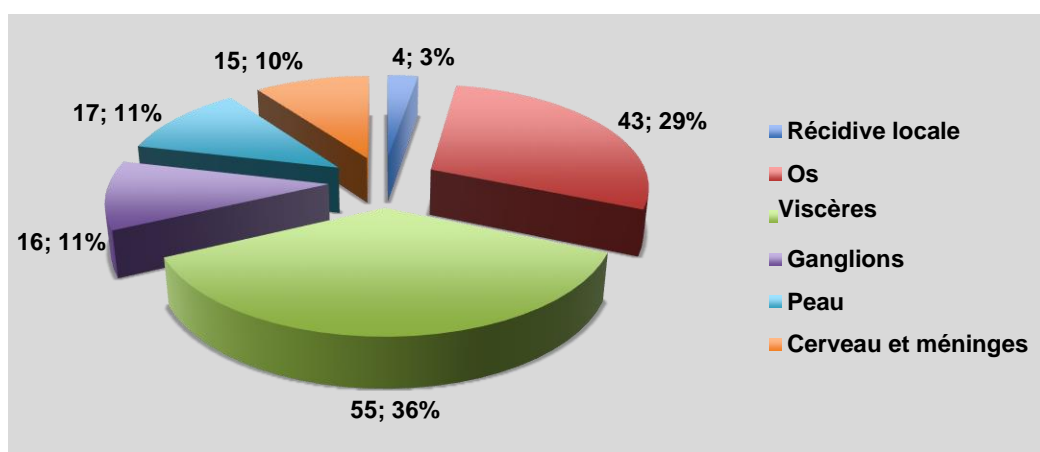


Figure 38 Localisation des récurrences du cancer du sein

3.2.6.4. Paramètres immunohistochimiques sur la tumeur primitive et les métastases

Les données immunohistochimiques de la tumeur primitive et des métastases étaient disponibles pour 40 tumeurs (figure 39). Une discordance très nette était observée dans les valeurs de Ki67 ; le coefficient kappa n'étant que de 0,428 (IC_{95%} : 0,134 - 0,652). Une discordance était également trouvée pour les statuts RE (K = 0,667, IC_{95%} : 0,480 - 0,796) et RP (K = 0,237, IC_{95%} : 0,01 - 0,481).

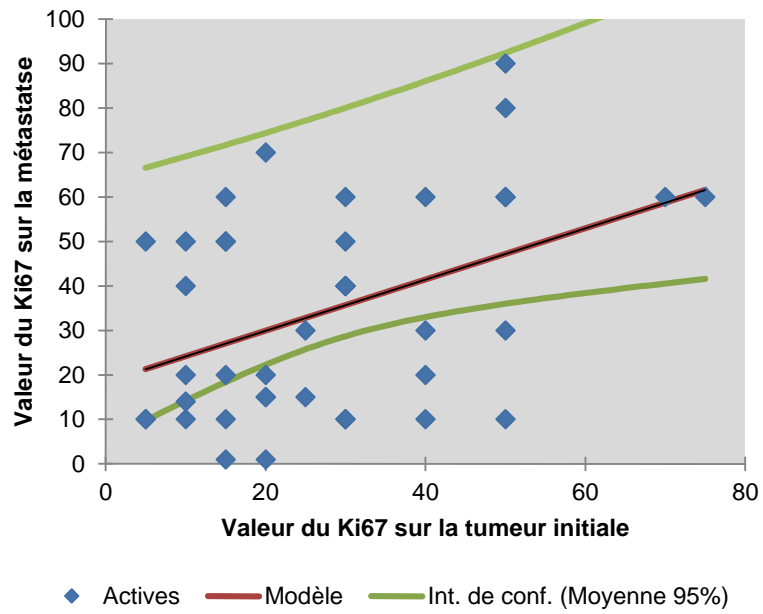


Figure 39 Valeur de Ki67 sur la tumeur primitive et les métastases

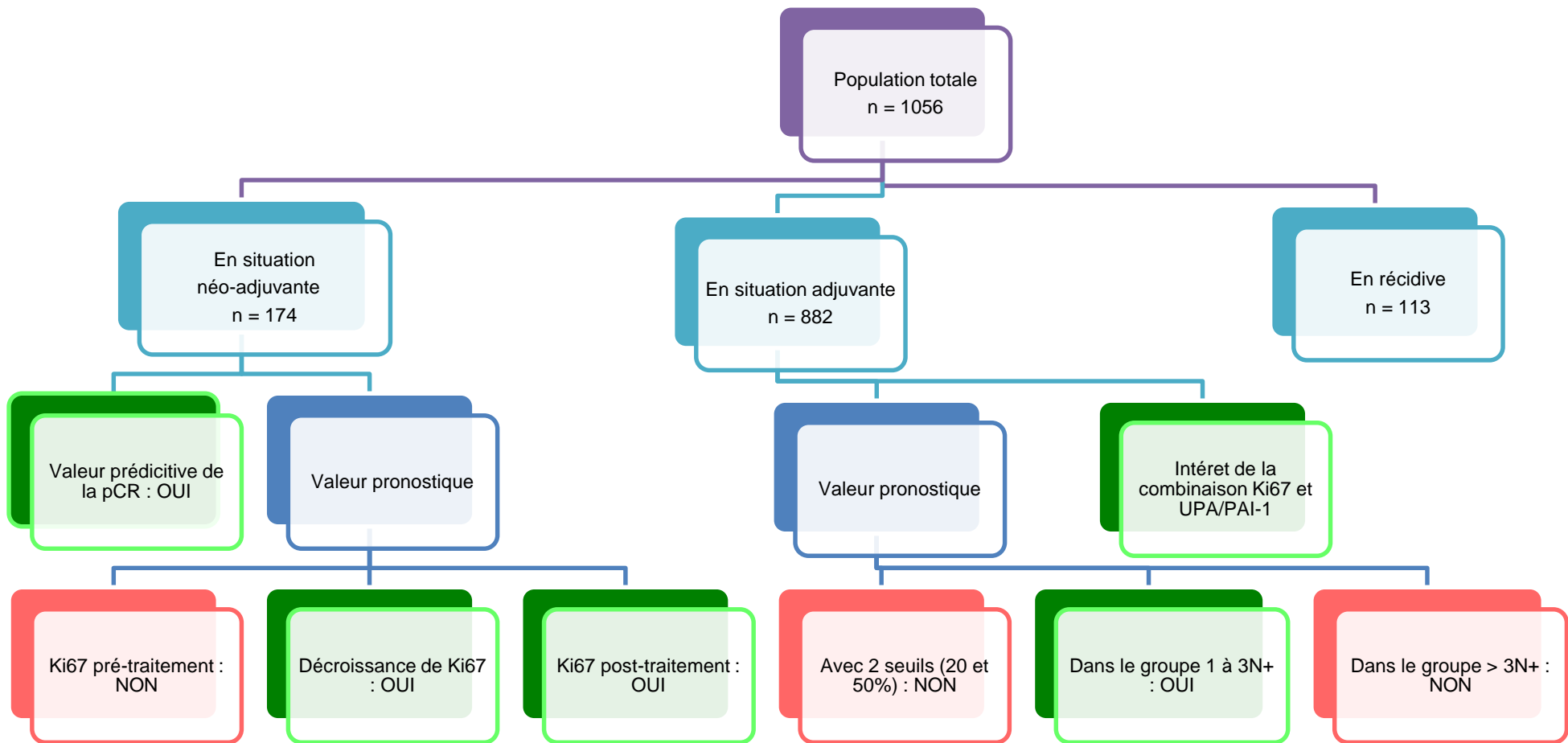


Figure 40 Schéma de synthèse des résultats

4. DISCUSSION

4.1. Les difficultés d'interprétation de Ki67

4.1.1. Les limites techniques

Notre étude bicentrique, rétrospective et portant sur 1080 patientes traitées entre 2007 et 2014 pour un cancer du sein à Limoges, avait pour but d'évaluer la place de Ki67 en pratique clinique et ses perspectives d'utilisation.

La principale difficulté dans l'application de Ki67 en pratique clinique est liée à l'absence de consensus sur son utilisation dans la pratique pré-analytique et analytique (Harris et al. 2007; Dowsett et al. 2011; Luporsi et al. 2012).

Les événements pré-analytiques tels que le type de tissu analysé, le risque d'ischémie, le type de fixateur, la durée de fixation et la manière dont l'échantillon est stocké à long terme, peuvent altérer l'évaluation de Ki67. Il est connu que les conditions pré-analytiques telles qu'une fixation tardive, une congélation de l'échantillon avant la fixation, l'utilisation de l'éthanol ou d'une solution de Bouin plutôt que la formaline tamponnée neutre et/ou l'addition de l'EDTA diminuent la valeur de l'indice Ki67 (Mengel et al. 2002).

Dans le but d'harmoniser les méthodes d'analyse en pré-analytique, Dowsett et al., ont proposé un ensemble de lignes directrices. Une fois fixées dans du formol tamponné neutre, les coupes de tissus ne doivent pas être conservées à température ambiante pendant plus de 14 jours ; les résultats après un stockage prolongé doivent être considérés avec prudence. L'anticorps MIB1 est validé et utilisé en pratique clinique de routine pour la détection de Ki67 (Dowsett et al. 2011). L'utilisation des anticorps Ki-S1, de la topoisomérase II α ou l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA) peut aboutir à des résultats erronés (Van Diest et al. 2004).

Dans notre étude, nous avons préalablement vérifié que tous les prélèvements et leur traitement répondaient aux critères définis par Dowsett afin de garantir l'interprétation des résultats. Les données nécessaires pour confirmer le respect de ces conditions étaient renseignées sur les comptes-rendus d'anatomopathologie. De plus, l'organisation logistique entre les différents intervenants (radiologues, chirurgiens et anatomopathologistes) garantissait la qualité des prélèvements.

4.1.2. Concordance biopsie/pièce opératoire

La deuxième problématique est de savoir quelle valeur de Ki67 utiliser pour rendre compte du pouvoir prolifératif de la tumeur et, si un contrôle systématique doit être effectué sur la pièce opératoire. En effet, certaines études établissent une discordance significative entre biopsie et pièce opératoire (Romero et al. 2011; Knutsvik et al. 2014). Pour expliquer les discordances, deux pistes sont considérées, l'hétérogénéité tumorale et les variabilités inter-laboratoire et/ou intra-laboratoire.

4.1.2.1. Hétérogénéité tumorale

Un des défis de la détermination des données d'IHC et surtout de Ki67 est la sélection des champs en raison de la variation due à l'hétérogénéité intra-tumorale. L'hétérogénéité tumorale peut être dans ces conditions responsable d'une discordance entre biopsie et pièce opératoire.

Le concept d'hétérogénéité tumorale a été relancé par Gerlinger et al. (Gerlinger et al. 2012). L'équipe londonienne a examiné l'hétérogénéité tumorale chez 4 patients atteints de cancers du rein métastatiques. L'objectif initial de cette étude était de tester si une seule biopsie suffisait à connaître l'ensemble des altérations génétiques d'une tumeur. Les analyses moléculaires (dont un séquençage complet de l'exome) ont été réalisées sur des prélèvements effectués pour un même patient sur le site primitif (1 à 9 lieux) et/ou métastatique. Les auteurs ont montré qu'une biopsie unique n'aurait pas pu diagnostiquer l'ensemble des mutations d'une tumeur donnée.

Reportée à notre étude, la notion d'hétérogénéité tumorale pose alors une question fondamentale : la biopsie est-elle représentative de la tumeur et peut-il être décidé d'une thérapie sur ces seules informations ?

Pour illustrer le principe d'hétérogénéité tumorale et son impact dans l'interprétation de Ki67, nous avons choisi une biopsie (figure 41) et une pièce opératoire (figure 42) issues d'une même patiente.

D'une part, l'analyse immunohistochimique des biomarqueurs tumoraux (RE, RP, HER2 et Ki67) est généralement effectuée sur la biopsie, sans qu'il soit recommandé de répéter l'analyse sur la pièce opératoire. Ceci est d'autant plus vrai en situation néo-adjuvante, où seules les données issues de la biopsie guident la stratégie thérapeutique et ce notamment en cas de réponse pathologique complète (Cahill et al. 2006).

D'autre part, sur la pièce opératoire, l'immunodétection de Ki67 fait apparaître un gradient de coloration qui augmente vers le bord de la tumeur (la partie la plus active de la tumeur) et des « points chauds » ou « hot points », zones de coloration intense (figure 42).

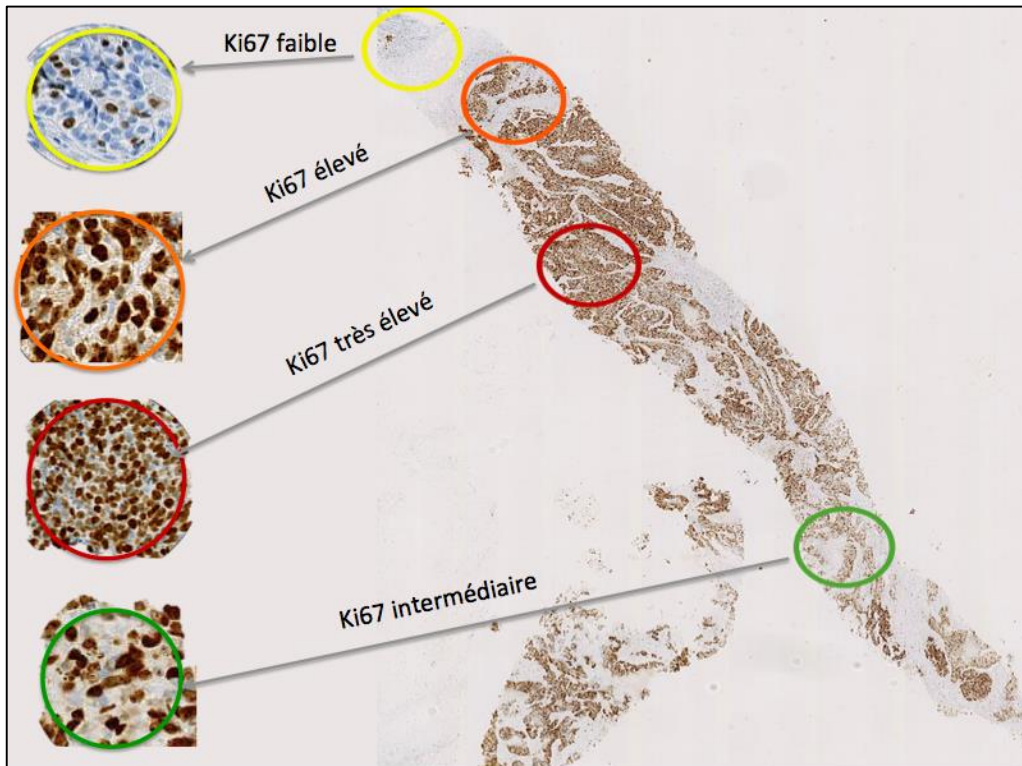


Figure 41 Hétérogénéité intra-tumorale sur biopsie cancer du sein avec un Ki67 retenu à 90%
(Coupe histologique, Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de LIMOGES)

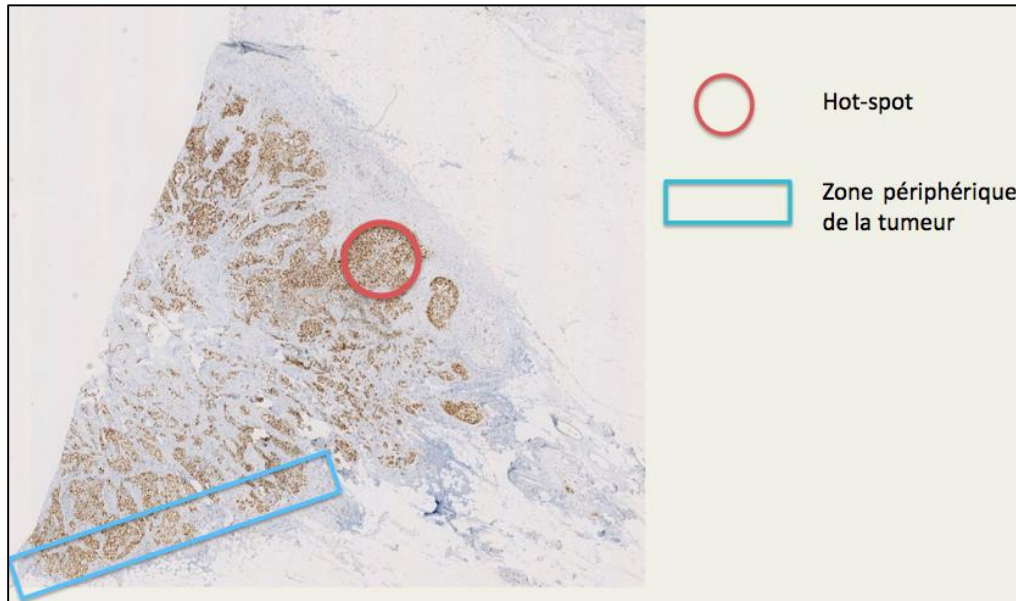


Figure 42 Hétérogénéité intra-tumorale sur pièce opératoire d'un cancer du sein avec un Ki67 retenu à 80%
(Coupe histologique, Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de LIMOGES)

Les « hot points » ont fait l'objet de discussion entre cliniciens (Pathmanathan and Balleine 2013). Certains ont mis l'accent sur l'analyse de ces spots, car il s'agit des zones les plus mitotiquement actives (Nielsen et al. 2012). Cette approche est à rapprocher de celle adoptée pour la définition du score de Scarff-Bloom-Richardson où c'est la périphérie de la tumeur qui est analysée (Elston and Ellis 1991). Elle est conceptuellement attrayante car elle maximise l'impact des zones hautement prolifératives sur l'évaluation pronostique. D'autres ont intégré les « points chauds » dans une analyse générale des champs actifs ou ont recommandé de les éviter complètement.

Afin d'examiner si ces biais étaient présents dans l'étude, nous avons choisi de vérifier la concordance entre les données d'IHC sur biopsie et pièce opératoire. En situation adjuvante, nous avons constaté une très bonne concordance de l'évaluation de Ki67 entre la biopsie et la pièce opératoire d'une même tumeur. Ces résultats sont en accord avec la littérature ; des études montrent une bonne corrélation statistique entre biopsies et pièces tumorales, que les prélèvements soient faits de manière simultanée ou séquentielle (Iqbal et al. 2002; Kwok et al. 2010; Ricci et al. 2012).

Par ailleurs, nous avons trouvé des taux de concordance pour les marqueurs témoins (RE, RP, HER2), similaires à ceux de la littérature (Connor et al. 2002; Arnedos et al. 2009; Tamaki et al. 2010; Uy et al. 2010).

Néanmoins, il est généralement décidé dans le cadre de nos référentiels locaux, de refaire le contrôle des données d'IHC sur pièce opératoire afin de donner aux patientes un maximum de chances de recevoir une thérapie adaptée.

4.1.2.2. Variabilité inter-laboratoire et/ou intra-laboratoire

La deuxième raison qui explique les discordances entre biopsie et pièce opératoire est la variabilité inter et/ou intra-laboratoire. En effet, une étude internationale a évalué la reproductibilité des mesures de Ki67 aussi bien en inter-laboratoire (n= 8) et intra-laboratoire (n= 6) (Polley et al. 2013). Si la reproductibilité intra-laboratoire est élevée (ICC = 0,94; IC_{95%} = 0,93 à 0,97) en revanche, la reproductibilité inter-laboratoire est modérée (IC_{95%} = 0,37 à 0,68) du fait de sélections de la région à analyser, de méthodes de comptage et d'évaluation du seuil de positivité de Ki67 différentes. A l'inverse, Shui et al. ont rapporté une très bonne concordance inter-observateur (ICC = 0,890 à 0,904) dans une étude sur 160 patients (Shui et al. 2015).

Concernant la variabilité intra-laboratoire, Mikami et al., ont constaté une faible corrélation dans l'évaluation de Ki67 par 6 pathologistes (ICC = 0,57) (Mikami et al. 2013) et Varga et al. ont signalé une forte variabilité (Kappa= 0,04-0,14) lorsque 15 pathologistes ont analysé chacun 3 échantillons (Varga et al. 2012).

La bonne concordance des résultats que nous avons observée dans notre étude, peut s'expliquer par une formation uniforme (formation initiale dans le service d'anatomopathologie du CHU de Limoges pour la majorité des anatomopathologistes) et une formation médicale continue regroupant les pathologistes des cliniques et du CHU de Limoges.

4.2. Impact de Ki67 dans la prise en charge du cancer du sein

En situation néo-adjuvante, il ressort que Ki67 est un facteur prédictif de la pCR. Mais étant donné l'hétérogénéité des protocoles, nous n'avons pas pu mettre en évidence le bénéfice d'une chimiothérapie en particulier.

Par ailleurs, si Ki67 en pré-traitement n'est pas un facteur pronostique de la survie sans progression et de la survie globale, la décroissance de Ki67 et sa valeur en fin de traitement semblent être des facteurs pronostiques à prendre en compte. Une décroissance forte de Ki67 et une valeur < 20% en post-chimiothérapie seraient des facteurs de bon pronostic. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature que nous avons précédemment développées.

Nous avons donc choisi pour la suite de la discussion de nous focaliser sur les résultats en adjuvant et notamment sur l'impact de Ki67 dans les tumeurs avec envahissement ganglionnaire et dans les tumeurs de grade II.

4.2.1. Impact de Ki67 en cas d'envahissement ganglionnaire

Il est connu, depuis une vingtaine d'années, qu'en absence de traitement adjuvant, le taux de survie à 10 ans est globalement de 80% en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 60% si 1 à 3 ganglions sont envahis, de 40% si 4 à 9 ganglions sont atteints, et enfin de 20% si au moins 10 ganglions sont atteints (Hilsenbeck et al. 1998).

Dans la conférence de consensus de St Gallen de 2013 (Goldhirsch et al. 2013), les 7 facteurs de risque qui plaident clairement pour une chimiothérapie sont un grade histologique III, un Ki67 élevé, une faible expression des récepteurs hormonaux, un statut HER2 positif, un statut triple négatif, un score de récurrence sur ONCOTYPE DX[®] élevé et la présence de plus de trois ganglions lymphatiques envahis.

La plupart des experts estiment que la positivité ganglionnaire n'est pas en soi une indication pour la réalisation d'une chimiothérapie. En 2015, les experts confirment que l'atteinte ganglionnaire faible (1 à 3 N+) n'est pas un critère strict de réalisation de chimiothérapie (Coates et al. 2015).

La question actuelle est donc de savoir si la chimiothérapie adjuvante peut ne pas être administrée si l'envahissement ganglionnaire est faible (1 à 3 N+) et en particulier dans le sous-ensemble de patientes atteintes de tumeurs RE+, HER2-.

Afin d'aider à la prise de décision, l'identification de facteurs pronostiques et/ou prédictifs est indispensable. C'est dans ce contexte, que Ki67 et/ou les signatures moléculaires peuvent trouver leur place.

Dans notre étude, Ki67 a été retrouvé comme facteur pronostique indépendant de la survie sans progression dans le groupe N+ et particulièrement dans le groupe 1 à 3 N+.

Nos résultats sont à rapprocher d'études précédentes (tableau 30). L'essai Breast International Group (BIG Trial), qui comparait 5 ans d'hormonothérapie par tamoxifène et/ou létrozole pour les femmes ménopausées, retrouve Ki67 comme facteur pronostique dans le sous-groupe de patientes N+ (Viale, Giobbie-Hurder, et al. 2008). Les patientes avec un Ki67 élevé, quelle que soit l'hormonothérapie reçue, ont un taux de récurrence réduit de moitié par rapport aux patientes ayant reçu du tamoxifène (HR = 0,53 ; IC_{95%} = 0,39 -0,72). Le bénéfice du traitement pour les tumeurs à faible expression de Ki67 est moins marqué (HR 0,81).

Tableau 30 Etudes portant sur le lien entre Ki67 et envahissement ganglionnaire

	Nb de patientes N+	Cut-off Ki67	Résultats dans le groupe N+
(Viale, Giobbie-Hurder, et al. 2008)	947	14%	Atteinte ganglionnaire positive dès 1 N+ - groupe avec traitement par létrozole avec Ki67 élevé (SSP à 4 ans : 93%) et Ki67 faible (SSP à 4 ans : 85%) - le groupe avec traitement par tamoxifène avec Ki67 élevé (SSP à 4 ans : 86%) et Ki67 faible (SSP à 4 ans : 70%) Probabilité de récurrence à 9 ans selon IHC4 + C dans le cadre de l'étude ATAC :
(Cuzick et al. 2011)	1125	-	3 populations (N0, 1 à 3 N+, > 3N+) avec un risque de récurrence croissant. SSP à 5 ans dans
(Billgren et al. 2002)	302	15%	- le groupe avec Ki67 élevé : 86% - le groupe avec Ki67 faible : 70,6% p = 0,002
(Seshadri et al. 1996)	392	10%	Analyse multivariée, Ki67 ≥10% SSP : HR : 2,1 ; IC _{95%} : 1,4 -3,2 ; p = 0,002 SG : HR : 2,4 ; IC _{95%} : 1,5 -3,7 ; p = 0,0001
(Lii et al. 2000)	450	25%	Analyse multivariée des patientes avec 1 à 3 N+ et Ki67 ≥ 25% SSP : HR : 3,27; IC _{95%} : 1,16-9,27; p = 0,026 SG : HR : 10,6 ; IC _{95%} : 1,9-59,5 ; p = 0,007 Analyse multivariée des patientes avec > 3N+, p > 0,05

Néanmoins, Fabrice André et al., affirment que les données sont actuellement insuffisantes pour confirmer le rôle de Ki67 dans le groupe de patientes N+, quel que soit le nombre de ganglions atteints (André et al. 2015). Les arguments en défaveur de l'utilisation de Ki67 en routine sont le faible effectif des populations étudiées et le niveau de preuve insuffisant pour confirmer la valeur pronostique et prédictive de Ki67.

Si nous prenons en compte les résultats cliniques, nous pouvons proposer le protocole suivant de stratification des patientes en cas d'envahissement ganglionnaire en intégrant Ki67 (figure 43).

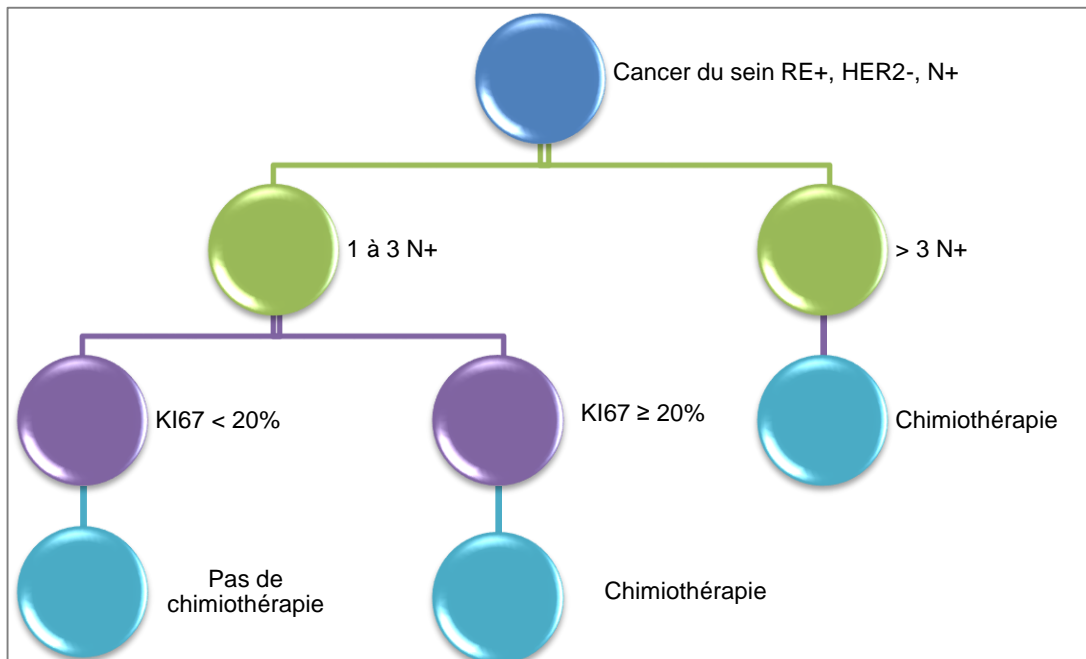


Figure 43 Proposition d'arbre décisionnel pour le traitement adjuvant des tumeurs RE+, HER2- avec envahissement ganglionnaire

Outre Ki67, des études ont estimé le risque de récurrence chez des patientes à ganglions positifs grâce à Oncotype DX® (Sotiriou and Pusztai 2009; Albain et al. 2010; Dowsett et al. 2010). Dans leur étude, Dowsett et al., ont montré dans un sous-groupe de patientes N+ (n = 306) qu'à score de récurrence égal, le risque de récurrence à 9 ans s'élève en fonction du nombre de ganglions atteints (N0, 1 à 3 N+, > 3 N+ ; p = 0,002) (Dowsett et al. 2010).

Les patientes avec atteinte ganglionnaire et un score de récurrence faible ont un risque de récurrence comparable à celui de la population sans atteinte ganglionnaire. Mais le risque de récurrence est très largement augmenté lorsque plus de 3 ganglions sont atteints.

Cependant, il ressort que les patientes avec un score de récurrence faible et un envahissement ganglionnaire tirent moins de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante que les patientes avec un score élevé de récurrence.

Nous voyons qu'il existe peu d'études focalisées sur les patientes avec 1 à 3 N+. Le seul facteur pronostique et prédictif analysé dans cette population et qui fait actuellement l'objet d'une étude prospective, est Oncotype DX®. Rxponder, étude de phase III randomisée, compare une hormonothérapie adjuvante standard +/- chimiothérapie chez les patientes atteintes de tumeurs RE+, HER2- avec 1 à 3 N+, selon le risque de récurrence établi par Oncotype DX® (figure 44).

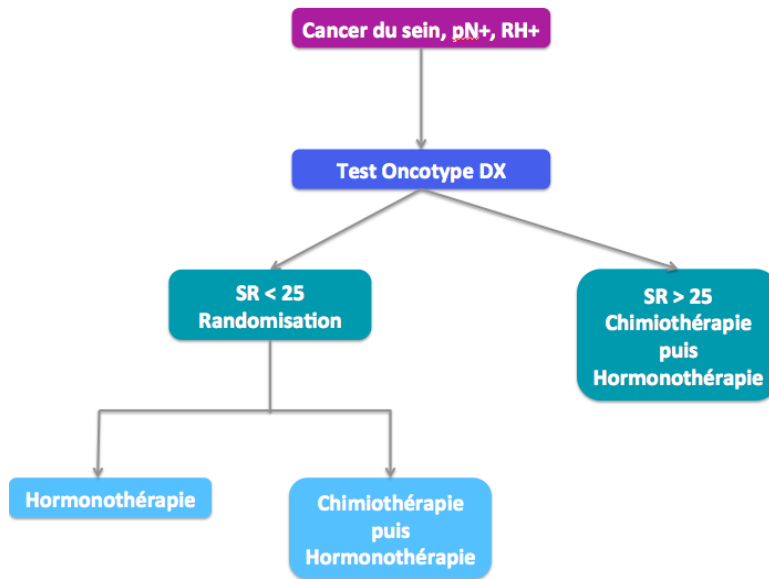


Figure 44 Schéma Rxponder

(SR : score de récidence) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037?term=NCT01272037&rank=1>

4.2.2. Ki67, UPA/PAI-1 et tumeurs de grade II

L'indication de chimiothérapie dans le groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein de grade II reste en débat. Dans notre étude, nous confirmons que le grade II est associé à un « risque intermédiaire » de récidence comme cela a été précédemment établi (Mohammed et al. 2012).

Le grade histologique II n'est donc pas à lui seul informatif pour la prise de décision clinique. Aussi d'autres marqueurs ont été développés afin d'aider le praticien dans sa pratique courante, parmi ceux-ci Ki67 et les facteurs d'invasion tels l'enzyme UPA et son inhibiteur PAI-1.

Des études ont mis en évidence le rôle pronostique de Ki67 spécifiquement dans les tumeurs de grade II. D'une part, Aleskandarany et al., montrent, sur plus de 1000 patientes, que $Ki67 \geq 10\%$ est un facteur pronostique pour la survie sans progression (HR = 2,944 ; IC_{95%} : 1,634-5,303 ; p < 0,001) et la survie globale (HR = 3,251 IC_{95%} : 1,796-5,886 ; p < 0,001). D'autre part dans l'étude BIG1-98, pour le groupe de patientes avec un grade II, Ki67 a une valeur pronostique (dans le groupe létrozole : si $Ki67 < 11\%$; HR = 6,9 ; si $Ki67 \geq 11\%$: HR = 9,7) (Viale, Giobbie-Hurder, et al. 2008).

Parallèlement, des études récentes ont montré que UPA/PAI-1 était un facteur pronostique dans le sous-groupe de tumeurs de grade II (Harbeck et al. 2013; Buta et al. 2015). Ainsi, les patientes avec UPA/PAI-1 faible, ont un taux de SSP à 10 ans de 89,8%, proportion à com-

parer aux 79,1% avec UPA/P AI-1 élevé (HR : 1,94 ; IC_{95%} = 1,16-3,24 ; p = 0,01) (Harbeck et al. 2013).

Comme Ki67 a été intégré dans le score IHC4, la combinaison d'UPA/PAI-1 à d'autres marqueurs a été envisagée afin d'améliorer le pronostic (Buta et al. 2015). Chez 73 patientes ménopausées atteintes d'une tumeur de grade II, RH+ et sans atteinte ganglionnaire, la combinaison taille tumorale et UPA/PAI-1 permet d'identifier 4 sous-types tumoraux avec des pronostics différents : les tumeurs T2-T3 avec UPA/PAI-1 élevé ont une période sans récurrence plus courte que les tumeurs T1 tout UPA/PAI-1 confondus (probabilité de 0,43 vs 0,89 ; p = 0,002) (Buta et al. 2015).

Dans notre étude, nous avons mesuré l'impact de la combinaison Ki67-UPA/PAI-1 d'après la prise de décision thérapeutique au CHU de Limoges, pour des patientes atteintes d'une tumeur de grade II sans envahissement ganglionnaire (figure 45).

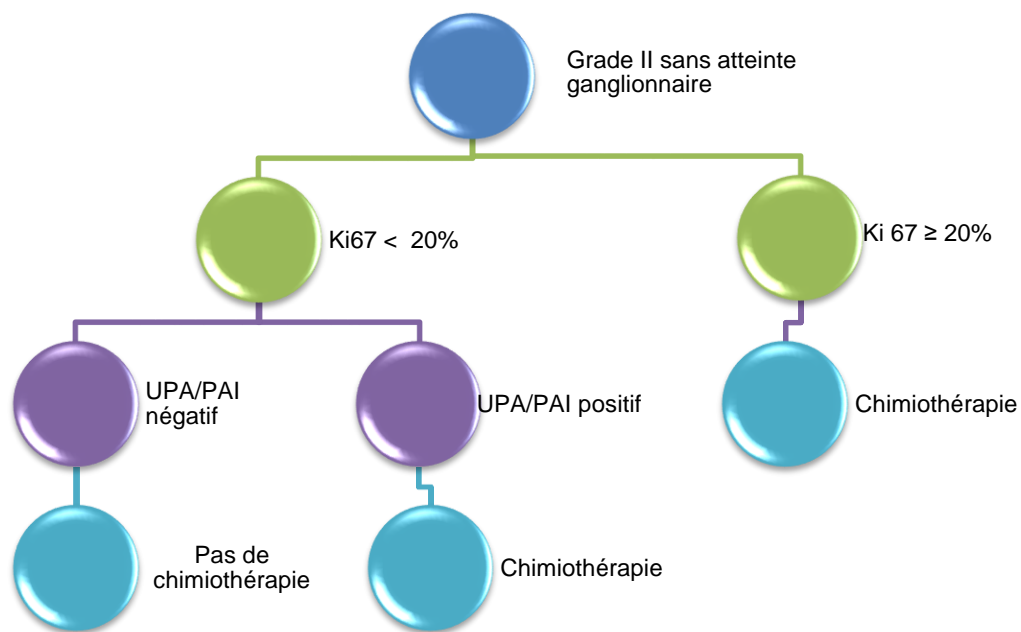


Figure 45 Protocole de prise en charge dans le service des tumeurs de grade II sans envahissement ganglionnaire

Suivant cette stratégie, il n'a pas été retrouvé de bénéfice en terme de survie globale et de survie sans progression chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie par rapport à celles n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

Ainsi l'absence de chimiothérapie dans un groupe de bon pronostic, Ki67 < 20% et UPA/PAI-1 négatifs, n'a pas été délétère pour les patientes.

Cependant, une étude prospective serait nécessaire pour confirmer l'utilité clinique d'une utilisation combinée d'UPA/PAI-1 et Ki67 dans la prise en charge des tumeurs de grade II.

Nous savons que les principales difficultés d'utilisation d'UPA/PAI-1 sont d'ordre technique et organisationnel. Les points limitants sont les suivants :

- Un tissu congelé est nécessaire alors qu'un matériel paraffiné suffit pour les autres biomarqueurs.
- Le délai d'acheminement des pièces opératoires maintenues à 4°C avant la congélation ne doit pas excéder 1 heure.
- L'échantillon ne doit pas comprendre la zone de trajet d'une biopsie récente. En effet, en raison de l'implication de PAI-1 dans les processus de cicatrisation, toute biopsie antérieure à la prise d'échantillon (et ce jusqu'à 3 semaines) peut induire des taux élevés de PAI-1.
- La technique d'analyse est peu adaptée aux tumeurs de très petite taille.
- L'attitude de la RCP locale de cancérologie face à UPA/PAI-1 a été précédemment étudiée dans notre équipe. Il a été souligné les difficultés de retenir l'indication d'une chimiothérapie adjuvante sur UPA/PAI-1. L'utilisation de données UPA/PAI-1 n'a en effet pas entraîné une diminution significative de la chimiothérapie adjuvante (Vénat-Bouvet et al. 2014). Une étude prospective dans notre service va être ainsi mise en place afin d'évaluer le rôle réel d'UPA/PAI-1 dans la prise de décision par rapport aux autres facteurs pronostiques et prédictifs.

4.3. Les perspectives

4.3.1. Analyse par l'image

Plusieurs solutions ont été proposées pour résoudre la question de la validité post-analytique. Les méthodes d'analyse de l'image, selon les dernières recommandations de St Gallen, pourraient être un recours pour réduire les variabilités d'analyse de Ki67 (Coates et al. 2015).

Le traitement par l'image permet de compter un plus grand nombre de cellules que ne le ferait un pathologiste. En étant plus représentatif de l'ensemble de la tumeur, il minimise les problèmes liés à l'hétérogénéité tumorale. En effet, si le risque d'erreur est faible pour les Ki67 < 10% ou > 30%, celui-ci est très net pour les Ki67 intermédiaires (Polley et al. 2015).

Grâce à un analyseur d'image informatisé, il est possible d'améliorer l'immunodétection et d'augmenter la reproductibilité inter-observateurs (Demichelis et al. 2002; Fasanella et al. 2011; Klauschen et al. 2014). L'étude de Fasanella et al. a montré une très bonne corrélation

inter-observateurs ($p < 0,001$). La moyenne de Ki67 entre deux observateurs était très similaire (respectivement $21,0\% \pm 12,7$ et $20,5\% \pm 12,3$). Par ailleurs, il est retrouvé une forte corrélation entre les mesures déterminées soit par un pathologiste soit par un analyseur d'images (Pearson : 0.859 , $p < 0,0001$) (Fasanella et al. 2011). Des corrélations similaires entre les évaluations visuelle et automatisée ($r = 0,96$ dans l'étude de Mohammed, $\kappa = 0,57$ dans celle de Konsti) ont été retrouvées, quel que soit l'analyseur d'images (Konsti et al. 2011; Mohammed et al. 2012). Dans une étude qui comprenait 237 échantillons, Gudlaugsson et al. ont montré que 15% des patients étaient « mal classés » par l'évaluation visuelle de Ki67 et que l'utilisation de l'analyse d'image numérique avait considérablement réduit la variabilité de l'évaluation (Gudlaugsson et al. 2012).

Dans le cas de tumeurs neuroendocrines, - tumeurs relativement homogènes -, pour lesquelles Ki67 fait partie du système international de classification, la qualité de l'analyse de l'image numérique est supérieure à celle du comptage visuel, elle-même supérieure à l'estimation visuelle (Remes et al. 2012; Tang et al. 2012).

Cependant, bien que le Ki67 évalué par le système automatisé soit très concordant avec le comptage visuel, sa valeur pronostique pour la survie sans progression et la survie globale reste à préciser. Si certains auteurs montrent que l'évaluation automatisée de Ki67 améliore le pronostic des patientes (Tuominen et al. 2010; Konsti et al. 2011) d'autres en revanche ne retrouvent pas de valeur pronostique (Mohammed et al. 2012). Pour expliquer ces différences, deux biais sont à évoquer :

- Les techniques d'évaluation automatisée étaient différentes : Mohammed et al. exigent des seuils spécifiques d'intensité pour classer la coloration nucléaire de Ki67, tandis que Konsti et al. utilisent une méthode qui oblige l'utilisateur à définir des seuils d'intensité.
- D'autre part, une mauvaise sélection des zones d'intérêt peut modifier l'affiliation à un pronostic. En effet, l'œil humain est mieux à même de reconnaître les zones non-tumorales ou les zones stromales d'un échantillon à la différence d'un algorithme d'analyse d'image (Mohammed et al. 2012).

4.3.2. Ki67 et les signatures moléculaires

Une deuxième alternative pour améliorer la prise en charge des patientes est de considérer la « zone grise » pour le niveau d'expression de Ki67. Dans l'étude de PACS01, si le seuil de positivité est fixé à 14%, le risque d'erreurs de classification est de 37% pour Ki67 entre 10 à 25%, et seulement de 11% pour $Ki67 < 10\%$ ou $\geq 25\%$ (Penault-Llorca et al. 2012). Pour les

auteurs, les taux de divergence entre les pathologistes sont acceptables quand Ki67 est < 10% ou > 30%. Ils définissent une zone grise entre 10 et 30% dans laquelle Ki67 doit être vérifié par un autre pathologiste. C'est dans ces cas-là que les signatures moléculaires pourraient avoir toute leur place.

Deux signatures moléculaires incluant Ki67 sont prometteuses : Oncotype DX® - qui est actuellement la signature la plus étudiée - et PAM 50®. En 2013, les experts ont considéré que les signatures moléculaires présentent un intérêt pour définir les populations luminales B HER2- (Goldhirsch et al. 2013).

Les tests moléculaires (Oncotype DX®; MammaPrint®; PAM-50 ROR® ou EndoPredict®) sont jugés informatifs pour le pronostic jusqu'à 5 ans et ne sont pas considérés prédictifs de l'efficacité d'une chimiothérapie (Coates et al. 2015).

4.3.2.1. Oncotype DX®

Le test génétique Oncotype DX® (Genomic Health, Redwood City, CA, USA) est un test de pCR de 21 gènes, qui utilise un algorithme spécifique pour calculer le score de récurrence (SR) dans les cancers du sein RE+, sans atteinte ganglionnaire. Parmi les gènes analysés, cinq gènes de prolifération ont été retenus (Ki67, STK 15, Survivin, CCNB 1 et MYBL 2).

Dans l'analyse rétrospective des patientes incluses dans NSABP B-14 et traitées par tamoxifène, les taux de récurrence à 10 ans sont de 6,8% pour les patientes à faible risque (SR ou score de récurrence < 18), de 14,3% pour celles à risque intermédiaire (< 18 ou ≥ 31), et de 30,5% pour le risque élevé (SR ≥ 31) (Paik et al. 2004) (figure 46).

SR prédit l'avantage d'une hormonothérapie par tamoxifène ou d'une chimiothérapie (niveau de preuve II). Les patientes avec un cancer du sein RH+ et un SR faible sont sensibles au tamoxifène adjuvant (étude NSABP B-14). A l'inverse, la chimiothérapie est plus efficace pour les patientes avec une tumeur RH+ et un SR élevé (étude NSABP B-20 et SWOG 8814/TBCI 0100) (Paik et al. 2005; Paik et al. 2006).

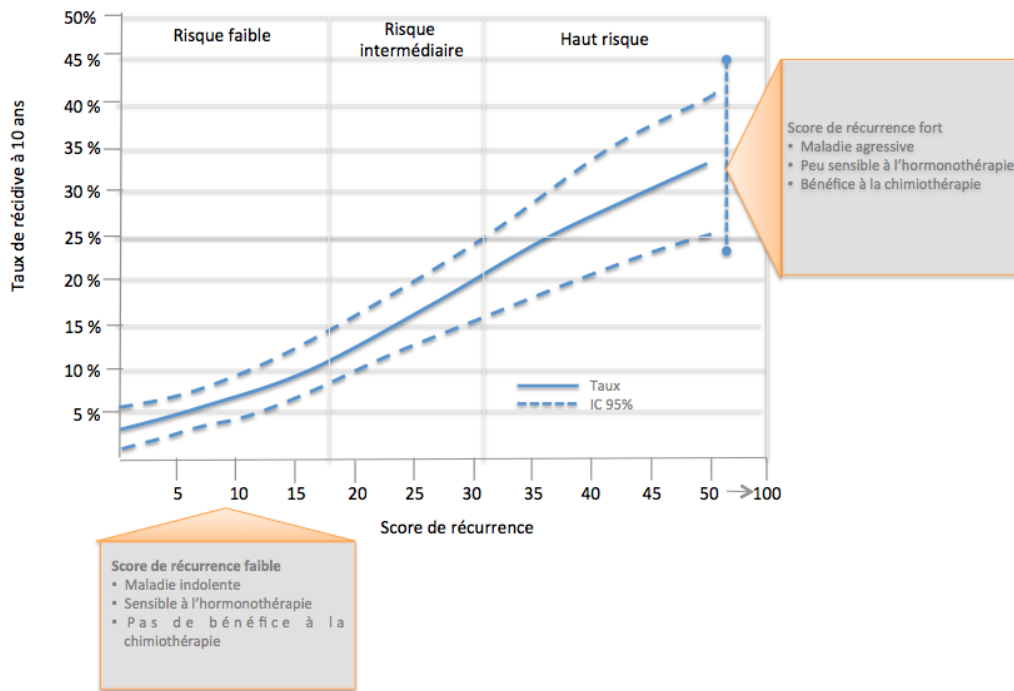


Figure 46 Score de récurrence Oncotype DX
(d'après <https://breast-cancer.oncotypedx.com/fr>)

Une forte corrélation entre Ki67 et le SR d'Oncotype DX® a été montrée, en particulier dans les tumeurs avec Ki67 ≥ 25 % (Gwin et al. 2009; Allison et al. 2011; Sahebjam et al. 2011). En revanche, l'étude de phase III Plan B du West German Study Group (WOS) retrouve, sur un effectif de 2448 patientes ayant un cancer du sein RH+, une corrélation modeste entre SR et Ki67 (SR = 0,374; p < 0,001). Le résultat du SR ne peut également pas être prédit par Ki67 (figure 47).

Il en résulte donc que Ki67 au même titre que l'âge de la patiente, la taille tumorale, le grade de la tumeur, UPA/PAI-1, ne peut à lui seul remplacer Oncotype DX®.

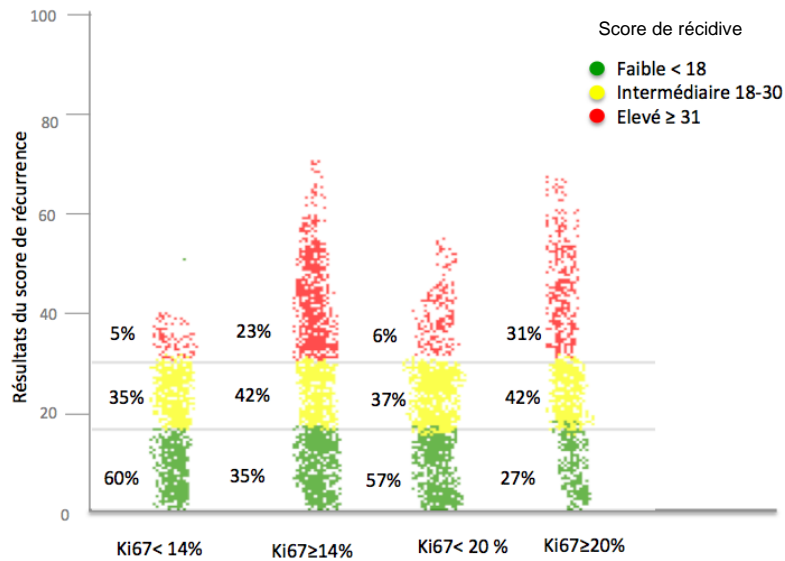


Figure 47 Diagramme de corrélation entre le score de récurrence et Ki67

(d'après <https://breast-cancer.oncotypedx.com/fr>)

Oncotype DX[®] est recommandé par l'ASCO[®] (American Society of Clinical Oncology), l'ESMO (European Society for Medical Oncology), St-Gallen et le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) pour l'établissement du pronostic et le choix thérapeutique en cas de tumeur RH+ (Carlson et al. 2009; Coates et al. 2015).

Actuellement, les limites qui expliquent l'absence de généralisation d'Oncotype DX[®] sont un coût élevé (3200 €), le manque de fiabilité dans la détermination du statut HER2, l'externalisation du test et son niveau de preuve IB (Dabbs et al. 2011).

4.3.2.2. PAM 50[®]

Le réseau de recherche « The Cancer Genome Atlas » (TCGA) a analysé les signatures d'expression génique de 525 cancers du sein et les a regroupées en 4 sous-types intrinsèques en utilisant 3 méthodes, dont la signature génétique PAM50[®] (Network 2012). PAM50[®] (NanoString[®], USA) est un outil de classification des sous-types moléculaires des cancers du sein, tels les types luminal A, luminal B, HER2 enrichi et basal-like (Network 2012).

PAM50[®] permet, par l'analyse de 50 gènes et 8 gènes de référence, la reconnaissance des sous-types moléculaires et le calcul du risque de rechute en combinant la classification moléculaire à un score de prolifération et à la taille tumorale (Parker et al. 2009). Le score de prolifération est déterminé en évaluant des gènes des voies de prolifération dont Ki67 (Nielsen et al. 2010; Bastien et al. 2011).

Ce test, adapté aux tissus fixés et inclus en paraffine est un test décentralisé. Il détermine un risque de récurrence à 10 ans et établit un score ROR de 0 à 100 (risques faible, intermédiaire et élevé) pour les patientes ménopausées, RH+, HER2- (figure 48).

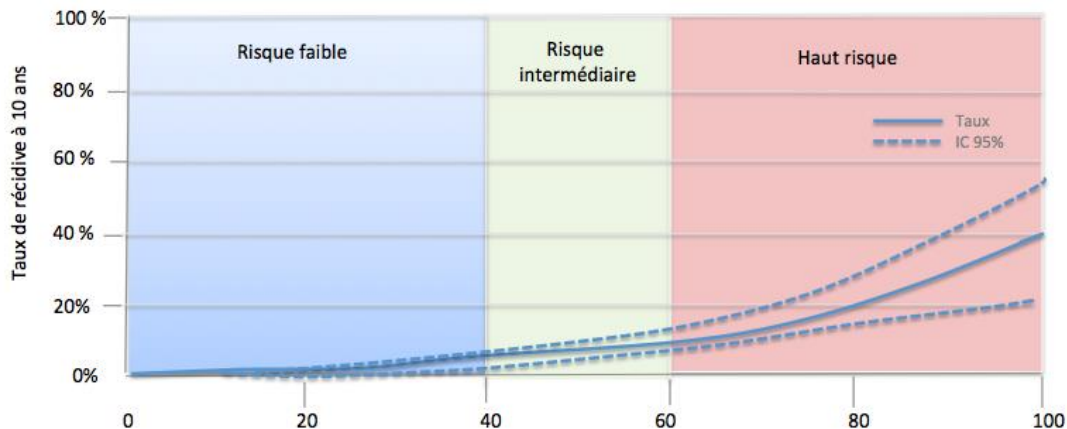


Figure 48 Score de récurrence (ROR) PAM 50

Par exemple, la population à risque faible (en bleu) a une probabilité moyenne de 3% de récurrence à 10 ans contre 10% dans le groupe à risque intermédiaire (en vert) et 16% dans le groupe à haut risque (en rose). Différentes études ont établi le score ROR, comme outil pronostique et utile dans les cancers du sein RE+, HER2- et sans envahissement ganglionnaire (Parker et al. 2009; Cobain and Hayes 2015). Cependant il n'existe pas d'études de corrélation directe entre le score ROR et l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante (Parker et al. 2009; Cobain and Hayes 2015).

Suivant IMPAKT, PAM50® et ONCOTYPE DX® ont fait preuve d'une validité analytique et clinique (Azim et al. 2013). Cependant, aucune signature moléculaire n'a pour l'heure fait la preuve de son utilité clinique (Azim et al. 2013). En France, à ce jour, il n'existe pas de recommandations pour l'utilisation de ces signatures en routine qui ne sont donc pas prises en charge par la Sécurité Sociale.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous confirmons que l'indice de prolifération Ki67 a une valeur prédictive pour la pCR en situation néo-adjuvante. Nous montrons aussi que la décroissance de Ki67 et la valeur post-chimiothérapie de Ki67 sont des facteurs pronostiques.

En situation adjuvante, deux éléments clés ont été relevés. D'une part, la combinaison de caractères prolifératifs et invasifs, mesurés par Ki67 et UPA/PAI-1, présente un intérêt pour une prise en charge personnalisée des patientes souffrant d'une tumeur de grade II. D'autre part, Ki67 a une valeur pronostique, avérée chez les patientes RE+ et HER2-, lorsque l'envahissement ganglionnaire est faible. Nous soulignons ainsi le rôle de Ki67 comme facteur décisionnel chez les patientes pour lesquelles l'indication de chimiothérapie reste actuellement discutée.

Cependant, si la validité analytique et clinique de Ki67 est établie, la preuve de son utilité clinique ne l'est pas encore. En effet, il n'existe pas à ce jour, selon les critères EGAPP, d'étude prospective validant son utilité médicale.

De plus, devant la part grandissante que prennent les signatures moléculaires dans la pratique médicale, il pourrait sembler paradoxal de continuer à s'intéresser à un marqueur immunohistochimique tel que Ki67. Cependant, ces deux approches ne sont pas exclusives et il est probable que pour des raisons financières et logistiques, une utilisation synchrone de Ki67 et de signatures moléculaires soit envisageable dans un avenir proche. Ainsi, dans les situations où il est connu que Ki67 est faiblement reproductible (Ki67 entre 10 et 30%), les signatures moléculaires pourraient être hautement informatives.

Enfin, au-delà de la détermination de facteurs pronostiques et prédictifs, il est indispensable pour les praticiens de s'interroger sur les bénéfices qu'ils attendent de la réalisation ou de la non réalisation d'un traitement. L'absence de chimiothérapie devra alors être mise en balance avec un risque accru de rechute. Des éléments de réponse pourront être apportés par l'étude CANTO (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01993498>), dont les objectifs sont de quantifier les toxicités liées aux traitements (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie...), mais aussi d'en évaluer les coûts (social, psychologique...) à long terme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, et al. 2010. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 11:55–65.

Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, Barros FF, Neal K, Reis-Filho JS, Ellis IO, Rakha EA. 2012. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 14:R3.

Allison KH, Kandalaf PL, Sitlani CM, Dintzis SM, Gown AM. 2011. Routine pathologic parameters can predict Oncotype DX™ recurrence scores in subsets of ER positive patients: who does not always need testing? *Breast Cancer Res. Treat.* 131:413–424.

Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghouadni A, Delalogue S. 2015. Ki67—no evidence for its use in node-positive breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* advance online publication.

Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M. 2009. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann. Oncol.* 20:1948–1952.

Assersohn L, Salter J, Powles TJ, A'Hern R, Makris A, Gregory RK, Chang J, Dowsett M. 2003. Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 82:113–23.

de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. 2007. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 96:1504–13.

Azim HA, Michiels S, Zagouri F, Delalogue S, Filipits M, Namer M, Neven P, Symmans WF, Thompson A, André F, et al. 2013. Utility of prognostic genomic tests in

breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann. Oncol.* 24:647–654.

Barton S, Zabaglo L, A'Hern R, Turner N, Ferguson T, O'Neill S, Hills M, Smith I, Dowsett M. 2012. Assessment of the contribution of the IHC4+C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *Br. J. Cancer* 106:1760–1765.

Bastien RRL, Ebbert MTW, Boucher KM, Kelly CM, Wang B, Iwamoto T, Krishnamurthy S, Pusztai L, Bernard PS. 2011. Using the PAM50 breast cancer intrinsic classifier to assess risk in ER+ breast cancers: A direct comparison to Oncotype DX. In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 29. p. 503.

Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, Sahmoud T, ATAC Trialists' Group. 2002. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 359:2131–2139.

Billgren AM, Tani E, Liedberg A, Skoog L, Rutqvist LE. 2002. Prognostic significance of tumor cell proliferation analyzed in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 71:161–170.

Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, Hamilton A, Vijver M van de, MacGrogan G, Shepherd L, Amaral N, Duval C, Drijckoningen R, et al. 2003. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann. Oncol.* 14:406–413.

Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, Cufer T. 2010. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res. Treat.* 121:615–624.

Bottini A, Berruti A, Bersiga A, Brizzi MP, Bruzzi P, Aguggini S, Brunelli A, Bolsi G, Allevi G, Generali D, et al. 2001. Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br. J. Cancer* 85:1106–1112.

Bozzetti C, Musolino A, Camisa R, Bisagni G, Flora M, Bassano C, Martella E, Lagrasta C, Nizzoli R, Personeni N, et al. 2006. Evaluation of HER-2/neu amplification and other biological markers as predictors of response to neoadjuvant anthracycline-

based chemotherapy in primary breast cancer: the role of anthracycline dose intensity. *Am. J. Clin. Oncol.* 29:171–177.

Buta M, Džodić R, \DJurišić I, Marković I, Vujasinović T, Markićević M, Nikolić-Vukosavljević D. 2015. Potential clinical relevance of uPA and PAI-1 levels in node-negative, postmenopausal breast cancer patients bearing histological grade II tumors with ER/PR expression, during an early follow-up. *Tumor Biol.*:1–8.

Cahill RA, Walsh D, Landers RJ, Watson RG. 2006. Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 13:45–51.

Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, Erban JK, Farrar WB, Goldstein LJ, Gradishar WJ, et al. 2009. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 7:122–192.

Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Clark GM, Makris A, Assersohn L, Gregory RK, Osborne CK, Dowsett M. 1999. Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17:3058–3063.

Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, et al. 2009. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 101:736–750.

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. 2015. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 26:1533–1546.

Cobain EF, Hayes DF. 2015. Indications for Prognostic Gene Expression Profiling in Early Breast Cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 16.

Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua M, Veronesi P, Cardillo A, Torrì R, Luini A, Goldhirsch A. 2010. A nomogram based on the expression of Ki-67, steroid hormone receptors status and number of chemotherapy courses to predict pathological complete remission after preoperative chemotherapy for breast cancer. *Eur. J. Cancer* 46:2216–2224.

Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, Gelber RD, Curi-gliano G, Torrì R, Luini A, et al. 2004. Chemotherapy Is More Effective in Patients

with Breast Cancer Not Expressing Steroid Hormone Receptors A Study of Preoperative Treatment. *Clin. Cancer Res.* 10:6622–6628.

Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. 2005. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann. Oncol.* 16:1723–1739.

Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS, Jewell WR. 2002. A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens. *Am. J. Surg.* 184:322–324.

Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, et al. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 384:164–172.

Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, Zabaglo L, Mallon E, Green AR, Ellis IO, et al. 2011. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 29:4273–4278.

Dabbs DJ, Klein ME, Mohsin SK, Tubbs RR, Shuai Y, Bhargava R. 2011. High false-negative rate of HER2 quantitative reverse transcription polymerase chain reaction of the Oncotype DX test: an independent quality assurance study. *J. Clin. Oncol.* 29:4279–4285.

Daidone MG, Silvestrini R. 2001. Prognostic and predictive role of proliferation indices in adjuvant therapy of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*:27–35.

De Lima GR, Facina G, Shida JY, Chein MBC, Tanaka P, Dardes RC, Jordan VC, Gebrim LH. 2003. Effects of low dose tamoxifen on normal breast tissue from premenopausal women. *Eur. J. Cancer* 39:891–898.

Deluche E, Venat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S, Gauthier T, Mollard J, Aubard Y, Saidi N, Jammet I, Tubiana-Mathieu N. 2014. Ki67 \geq 50%: un nouveau cut-off informatif dans les cancers du sein ?

Demichelis F, Barbareschi M, Dalla Palma P, Forti S. 2002. The virtual case: a new method to completely digitize cytological and histological slides. *Virchows Arch.*

441:159–164.

Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, Gerber B, Tesch H, Hilfrich J, Huober J, et al. 2013. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann. Oncol.* 24:2786–2793.

Données INCA. 2013. La situation du cancer en France en 2013.

Dowsett M, Bundred NJ, Decensi A, Sainsbury RC, Lu Y, Hills MJ, Cohen FJ, Veronesi P, O'Brien ME, Scott T, et al. 2001. Effect of raloxifene on breast cancer cell Ki67 and apoptosis: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 10:961–966.

Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, Quinn E, Dunbier A, Baum M, Buzdar A, et al. 2010. Prediction of Risk of Distant Recurrence Using the 21-Gene Recurrence Score in Node-Negative and Node-Positive Postmenopausal Patients With Breast Cancer Treated With Anastrozole or Tamoxifen: A TransATAC Study. *J. Clin. Oncol.* 28:1829–1834.

Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, Salter J, Detre S, Hills M, Ashley S, et al. 2005. Biomarker Changes During Neoadjuvant Anastrozole, Tamoxifen, or the Combination: Influence of Hormonal Status and HER-2 in Breast Cancer—A Study from the IMPACT Trialists. *J. Clin. Oncol.* 23:2477–2492.

Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, et al. 2011. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 103:1656–64.

Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J, Detre S, Hills M, Walsh G. 2007. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:167–70.

Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, Salter J, Detre S, Hills M, et al. 2005. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 11:951s–8s.

Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, Chaudri Ross HA, von Kameke A, Miller WR, Smith I, et al. 2008. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 100:1380–8.

Elston CW, Ellis IO. 1991. The value of histological grade in breast-cancer-experience from a large study with a long-term follow-up. In: *Laboratory investigation*. Vol. 64. Williams & Wilkins 351 west camden st, Baltimore, md 21201-2436. p. A11–A11.

Endo Y, Toyama T, Takahashi S, Sugiura H, Yoshimoto N, Iwasa M, Kobayashi S, Fujii Y, Yamashita H. 2011. High estrogen receptor expression and low Ki67 expression are associated with improved time to progression during first-line endocrine therapy with aromatase inhibitors in breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 16:512–518.

Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. 2003. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br. J. Cancer* 88:406–412.

Fasanella S, Leonardi E, Cantaloni C, Eccher C, Bazzanella I, Aldovini D, Bragantini E, Morelli L, Cuorvo L, Ferro A, et al. 2011. Proliferative activity in human breast cancer: Ki-67 automated evaluation and the influence of different Ki-67 equivalent antibodies. *Diagn. Pathol.* 6:S7.

Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, et al. 2011. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 11:486.

Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 127:2893–2917.

Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, et al. 2012. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N. Engl. J. Med.* 366:883–892.

Gligorov J, Namer M. 2009. *Recommandations pour la pratique clinique*, Nice, Saint-

Paul-de-Vence: et de trois! *Oncologie* 11:495–496.

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. 2009. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20:1319–29.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ. 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24:2206–23.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736–47.

Gudlaugsson E, Skaland I, Janssen EAM, Smaaland R, Shao Z, Malpica A, Voorhorst F, Baak JPA. 2012. Comparison of the effect of different techniques for measurement of Ki67 proliferation on reproducibility and prognosis prediction accuracy in breast cancer: *Ki67 in breast cancer*. *Histopathology* 61:1134–1144.

Guix M, Granja N de M, Meszoely I, Adkins TB, Wieman BM, Frierson KE, Sanchez V, Sanders ME, Grau AM, Mayer IA, et al. 2008. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26:897–906.

Gwin K, Pinto M, Tavassoli FA. 2009. Complementary Value of the Ki-67 Proliferation Index to the Oncotype DX Recurrence Score. *Int. J. Surg. Pathol.* 17:303–310.

Habashy HO, Powe DG, Abdel-Fatah TM, Gee JMW, Nicholson RI, Green AR, Rakha EA, Ellis IO. 2012. A review of the biological and clinical characteristics of luminal-like oestrogen receptor-positive breast cancer. *Histopathology* 60:854–863.

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, Sweep CGJ, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, et al. 2013. Ten-year analysis of the prospective multi-centre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur. J. Cancer* 49:1825–1835.

Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes

DF, Bast RC Jr. 2007. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:5287–312.

Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, Sonoue H, Igari F, Senuma K, Tokuda E, Shimizu H, Kosaka T, Saito M. 2014. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. *BMC Cancer* 14:550.

Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, Reed J, Krajewska M, Treilleux I, Rupin M, et al. 2009. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 27:1168–76.

Ingolf J-B, Russalina M, Simona M, Julia R, Gilda S, Bohle RM, Andrea H, Erich S, Daniel H. 2014. Can ki-67 play a role in prediction of breast cancer patients' response to neoadjuvant chemotherapy? *BioMed Res. Int.* 2014.

Iqbal S, Anderson TJ, Marson LP, Prescott RJ, Dixon JM, Miller WR. 2002. MIB-1 assessments in breast cancers. *Breast Edinb. Scotl.* 11:252–256.

Iwata H, Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Nakamura S, Yanagita Y, Nishimura R, Iwase H, Kamigaki S, Takei H, et al. 2013. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. *Cancer* 119:704–713.

Jacquemier J, Boher J-M, Roche H, Esterni B, Serin D, Kerbrat P, Andre F, Finetti P, Charafe-Jauffret E, Martin A-L, et al. 2011. Protein expression, survival and docetaxel benefit in node-positive breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the FNCLCC-PACS 01 randomized trial. *Breast Cancer Res. BCR* 13:R109.

Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, Kotkansalo T, Kronqvist P, Collan Y. 2006. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology* 48:674–682.

Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CF, Selbmann H-K, Graeff H, Schmitt M, et al. 2001. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J. Natl. Cancer Inst.* 93:913–920.

Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, Smith IE, Dowsett M. 2009. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 116:53–68.

Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, Smith IE, Dowsett M. 2010. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 119:315–323.

Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer J-U, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, et al. 2006. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24:1940–1949.

Klauschen F, Wienert S, Schmitt WD, Loibl S, Gerber B, Blohmer J-U, Huober J, Rüdiger T, Erbstößer E, Mehta K, et al. 2014. Standardized Ki67 Diagnostics Using Automated Scoring-Clinical Validation in the GeparTrio Breast Cancer Study. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*

Knutsvik G, Stefansson IM, Aziz S, Arnes J, Eide J, Collett K, Akslen LA. 2014. Evaluation of Ki67 expression across distinct categories of breast cancer specimens: a population-based study of matched surgical specimens, core needle biopsies and tissue microarrays. *PloS One* 9:e112121.

Konsti J, Lundin M, Joensuu H, Lehtimäki T, Sihto H, Holli K, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, Sailas L, Isola J, et al. 2011. Development and evaluation of a virtual microscopy application for automated assessment of Ki-67 expression in breast cancer. *BMC Clin. Pathol.* 11:3.

Kwok TC, Rakha EA, Lee AHS, Grainge M, Green AR, Ellis IO, Powe DG. 2010. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology* 57:212–219.

Lee J, Im YH, Lee SH, Cho EY, Choi YL, Ko YH, Kim JH, Nam SJ, Kim HJ, Ahn JS, et al. 2007. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 61:569–577.

Lii WHG, Li DHM, Ljung B-M, Chew K, Mayall B, Smith HS, Waldman FM. 2000. The prognostic value of proliferation indices: a study with in vivo bromodeoxyuridine and Ki-67. *Breast Cancer Res. Treat.* 59:113–123.

Look MP, Van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyrtos F, Fernö M, Eppenberger-Castori S, et al. 2002. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 94:116–128.

Luporsi E, Andre F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, Tubiana-Mathieu N, Sigal-Zafrani B, Arnould L, Gompel A, et al. 2012. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 132:895–915.

MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, de Mascarel I, Coindre JM. 1996. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br. J. Cancer* 74:1458–1465.

Matsubara N, Mukai H, Fujii S, Wada N. 2013. Different prognostic significance of Ki-67 change between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 137:203–212.

Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin P-M. 2011. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. *Cancer Biol. Ther.* 11:277–283.

Mengel M, von Wasielewski R, Wiese B, Rudiger T, Muller-Hermelink HK, Kreipe H. 2002. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol* 198:292–9.

Miglietta L, Morabito F, Provinciali N, Canobbio L, Meszaros P, Naso C, Murialdo R, Boitano M, Salvi S, Ferrarini M. 2013. A prognostic model based on combining estrogen receptor expression and Ki-67 value after neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome in locally advanced breast cancer: Extension and analysis of a previously reported cohort of patients. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* 39:1046–1052.

Mikami Y, Ueno T, Yoshimura K, Tsuda H, Kurosumi M, Masuda S, Horii R, Toi M, Sasano H. 2013. Interobserver concordance of Ki67 labeling index in breast cancer:

Japan Breast Cancer Research Group Ki67 Ring Study. *Cancer Sci.* 104:1539–1543.
von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, Müller BM, Blohmer JU, Sinn BV, Eidtmann H, Eiermann W, Gerber B, Tesch H. 2013. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 19:4521–4531.

Minckwitz G von, Sinn H-P, Raab G, Loibl S, Blohmer J-U, Eidtmann H, Hilfrich J, Merkle E, Jackisch C, Costa SD, et al. 2008. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res.* 10:R30.

von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, et al. 2012. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 30:1796–1804.

Mohammed ZMA, McMillan DC, Elsberger B, Going JJ, Orange C, Mallon E, Doughty JC, Edwards J. 2012. Comparison of Visual and automated assessment of Ki-67 proliferative activity and their impact on outcome in primary operable invasive ductal breast cancer. *Br. J. Cancer* 106:383–388.

Montagna E, Bagnardi V, Viale G, Rotmensz N, Sporchia A, Canello G, Balduzzi A, Galimberti V, Veronesi P, Luini A, et al. 2015. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.* 26:307–313.

Namer M, Gligorov J, Luporsi E, others. 2005. Saint-Paul-de-Vence “Cancers du sein” Recommandations pour la pratique clinique. *Oncologie* 7:342–379.

Namer M, Gligorov J, Luporsi E, others. 2007. Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. *Oncologie* 9:593–644.

Namer M, Héry M, Spielmann M, Gligorov J, Penault-Llorca F. 2012. *Cancer du sein: Compte-rendu du 12e cours supérieur francophone de cancérologie - Nice • Saint-Paul-de-Vence 19-22 Janvier 2011.* Springer Science & Business Media.

Network CGA. 2012. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490:61–70.

Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, Davies SR, Snider J,

Stijleman IJ, Reed J, et al. 2010. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor positive breast cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 16:5222–5232.

Nielsen T, Polley M-Y, Leung S, Mastropasqua M, Zabaglo L, Bartlett J, Viale G, McShane L, Hayes D, Dowsett M. 2012. An international Ki-67 reproducibility study. Present. 35th San Antonio Breast Cancer Symp. Dec. 4–8 2012 Abstr S4–6.

Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, Iwamoto T, Oshitanai R, Morioka T, Tuda B, et al. 2014. Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups. *Clin. Breast Cancer* 14:323–329.e3.

Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. 2010. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med* 1:747–754.

Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, et al. 2004. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 351:2817–2826.

Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Watson D, Bryant J, Costantino J, Wolmark N. 2005. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer. In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 23. p. 510.

Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, et al. 2006. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24:3726–3734.

Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, et al. 2009. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 27:1160–1167.

Pathmanathan N, Balleine RL. 2013. Ki67 and proliferation in breast cancer. *J. Clin. Pathol.* 66:512–516.

Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Chollet P, Cayre A, Mouret-Reynier M-A, Thi-

vat E, Mishellany F, Gimbergues P, Durando X. 2008. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *The Oncologist* 13:1235–1245.

Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrielle V, Jacquemier J, Baranzelli MC, Bibeau F, Antoine M, et al. 2009. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27:2809–2815.

Penault-Llorca FM, Goubar A, Raoufils I, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrielle V, Jacquemier J, Martin A-L, Roche H, et al. 2012. Interpathologists discrepancies in Ki67 assessment in the PACS01 trial: An independent prognosis factor. *J. Clin. Oncol.* 30. [accessed 2015 Apr 6]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/98905-114>

Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier J-F, Borel C, Mors R, Haegelé P, Eber M, Ghnassia J-P. 2004. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 40:205–211.

Polley M-YC, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, Viale G, Zabaglo LA, Penault-Llorca F, Bartlett JM. 2013. An international ki67 reproducibility study. *J. Natl. Cancer Inst.:*djt306.

Polley M-YC, Leung SCY, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JMS, McShane LM, Enos RA, Badve SS, Bane AL, et al. 2015. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod. Pathol.* [accessed 2015 Apr 5]. <http://www.nature.com/doi/10.1038/modpathol.2015.38>

Prowell TM, Pazdur R. 2012. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 366:2438–2441.

Remes SM, Tuominen VJ, Helin H, Isola J, Arola J. 2012. Grading of Neuroendocrine Tumors With Ki-67 Requires High-quality Assessment Practices: *Am. J. Surg. Pathol.* 36:1359–1363.

Ricci MD, Calvano Filho CMC, Oliveira Filho HR de, Filassi JR, Pinotti JA, Baracat

EC. 2012. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev. Assoc. Médica Bras.* 1992 58:532–536.

Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. 2004. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br. J. Cancer* 91:2012–2017.

Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, Anderson E, Rayter Z, Dowsett M, Fox JN, Gee JM, Webster A, Wakeling AE, et al. 2001. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5, (10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res.* 61:6739–6746.

Romero Q, Bendahl P-O, Klintman M, Loman N, Ingvar C, Rydén L, Rose C, Grabau D, Borgquist S. 2011. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples - a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer* 11:341.

Sahebjam S, Aloyz R, Pilavdzic D, Brisson M-L, Ferrario C, Bouganim N, Cohen V, Miller WH, Panasci LC. 2011. Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype Dx recurrence score. *Br. J. Cancer* 105:1342–1345.

Sánchez-Muñoz A, Plata-Fernández YM, Fernández M, Jaén-Morago A, Fernández-Navarro M, de la Torre-Cabrera C, Ramirez-Tortosa C, Lomas-Garrido M, Llácer C, Navarro-Perez V, et al. 2013. The role of immunohistochemistry in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: an old tool with an enduring prognostic value. *Clin. Breast Cancer* 13:146–152.

Schmid P, Pinder S, Wheatley D. 2014. Preoperative window of opportunity study of the PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) plus anastrozole vs anastrozole alone in patients with ER+, HER2-negative operable breast cancer (OPPORTUNE study).

Seshadri R, Horsfall DJ, McCaul K, Leon AS-Y. 1997. A Simple Index to Predict Prognosis Independent of Axillary Node Information in Breast Cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* 67:765–770.

Seshadri R, Leong AS-Y, McCaul K, Firgaira FA, Setlur V, Horsfall DJ. 1996. Relationship between p53 gene abnormalities and other tumour characteristics in breast-cancer prognosis. *Int. J. Cancer* 69:135–141.

Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, Hills M, Detre S, Pinder SE, Symmans WF, et al. 2015. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.* 26:75–80.

Shui R, Yu B, Bi R, Yang F, Yang W. 2015. An interobserver reproducibility analysis of Ki67 visual assessment in breast cancer. *PloS One* 10:e0125131.

Sonnenblick A, Francis PA, Azim Jr. HA, de Azambuja E, Nordenskjöld B, Gutiérrez J, Quinaux E, Mastropasqua MG, Ameye L, Anderson M, et al. 2015. Final 10-year results of the Breast International Group 2–98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *Eur. J. Cancer* 51:1481–1489.

Sotiriou C, Pusztai L. 2009. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 360:790–800.

Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, Murakami K, Iwase H. 2014. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery* 155:927–935.

Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniacka A, Hennessy B, Green M, et al. 2007. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 25:4414–4422.

Takada M, Kataoka A, Toi M, Bando H, Toyama K, Horiguchi S, Ueno T, Linder S, Saji S, Hayashi Y, et al. 2004. A close association between alteration in growth kinetics by neoadjuvant chemotherapy and survival outcome in primary breast cancer. *Int J Oncol* 25:397–405.

Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, Tamaki N, Ohuchi N. 2010. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer Sci.* 101:2074–2079.

Tanei T, Shimomura A, Shimazu K, Nakayama T, Kim SJ, Iwamoto T, Tamaki Y, Noguchi S. 2011. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* 37:155–161.

Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. 2012. Objective Quantification of the Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System: A Comparison of Digital Image Analysis With Manual Methods. *Am. J. Surg. Pathol.* 36:1761–1770.

Thor AD, Liu S, Moore II DH, Edgerton SM. 1999. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling, and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 17:470–470.

Tinari N, Lattanzio R, Natoli C, Cianchetti E, Angelucci D, Ricevuto E, Ficorella C, Marchetti P, Alberti S, Piantelli M, et al. 2006. Changes of Topoisomerase II α Expression in Breast Tumors after Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Relapse-Free Survival. *Clin. Cancer Res.* 12:1501–1506.

Toi M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S, Yamashita H, Hisamatsu K, et al. 2011. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci.* 102:858–865.

Tuominen VJ, Ruotoistenmäki S, Viitanen A, Jumppanen M, Isola J. 2010. ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67. *Breast Cancer Res. BCR* 12:R56.

Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. 2005. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7212–20.

Uy GB, Laudico AV, Carnate JM, Lim FG, Fernandez AM, Rivera RR, Mapua CA, Love RR. 2010. Breast Cancer Hormone Receptor Assay Results of Core Needle Biopsy and Modified Radical Mastectomy Specimens From the Same Patients. *Clin. Breast Cancer* 10:154–159.

Van Diest PJ, Van Der Wall E, Baak JPA. 2004. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J. Clin. Pathol.* 57:675–681.

Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C, et al. 2012. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PloS One* 7:e37379.

Vénat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S, Saidi N, Monteil J, Mollard J, Aubard Y, Jammet I, Tubiana-Mathieu N. 2014. Adjuvant Chemotherapy in Node-negative Breast Cancer: UPA/PAI-1 Determinations for 163 Cases. *Anticancer Res.* 34:1213–1217.

Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Maiorano E, MacGrogan G, Braye SG, Ohlschlegel C, et al. 2008. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26:5569–5575.

Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, Maffini F, Maiorano E, Colleoni M, Price KN, Golouh R, Perin T, Brown RW, et al. 2008. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 100:207–212.

Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, Caldas C, Pharoah PD. 2010. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 12:R1.

Wishart GC, Rakha E, Green A, Ellis I, Ali HR, Provenzano E, Blows FM, Caldas C, Pharoah PD. 2014. Inclusion of KI67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer* 14:908.

Yamazaki N, Wada N, Yamauchi C, Yoneyama K. 2015. High expression of post-treatment Ki-67 status is a risk factor for locoregional recurrence following breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* 41:617–624.

Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. 2010. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11:174–83.

Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, Hatanaka Y, Matsuno Y, Yamashita H. 2015. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 22:185–191.



TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Scores prédictifs	128
Annexe 1.1. Adjuvant online	128
Annexe 1.2. Predicit tool.....	129
Annexe 1.3. Index pronostique de Nottingham	130
Annexe 2. Score PEPI.....	131
Annexe 3. Niveaux de preuve.....	132
Annexe 4. Recueil des données clinico-pathologiques	133
Annexe 5. Classification SATALOFF	134

Annexe 1. Scores prédictifs

Annexe 1.1. Adjuvant online

<https://www.adjuvantonline.com/online.jsp>

Adjuvant! for Breast Cancer ×

Patient Information

Age:

Comorbidity:

ER Status:

Tumor Grade:

Tumor Size:

Positive Nodes:

Calculate For:

10 Year Risk:

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm:

Chemo:

Hormonal Therapy:

Chemotherapy:

Combined Therapy:

No additional therapy:

72.0 alive and without cancer in 10 years.
24.6 relapse.
3.4 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 8.8 without relapse.

With chemotherapy: Benefit = 3.6 without relapse.

With combined therapy: Benefit = 11.2 without relapse.

Annexe 1.2. Predict tool

<http://www.predict.nhs.uk/predict.html>

PREDICT Tool: Breast Cancer Survival; Input

Age at diagnosis:

Mode of detection: Screen-detected Symptomatic Unknown

Tumour size in mm: (blank if unknown)

Tumour Grade: 1 2 3 Unknown

Number of positive nodes: (blank if unknown)

ER status: Positive Negative

HER2 status: Positive Negative Unknown

KI67 status: Positive Negative Unknown

Gen chemo regimen: No chemo Second Third

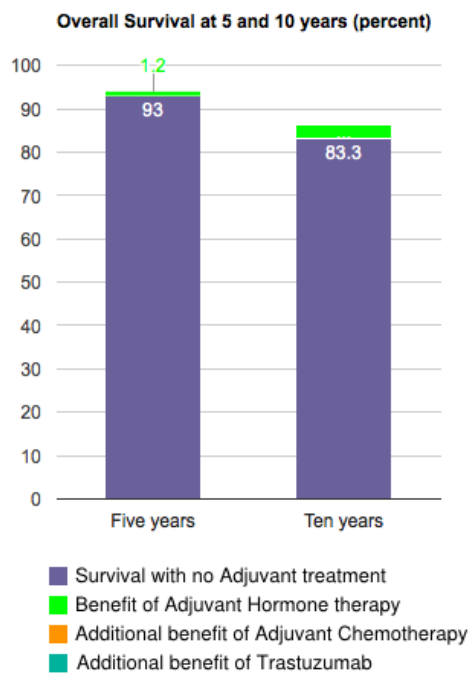
Five year survival

93 out of 100 women are alive at 5 years with no adjuvant therapy after surgery
An extra 1.2 out of 100 women treated are alive because of hormone therapy

Ten year survival

83 out of 100 women are alive at 10 years with no adjuvant therapy after surgery
An extra 3 out of 100 women treated are alive because of hormone therapy

To view the numbers in bars hover pointer over each bar-segment
(Or tap segment if using a mobile device)



Annexe 1.3. Index pronostique de Nottingham

L'index pronostique de Nottingham (NPI) a été conçu par l'analyse de régression multivariée rétrospective dans une étude sur 387 femmes atteintes d'un cancer du sein primaire, opérable. Il a été validé de façon indépendante et prospective. Il utilise la taille, le nombre de ganglions et le grade tumorale pour classer les patients respectivement en groupes de bon, moyen et mauvais pronostic, selon $NPI < 3,4$, $3,4-5,4$ et $> 5,4$.

The Nottingham Prognostic Index

The Nottingham Prognostic Index was calculated using the following formula: tumor size in cm \times 0.2 + lymph-node stage (1, 2 or 3) + histologic grade (1, 2 or 3). When only node negative patients are analysed the lymph-node stage is 1 for all cases. The Nottingham "excellent prognosis" group was defined according to Galea et al. as those patients with an index value = 2.4 (ref).

Nottingham Prognostic Index	Score
Excellent prognosis group	≤ 2.4
Good prognosis group	≤ 3.4
Moderate prognosis group	> 3.4 and ≤ 5.4
Poor prognosis group	> 5.4

Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 1992;22(3):207-19.

NPI calculator

Tumor size in cm

Histologic grade

Number of positive axillary lymph nodes

NPI = 4.4: moderate prognosis group

Annexe 2. Score PEPI

	Survie sans progression		Survie spécifique du cancer du sein	
	HR	Points	HR	Points
Taille tumorale				
T1/2	-	0	-	0
T3/4	2,8	3	4,4	3
Statut ganglionnaire				
Négatif	-	0	-	0
Positif	3,2	3	3,9	3
Cut-off Ki67				
0 – 2,7% (0 - 1)	-	0	-	0
> 2,7-7,3% (1 - 2)	1,3	1	1,4	1
> 7,3-19,7% (2 - 3)	1,7	1	2,0	2
> 19,7-53,1% (3 - 4)	2,2	2	2,7	3
> 53,1% (> 4)	2,9	3	3,8	3
Statut RE, score d'Allred				
0 - 2	2,8	3	7,0	3
3 - 8	-	0	-	0

Le score PEPI attribuée à chaque patient est la somme des points de issus de la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le niveau Ki67 et le statut RE de la pièce opératoire.

Par exemple, un patient atteint d'une tumeur T1 N0, avec un Ki67 à 1% et un score RE d'Allred de 6, n'aura pas de points de risque attribués. En revanche, un patient atteint d'une tumeur T3 N1, avec un Ki67 à 25% et un score RE d'Allred de 2, aura un score total de rechute de 11.

Annexe 3. Niveaux de preuve

Niveau de preuve	Description des études	Études de validation disponibles
LOE IA	Prospectives	Non nécessaire
LOE IB	Prospectives - Rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique.	Une étude ou plus avec des résultats concordants. Échantillons provenant d'essais cliniques différents
LOE IIB	Prospectives - Rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
LOE IIC	Prospectives - observationnelles (registre)	Deux études ou plus avec des résultats concordants.
LOE IIIC	Prospectives - observationnelles (registre)	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives - observationnelles	Non applicable

Annexe 4. Recueil des données clinico-pathologiques

CARACTERISTIQUE DES PATIENTS	Age au diagnostic
	Poids/taille/IMC
	Statut de ménopause : oui/non
CARACTERISQUE TUMORALE	Taille clinique
	Atteinte ganglionnaire clinique : oui/non
	Présence de métastase : oui/non + localisation
TRAITEMENTS RECUS	Chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante : oui/non + Type de chimiothérapie
	Thérapie ciblée : oui/non
	Radiothérapie : oui/non
	Hormonothérapie : oui/non
	Chirurgie : oui/non + Type de chirurgie + technique du ganglion sentinelle : oui/non
RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES SUR BIOPSIE ET PIECE CHIRURGICALE	Type histologique
	Récepteur des oestrogènes
	Récepteur de la progestérone
	Grade histologique
	Ki67
	UPA/PAI-1
	Taille tumorale
	Uni ou multifocale
RECIDIVE	Délai
	Localisation de la récurrence
DECES	Délai

Annexe 5. Classification SATALOFF

Tumeur primaire mammaire

- TA : effet thérapeutique total ou presque total
- TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
- TD : pas d'effet thérapeutique

Ganglions axillaires

- NA : effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
- NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
- NC : effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
- ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Immunohistochimie sur coupe de cancer du sein.....	22
Figure 2 Schéma de l'étude GeparTrio.....	27
Figure 3 Survie en fonction des niveaux Ki67 en post-traitement.....	32
Figure 4 Survie sans progression (à gauche) et survie globale (à droite) en fonction de la variation de Ki67, avant et après la chimiothérapie.	34
Figure 5 Taux de récurrence selon l'IHC4 et Oncotype DX®	38
Figure 6 Schéma de l'étude de Jänicke (Jänicke et al. 2001).....	40
Figure 7 Evaluation radiologique de la réponse à la chimiothérapie.....	47
Figure 8 Evaluation anatomopathologique selon Sataloff de la réponse aux traitements	48
Figure 12 Survie sans progression selon la réponse histologique	54
Figure 13 Survie globale selon la réponse histologique.....	54
Figure 14 Survie sans progression selon Ki67 avant la chimiothérapie	55
Figure 15 Survie globale selon le Ki67 avant la chimiothérapie.....	56
Figure 16 Variation de Ki67 avant et après la chimiothérapie.....	56
Figure 17 Variation moyenne de Ki67 avant et après la chimiothérapie selon le type moléculaire ..	57
Figure 19 Survie globale selon le niveau de décroissance de Ki67	59
Figure 20 Survie sans progression selon Ki67 post-chimiothérapie	60
Figure 21 Survie globale selon le Ki67 post-chimiothérapie	61
Figure 22 Distribution de Ki67 sur la biopsie et la pièce opératoire selon différents seuils de Ki67 .	64
Figure 23 Cas discordants selon le laboratoire d'anatomopathologie et le médecin interprétant l'immunomarquage de Ki67	65
Figure 24 Répartition des valeurs de Ki67 sur biopsie et pièce opératoire	65
Figure 25 Survie sans progression selon le grade histologique chez les patientes traitées en adjuvant.....	67
Figure 26 Survie globale selon le grade histologique chez les patientes traitées en adjuvant	67
Figure 27 Survie sans progression des patientes de grade II en fonction de la chimiothérapie	72
Figure 28 Survie sans progression des patientes de grade II en fonction de la chimiothérapie	72
Figure 29 Survie sans progression en adjuvant des patientes selon l'envahissement ganglionnaire	76
Figure 30 Survie globale des patientes traitées en adjuvant selon l'atteinte ganglionnaire.....	77
Figure 31 Caractéristique des atteintes ganglionnaires	78
Figure 32 Survie sans progression des patientes avec 1 à 3 N+ selon Ki67	81
Figure 33 Survie globale des patientes avec 1 à 3 N+ selon Ki67	82
Figure 34 Survie sans progression selon le Ki67 chez les patientes RE+ HER2- avec 1 à 3 N+	82
Figure 35 Survie globale selon le Ki67 chez les patientes RE+ HER2- avec 1 à 3 N+	83
Figure 36 Survie sans progression des patientes selon 2 valeurs cut-offs de Ki67.....	86
Figure 37 Survie globale des patientes selon 2 valeurs cut-offs de Ki67	86
Figure 38 Localisation des récurrences du cancer du sein	89
Figure 39 Valeur de Ki67 sur la tumeur primitive et les métastases	90
Figure 40 Schéma de synthèse des résultats.....	91
Figure 41 Hétérogénéité intra-tumorale sur biopsie cancer du sein avec un Ki67 retenu à 90%	94
Figure 42 Hétérogénéité intra-tumorale sur pièce opératoire d'un cancer du sein avec un Ki67 retenu à 80%	95

Figure 43 Proposition d'arbre décisionnel pour le traitement adjuvant des tumeurs RE+, HER2-.....	99
Figure 44 Schéma Rxponder	100
Figure 45 Protocole de prise en charge dans le service des tumeurs de grade II sans envahissement ganglionnaire.....	101
Figure 46 Score de récurrence Oncotype DX	105
Figure 47 Diagramme de corrélation entre le score de récurrence et Ki67.....	106
Figure 48 Score de récurrence (ROR) PAM 50.....	107

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Classification moléculaire selon St Gallen 2013 (Goldhirsch et al. 2013).....	23
Tableau 2 Valeur prédictive de Ki67 en situation néo-adjuvante	26
Tableau 3 Valeur pronostique de Ki67 au diagnostic, en situation néo-adjuvante	31
Tableau 4 Valeur pronostique de Ki67 en post-traitement en situation néo-adjuvante	33
Tableau 5 Valeur pronostique de la décroissance de Ki67 en situation néo-adjuvante	34
Tableau 6 Caractéristiques clinico-pathologiques en situation néo-adjuvante	46
Tableau 7 Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes définies par la réponse histologique	51
Tableau 8 Traitements reçus selon la réponse histologique.....	52
Tableau 9 Analyse univariée et multivariée de la réponse complète anatomopathologique	53
Tableau 10 Caractéristiques histo-pathologiques initiales des tumeurs selon la décroissance de Ki67	58
Tableau 11 Analyse univariée et multivariée de la survie sans progression	61
Tableau 12 Analyse univariée et multivariée de la survie globale.....	61
Tableau 13 Concordance biopsie et pièce opératoire pour le statut RE, RP et HER2.....	63
Tableau 14 Concordance entre biopsie et pièce opératoire pour le grade.....	64
Tableau 15 Concordance du statut Ki67 entre biopsie et pièce opératoire.....	64
Tableau 16 Concordance du statut Ki67 entre biopsie et pièce opératoire, considérant deux valeurs seuils pour l'indice Ki67	66
Tableau 17 Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes avec une tumeur de grade II	69
Tableau 18 Traitements reçus par les patientes avec une tumeur de grade II.....	70
Tableau 19 Tri des sous-groupes selon les valeurs d'UPA/PAI-1 et Ki67.....	70
Tableau 20 Décision de chimiothérapie en fonction d'UPA/PAI-1 et Ki67	71
Tableau 21 Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées en adjuvant, avec atteinte ganglionnaire	74
Tableau 22 Traitements adjuvants proposés aux patientes avec atteinte ganglionnaire	75
Tableau 23 Régression logistique de Cox en analyse univariée et multivariée pour la survie sans progression.....	76
Tableau 24 Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques pour la survie globale	77
Tableau 25 Caractéristiques histo-pathologiques des tumeurs associées à 1 à 3 ganglions envahis.	79
Tableau 26 Traitements reçus par les patientes avec à 1 à 3 ganglions envahis	80
Tableau 27 Régression logistique en analyse univariée et multivariée pour la survie sans progression.....	81
Tableau 28 Caractéristiques clinico-pathologique des patientes selon le Ki67	84
Tableau 29 Traitements reçus en situation adjuvante selon le Ki67	85
Tableau 30 Etudes portant sur le lien entre Ki67 et envahissement ganglionnaire	98

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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