

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 12 octobre 2017
par

Julia PESTRE MUNIER

née le 22 octobre 1986, à Limoges

Intérêt de uPA-PAI1 dans la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire : étude rétrospective uni-centrique sur 203 patientes.

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Président

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Juge

M. le Professeur Tristan GAUTHIER

Juge

Mme le Docteur Laurence VENAT-BOUVET

Juge

Mme le Docteur Véronique FERMEAUX

Juge



Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 12 Octobre 2017
par

Julia PESTRE MUNIER

née le 22 octobre 1986, à Limoges

Intérêt de uPA-PAI1 dans la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire : étude rétrospective uni-centrique sur 203 patientes

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

M. le Professeur Pierre CLAVERE

M. le Professeur Tristan GAUTHIER

Mme le Docteur Laurence VENAT-BOUVET

Mme le Docteur Véronique FERMEAUX

Président

Juge

Juge

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE



DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION



NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE



BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule



PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2016

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
COUDERC Sylvain	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (à compter du 12 novembre 2015)
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (à compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (à compter du 09 janvier 2017)
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE



CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	MALADIES INFECTIEUSES
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
RAMIN Lionel	O.R.L.

ROUSSELET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L. (SURNOMBRE du 01-11-2016 au 20-02-2017 inclus)
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1 ^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)
LERAT Justine	O.R.L. (du 1 ^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)
MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE (du 1 ^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour toute l'aide éclairée que vous m'avez apportée dans l'élaboration de ce travail, pour vos conseils précieux et votre grande disponibilité. Mais au-delà de tout ça, je tiens à vous témoigner du profond respect que j'ai pour vous. Vous m'avez encouragée dans la voie de l'oncologie médicale dès le début de mon internat et vous avez toujours su être présente pour me guider dans mon parcours personnel et professionnel. Nos échanges stimulants et constructifs sont pour moi une vraie source d'inspiration. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'ai été très heureuse de pouvoir découvrir la radiothérapie au sein de votre service. Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et vos conseils, notamment lors des réunions de concertation pluridisciplinaire pour me guider dans ma pratique future. Je me réjouis de pouvoir collaborer avec vous sur des projets communs. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Tristan GAUTHIER

Vous avez accepté sans hésiter de me faire l'honneur de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect quant à votre parcours professionnel. Vos travaux et recherches contribuent à faire du CHU de Limoges un centre de pointe et je tiens à vous témoigner mon admiration sincère.

A Madame le Docteur Laurence VENAT-BOUVET

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Ce projet de thèse a vu le jour grâce à vous et travailler à vos côtés a contribué à faire grandir ma passion pour l'oncologie et notamment mon intérêt pour la sénologie. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide précieuse que vous avez su me dispenser tout au long de ces années. Vos connaissances encyclopédiques et votre culture médicale me donnent envie de donner le meilleur de moi-même. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.



A Madame le Docteur Véronique FERMEAUX

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour les six mois passés au sein de votre service et pour l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail. Je suis très admirative de votre discipline complexe et tellement importante dans le domaine de l'oncologie. J'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble dans les années futures. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes séniors, chefs, co-internes et personnel soignant

Au Docteur Elise DELUCHE

Un grand merci Elise pour ces années d'internat au cours desquelles une amitié sincère s'est créée. Je suis très heureuse de savoir que nous allons travailler ensemble. Ta capacité de travail, tes compétences et ton humilité forcent le respect et l'admiration. Je te remercie particulièrement pour ces derniers mois pendant lesquels tu m'as beaucoup aidée à assurer la transition en douceur. Je te souhaite le meilleur pour ta carrière professionnelle et ta vie personnelle.

Au Docteur Valérie LEBRUN-LY

Valérie, travailler à tes côtés est un réel plaisir. Je te remercie pour la disponibilité et l'écoute attentive dont tu fais preuve au quotidien. Ta présence bienveillante durant ces derniers mois, notamment avec le début des astreintes, a su me rassurer et me donner confiance en moi. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Frédéric THUILLIER

Merci pour tes conseils précieux et ta disponibilité. Je suis très contente de pouvoir travailler avec toi. Tu as toujours su répondre présent lorsque j'ai des interrogations ou besoin d'un avis éclairé. Je tiens à te témoigner ma reconnaissance et mon respect sincère.

Au Docteur Sabrina FALKOWSKI

Merci pour ces années d'internat au cours desquelles tu as su me transmettre l'envie de m'intéresser en particulier à l'ORL et l'urologie. Je te souhaite une bonne continuation dans ta nouvelle aventure professionnelle.

A Sophie LEOBON

Sophie, un immense merci pour tout ce que tu as fait pour moi, notamment toute l'aide patiente que tu m'as apportée dans l'élaboration de cette thèse. Ta disponibilité et ta gentillesse m'ont vraiment permis d'avancer sereinement ce travail. J'espère que nous continuerons à avoir de nombreux projets ensemble.

A l'équipe de recherche clinique du service d'oncologie et en particulier au Docteur Sandrine LAVAU-DENES : J'espère que nous pourrons continuer à porter des projets ensemble. Merci pour votre disponibilité.

A tout l'équipe soignante du service d'oncologie du CHU de Limoges : Je vous remercie pour ces six années d'internat au cours desquelles vous m'avez permis de grandir. Merci pour votre engagement sans faille auprès des patients et pour votre bonne humeur.

Aux équipes des différents services qui ont participé à ma formation, notamment les services d'Hématologie, de Médecine Interne, de Maladies Infectieuses, de Radiothérapie, d'Anatomopathologie et le service d'Oncologie de Sainte Feyre.

A mes anciens chefs de clinique : les Docteurs Elodie VANDEIX, Florent FAVARD, Julie ABRAHAM et J. Charles GAGNARD.

A mes co-internes rencontrés durant ces six années et avec qui j'ai passé de très bons moments : Adeline, Charlotte (R), Aymeline, Christelle, Bénédicte, François-Xavier, Marie, Anne, Aurélie, Armand, Fabien, Alexandre, Stéphanie, Charlotte (V), Clémentine, Yannick.

Un mot en particulier à mes co-internes de ce dernier semestre: Aurélie, Tiffany, Antoine, Mathieu, Raphael et Yacine. J'ai passé grâce à vous un dernier semestre mémorable. Votre humour, votre bonne humeur et votre sens du travail d'équipe ont beaucoup compté. Merci infiniment d'avoir eu la gentillesse de me dégager du temps pour que je puisse avancer ma thèse. Je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite. Vous allez me manquer !

A ma famille et à mes proches

A Clément

Ces quelques mots ne sauraient résumer tout l'amour que j'ai pour toi. Notre couple et la famille que nous avons construite sont les piliers qui me donnent chaque jour envie d'avancer et qui me rendent heureuse. Rien n'est plus important que vous. Merci d'être toujours là pour moi. Je t'aime, FVPP.

A mes enfants, Thomas et Louise

Vous êtes la plus belle chose que j'ai faite dans ma vie. C'est un vrai bonheur et une chance de vous regarder grandir, je suis fière de vous. Je vous aime.

A mes parents et à mon frère David

Merci pour tout ce que vous faites pour moi. Vous avez su me transmettre le sens de la famille et avez toujours répondu présents même dans les moments difficiles. Je vous aime de tout mon cœur.

A ma famille, mes oncles et tantes, cousins et cousines

Vive la semaine familiale et les spectacles de princesse ! Merci d'être toujours présents.

A ma belle-famille

Merci de m'avoir toujours si bien accueillie. J'ai trouvé en vous une belle-famille en or. Je remercie particulièrement mes beaux parents qui sont toujours là pour nous et pour les enfants, c'est une chance de vous avoir.

A Mame

Je sais que tu aurais voulu être là pour ce moment. Tu nous manques.

A mes amis

J'ai la chance d'avoir en vous une deuxième famille

A Eve et Julia, mes témoins et amies de toujours.

A Sarah, je suis tellement contente de ne plus avoir d'océan qui nous sépare !

Aux jumelles Jeanne et Hortense, Etienne, William, Patoche, Pierro, Chasta, Amel, Cécile, Cécilia. Merci d'être là

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

Introduction	25
I. GENERALITES	26
I.1. Epidémiologie	26
I.2. Classification histo-pathologique	26
I.2.1. Cancers in situ.....	26
I.2.2. Cancers infiltrants.....	26
I.2.2.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI) : Carcinome de type non spécifique (TNS)	26
I.2.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	27
I.3. Classification TNM (Tumeur, envahissement ganglionnaire, métastases) et stades UICC	27
I.3.1. TNM	27
I.3.2. Correspondance entre classification TNM et stades UICC.....	29
I.4. Facteurs pronostiques	30
I.4.1. Age.....	30
I.4.2. Envahissement ganglionnaire	30
I.4.3. Taille tumorale.....	30
I.4.4. Grade histologique	30
I.4.5. Présence d’emboles péri-tumoraux	31
I.5. Les biomarqueurs d’intérêt thérapeutique	32
I.5.1. Récepteurs hormonaux (RH)	32
I.5.2. Oncogène Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)	32
I.5.2.1 Rôle de HER2.....	32
I.5.2.2 Modes de détection	32
I.5.2.3 Valeur pronostique de HER2	33
I.5.2.4 Valeur prédictive de HER2	33
I.5.3. Antigène Ki-67	34
I.5.3.1 Valeur pronostique de Ki-67	34
I.5.3.2 Valeur prédictive de Ki-67	34
I.5.3.3 Stratification du risque selon Saint-Gallen.....	34
I.6. Classification moléculaire des cancers du sein	35
I.7. Développement des signatures pronostiques génomiques	37
I.7.1. Oncotype DX™	37
I.7.2. EndoPredict®	38
I.7.3. MammaPrint®	38
I.7.4. Prosigna™ (PAM 50)	39
I.7.5. Rationnel d’utilisation.....	39
I.8. uPA / PAI1	40
I.8.1. Définition et rôle.....	40



1.8.2. Méthode de dosage.....	41
1.8.3. Valeur pronostique de uPA-PAI1 dans les cancers du sein NO	41
1.8.4. Valeur prédictive de uPA-PAI1 dans les cancers du sein NO.....	42
1.8.5. Utilisation uPA-PAI1 au CHU de Limoges.....	43
1.8.6. Données de la littérature sur la valeur d’uPA-PAI1 dans les cancers du sein N+ ...	43
II. MATERIEL ET METHODES.....	46
II.1. Recueil de données	46
II.2. Critères d’inclusion des patientes.....	46
II.3. Analyse histologique.....	46
II.4. Traitement adjuvant	47
II.5. Réalisation du suivi	47
II.6. Analyse statistique.....	47
II.7. Etude comparative.....	47
III. RESULTATS	49
III.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes	49
III.1.1. Caractéristiques générales	49
III.1.2. Distribution en fréquence selon la classification moléculaire	50
III.1.3. Risque selon St Gallen.....	51
III.2. Principales modalités de la prise en charge des patientes	52
III.2.1. Prise en charge chirurgicale.....	52
III.2.1.1 Chirurgie du sein	52
III.2.1.2 Détermination de l’atteinte ganglionnaire	53
III.2.2. Traitement adjuvant.....	54
III.3. Suivi des patientes et rechute	54
III.4. Etude de l’impact d’uPA PAI1 dans la population de patientes N+.....	57
III.4.1. uPA PAI1 dans la population générale de l’étude.....	57
III.4.2. uPA-PAI1 en fonction du type d’atteinte ganglionnaire	57
III.4.3. uPA-PAI1 en fonction du phénotype	59
III.4.4. uPA-PAI1 en fonction du risque St Gallen.....	61
III.4.5. uPA-PAI1 en fonction du grade SBR.....	61
III.4.6. uPA-PAI1 en fonction du statut HER2.....	62
III.4.7. uPA-PAI1 en fonction des récepteurs hormonaux	62
III.4.8. uPA-PAI1 selon le Ki67	62
III.4.9. uPA-PAI1 en fonction de la présence d’embols vasculaires	63
III.4.10. uPA-PAI1 et chimiothérapie adjuvante	65
III.4.11. uPA-PAI1 et survie	66
III.5. Comparaison avec une population de patientes sans atteinte ganglionnaire NO ...	66
III.5.1. Caractéristiques des patientes tous grades confondus	66
III.5.2. Comparaison des populations NO et N+ grade SBR2	68
III.5.2.1 Corrélation entre uPA-PAI1 et l’atteinte ganglionnaire	68



III.5.2.2 Corrélation entre uPA-PAI1 et d'embols vasculaires	69
III.5.2.3 Statut uPA-PAI1 selon le phénotype chez les NO	70
IV. DISCUSSION	71
Conclusion	78
Références bibliographiques	79
ANNEXES.....	84
Serment d'Hippocrate	86

Liste des abréviations

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
CA :	Curage Axillaire
CCI :	Carcinome Canalaire Infiltrant
CLCC :	Centre de lutte contre le cancer
CLI :	Carcinome Lobulaire Infiltrant
EGTM :	European Group on Tumor Markers
EP :	EndoPredict®
EV :	Embols vasculaires
FEC :	5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide
GS :	Ganglion Sentinelle
HER2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIS :	Hybridation In Situ
IHC :	Immunohistochimie
IMC :	Indice de Masse Corporelle
INCa :	Institut national du cancer
LOE :	Level Of Evidence
NABM :	Nomenclature des actes de biologie médicale
PAI-1 :	Plasminogen activator inhibitor-1 ou inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE :	Récepteurs aux Oestrogènes
RH :	Récepteurs Hormonaux
ROR :	Risk of recurrence
RP :	Récepteurs à la Progestérone
RS :	Récurrence score
RT-qPCR :	<i>reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction</i>
SBR :	Scarff-Bloom et Richardson
SG :	Survie Globale
SSP :	Survie Sans Progression
TNM :	T = taille tumorale N = atteinte ganglionnaire M = existence éventuelle de métastases
TNS :	Type Non Spécifique

uPA : Activateur du plasminogène de type urokinase

uPAR : Récepteur de l'activateur du plasminogène de type urokinase

Table des illustrations

Figure 1: Image de cancer canalaire infiltrant (source e-cancer.fr).....	27
Figure 2: Fonctionnement du complexe uPA-uPAR et PAI1 (source : international journal of Molecular Sciences).....	40
Figure 3: Analyse de survie sans récurrence.....	44
Figure 4: Analyse de survie globale.....	44
Source : Look et al. , J Natl Cancer Inst 2002) Groupe F1 à F5 du plus bas au plus haut risque.....	44
Figure 5: Répartition des tumeurs selon le phénotype.....	50
Figure 6: Risque St Gallen selon le phénotype (résultats exprimés en nombre n).....	52
Figure 7: Traitements adjuvants reçus par les patientes.....	54
Figure 8: Localisation des différentes rechutes.....	55
Figure 9: Répartition uPA-PAI1 dans la population générale.....	57
Figure 10: uPA-PAI1 selon atteinte ganglionnaire.....	58
Figure 11: uPA-PAI1 dans le groupe Luminal A.....	59
Figure 12: uPA-PAI1 dans le groupe Luminal B.....	60
Figure 13: uPA-PAI1 dans le groupe triple négatif.....	60
Figure 14: Répartition uPA-PAI1 en fonction du grade SBR.....	62
Figure 15: uPA-PAI1 selon le Ki67.....	63
Figure 16: Résultats uPA-PAI1 selon la réalisation ou non de chimiothérapie adjuvante.....	66
Figure 17: uPA-PAI1 selon la présence d'EV chez les N0.....	68

Table des tableaux

Tableau 1: Stades UICC du cancer du sein, 7ème édition 2010	29
Tableau 2 : Grade SBR selon Eston et Ellis	31
Tableau 3: Interprétation du statut HER2 par IHC	33
Tableau 4: Classification moléculaire selon St Gallen 2013	36
Tableau 5: Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes	49
Tableau 6 : Type d'atteinte ganglionnaire selon le phénotype.....	51
Tableau 7: Prise en charge chirurgicale.....	53
Tableau 8: Nombre de ganglions en moyenne chez les patientes avec GS+CA.....	53
Tableau 9: Caractéristiques des patientes ayant rechuté.....	56
Tableau 10: Résultat de uPA-PAI1 en fonction des différents types d'atteinte macro-métastatique.....	58
Tableau 11: Résultats des différents sous-groupes d'uPA-PAI1 en fonction de l'atteinte ganglionnaire.....	59
Tableau 12: uPA-PAI1 en fonction du risque St Gallen	61
Tableau 13: uPA-PAI1 selon le statut HER2.....	62
Tableau 14: uPA-PAI1 selon la présence d'embols vasculaires	63
Tableau 15: Répartition des différents sous-groupes d'uPA-PAI1 selon la présence d'embols	64
Tableau 16: Localisation des embols en fonction du statut uPA-PAI1.....	64
Tableau 17 : Comparaison relation uPA et EV selon le grade SBR	65
Tableau 18: Caractéristiques des patientes N0 et N+.....	67

Introduction

Le cancer du sein est un problème de santé publique majeur et touche de nombreuses femmes tous les ans en France.

Il s'agit d'une pathologie extrêmement hétérogène. Un des enjeux importants actuellement réside dans l'affinage des indications de traitement adjuvant dans le but d'éviter de sur ou sous-traiter les patientes.

Les facteurs pronostiques classiques que sont la taille tumorale, le grade histologique, l'envahissement ganglionnaire, la présence d'embols tumoraux, les récepteurs hormonaux, l'Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her2) et le Ki67, jouent un rôle majeur pour poser les indications de traitement adjuvant.

L'hétérogénéité des tumeurs du sein notamment dans certaines sous-catégories a conduit au développement de nouvelles classifications moléculaires et de signatures génomiques afin de pouvoir mieux caractériser les patientes considérées comme à risque.

UPA (Activateur du plasminogène de type urokinase) et PAI1 (Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) sont des protéases qui ont démontré une valeur pronostique en termes de survie sans récurrence à dix ans et ce avec un haut niveau de preuve. Les patientes concernées par ces résultats sont les patientes sans atteinte ganglionnaire.

L'utilisation d'UPA PAI1 reste faible malgré un haut niveau de preuve selon l'ASCO et l'INCa, principalement à cause des contraintes techniques nécessaires à leur dosage.

Actuellement, il n'est pas recommandé de doser UPA PAI1 chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire car la valeur pronostique dans cette population n'a pas été démontrée avec un haut niveau de preuve.

L'objectif de cette étude rétrospective uni-centrique est de déterminer quelle pourrait être la place du dosage et l'impact d'UPA-PAI1 chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire, et le lien entre uPA-PAI1 et les autres facteurs pronostiques.

I. GENERALITES

I.1. Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer avec le plus fort taux d'incidence chez la femme, devant le cancer colorectal et le cancer pulmonaire.

En 2012, l'incidence annuelle de cancer du sein estimée dans 40 pays européens était de 94,2/100000 et la mortalité de 23,1/100000 [1]. L'estimation de la prévalence sur cinq ans du cancer du sein en 2012 en Europe était de 1 814 572 cas[1].

Les plus importants facteurs de risque sont : la prédisposition génétique, l'exposition aux œstrogènes, les radiations ionisantes, une faible parité et une histoire d'hyperplasie atypique. Le régime occidental, l'obésité et la consommation d'alcool contribuent à augmenter l'incidence du cancer du sein [2].

Dans les pays occidentaux, la mortalité par cancer du sein est en baisse sur les dernières années, particulièrement chez les jeunes femmes, en raison de l'amélioration des thérapeutiques et de la détection plus précoce [3].

I.2. Classification histo-pathologique

I.2.1. Cancers in situ

Ils correspondent à une prolifération de cellules cancéreuses sans franchissement de la membrane basale, donc ne comportant en théorie pas de risque d'envahissement ganglionnaire. On distingue :

- les carcinomes intra-canaux où la prolifération de cellules épithéliales est restreinte dans la lumière du canal galactophore.
- les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) où la prolifération épithéliale se situe au niveau des acini des lobules.

I.2.2. Cancers infiltrants

Le carcinome franchit la membrane basale et s'étend dans le tissu conjonctif. Les deux principaux types sont le carcinome canalaire infiltrant et le carcinome lobulaire infiltrant.

I.2.2.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI) : Carcinome de type non spécifique (TNS)

Il s'agit de la forme la plus fréquente (plus de 70%). Ce carcinome se développe à partir des canaux galactophores et envahit les tissus environnants (figure 1). Il se constitue de cellules cohésives avec une composante *in situ* dans 80% des cas.

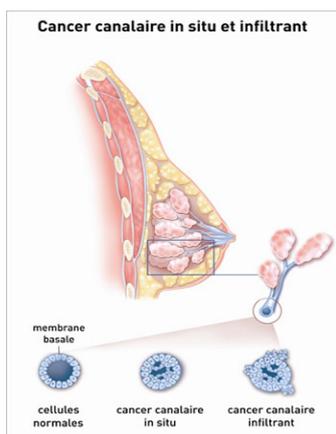


Figure 1: image de cancer canalaire infiltrant (source e-cancer.fr)

I.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

C'est une forme plus rare qui représente 5 à 15% des cancers infiltrants. Ils se développent à partir des lobules qui sont les zones de production du lait. Le CLI répond aux mêmes critères pronostiques que le CCI [4]. Les cellules ne sont pas cohésives et infiltrent les tissus sous formes d'éléments isolés ou alors elles se regroupent en file indienne. On leur rapporte plus fréquemment un caractère multifocal ou multicentrique.

I.3. Classification TNM (Tumeur, envahissement ganglionnaire, métastases) et stades UICC

Les tumeurs du sein sont classées selon la classification TNM 7^{ème} édition 2010. La classification stadifie les tumeurs selon leur extension clinique et histopathologique pour aider à déterminer le traitement et évaluer le pronostic.

I.3.1. TNM

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx La tumeur primaire ne peut être évaluée

T0 La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis Carcinome in situ

Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : La maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1 mic Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a $1 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T1b $5 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

- T1c 1 cm < microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2** 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
- T3** Tumeur >5cm dans sa plus grande dimension
- T4** Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
- T4a Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c T4a+T4b
- T4d Cancer inflammatoire

GANGLIONS REGIONAUX (N)

- Nx** L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut être évalué
- N0** Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique
- N0 (i+) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec amas cellulaires ≤ 0,2mm
- N1mi Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
- N1** Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1a Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
- N2** Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N2a Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N3** Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans

signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 Absence de métastase à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

I.3.2. Correspondance entre classification TNM et stades UICC

A partir de la classification TNM, une classification simplifiée par stades a été élaborée (tableau 1).

Cette classification permet de différencier les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV).

Tableau 1: Stades UICC du cancer du sein, 7ème édition 2010

STADE	TNM
0	Tis N0 M0
I	TI N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

I.4. Facteurs pronostiques

I.4.1. Age

Plusieurs études ont mis en évidence que des patientes jeunes de moins de 35 ans avaient des taux de rechute plus importants et une moins bonne survie [5]. De plus, les patientes jeunes présentent souvent des tumeurs plus agressives avec des paramètres de plus mauvais pronostic [6].

I.4.2. Envahissement ganglionnaire

Il s'agit d'un facteur pronostic majeur. Il est étudié via la technique du ganglion sentinelle et par le curage axillaire.

Dès les années 80, Fisher et al. ont montré que plus il y avait un nombre de ganglions envahis, moins bonne était la survie sans récurrence [7].

Une méta-analyse de The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Groupe (EBCTCG) a montré que le risque d'évolution métastatique chez des patientes de moins de 50 ans sans atteinte ganglionnaire axillaire était de 27,4% contre 55,2 % lorsqu'il y avait une atteinte ganglionnaire axillaire [8].

Dans une étude de 2010, Anderson et al. ont mis en évidence que les patientes avec présence de micrométastases, soit comprises entre 0,2 et 2 mm, avaient un moins bon pronostic que les patientes sans atteinte ganglionnaire [9].

I.4.3. Taille tumorale

La taille tumorale histologique est un facteur pronostique déterminant en termes de survie globale et de survie sans récurrence.

C'est un facteur pronostique indépendant pour la survie globale à cinq ans notamment chez les patients qui n'ont pas d'envahissement ganglionnaire. La survie est inversement corrélée à la taille tumorale [10].

I.4.4. Grade histologique

Le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) et est utilisé sur les tumeurs infiltrantes. Cette classification a été modifiée par Elston et Ellis [11].

Ce score est basé sur trois critères histologiques qui sont :

- l'architecture de la tumeur via la différenciation tubulo-glandulaire des cellules mammaires
- l'anisonucléose ou pléomorphisme nucléaire
- la prolifération tumorale via l'index mitotique

Le score total permet de classer les tumeurs en trois catégories, en calculant la somme des différents scores obtenus (tableau 2).

Tableau 2 : grade SBR selon Eston et Ellis

PARAMETRES	SCORE	GRADE TUMORAL TOTAL
Formation de tubes Majoritaire >75% Modérée 10-75% Faible ou nulle <10%	1 2 3	GRADE 1 : 3,4,5
Pléiomorphisme nucléaire Variation de taille et de forme des noyaux très discrètes Variation de taille et de forme des noyaux modérées Variations importantes de taille et de forme des noyaux	1 2 3	GRADE 2 : 6,7
Index mitotique Moins de dix mitoses pour 10 champs au grossissement 400 Entre 10 et 20 mitoses Plus de 20 mitoses	1 2 3	GRADE 3 : 8,9

Plus le grade est élevé, moins les cancers sont différenciés.

De multiples études ont montré qu'il s'agissait d'un facteur pronostic important, avec une valeur aussi importante que l'envahissement ganglionnaire. Par exemple, une large étude a montré que des patientes avec une tumeur de grade 1 et de petite taille (<2cm) avait une survie à 5 ans de 99% même en cas d'atteinte ganglionnaire [12].

1.4.5. Présence d'embolies péri-tumorales

Ils correspondent à la présence de structures carcinomateuses dans les lumières des vaisseaux sanguins ou lymphatiques péri-tumorales.

Plusieurs études ont démontré que la présence d'embolies était un facteur de mauvais pronostic. Une étude de Lauria et al. montre que le risque de décès est plus élevé en cas d'embolies lymphatiques, que ce soit chez les patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire [13]. Le rôle pronostique est indépendant des autres facteurs. Il s'agit d'un critère important pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Il est proposé dans les référentiels de considérer les patientes avec embolies tumorales péri-vasculaires comme des patientes N1.

I.5. Les biomarqueurs d'intérêt thérapeutique

Il s'agit de gènes ou de protéines présents à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales. Ils permettent de déterminer la classification moléculaire des cancers du sein. Ces marqueurs ont un rôle pronostique et sont déterminants dans le choix de la thérapeutique.

I.5.1. Récepteurs hormonaux (RH)

La recherche des récepteurs aux œstrogènes (RE) et des récepteurs à la progestérone (RP) par immunohistochimie (IHC) fait partie du bilan systématique du cancer du sein.

Les RH sont des facteurs de transcription qui se situent dans le noyau des cellules. Ils lient de manière spécifique une hormone stéroïdienne pour reconnaître des séquences d'ADN spécifiques et activer la transcription des gènes.

Le seuil de positivité utilisé en France est de 10%. En 2010, les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ont ramené le seuil de positivité à 1% au lieu de 10% en raison d'une variabilité pouvant aller jusqu'à 20% [14].

Environ 75% des cancers du sein expriment RE et 50% expriment RP [15]. Les tumeurs RH+ ont un meilleur pronostic en terme d'intervalle sans rechute et de survie [15]. Cependant, certaines études ont montré que la valeur pronostique notamment des RE n'était plus retrouvée à long terme. Une étude a montré que l'impact pronostique des RE s'annulait après trois ans [16].

La positivité des RH est surtout un facteur prédictif puissant afin de déterminer la réponse à une hormonothérapie.

I.5.2. Oncogène Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)

I.5.2.1 Rôle de HER2

La protéine HER2 est située sur le bras long du chromosome 17 et appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinase. Son activation permet à la tumeur de progresser, en favorisant la prolifération cellulaire, la néo-angiogénèse, l'invasion et en inhibant l'apoptose.

Le statut HER2 doit être évalué sur tout cancer du sein infiltrant au diagnostic et au moment de la rechute métastatique. On retrouve une positivité dans 11 à 20% des cas. En France, l'étude HERFRANCE rapporte un taux de positivité de 12,2% +/- 0,8% [17].

I.5.2.2 Modes de détection

La recherche de surexpression HER2 se fait par IHC, avec réalisation d'un marquage par un anticorps monoclonal qui reconnaît la protéine. On obtient alors un score rendu en nombre de croix en combinant l'analyse de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées (tableau 3).

Tableau 3: interprétation du statut HER2 par IHC

HER2 0 Négatif	Marquage membranaire absent Marquage membranaire complet ou incomplet modéré ou faible $\leq 10\%$
HER2 1+ Négatif	Marquage membranaire complet ou incomplet faible $> 10\%$ cellules
HER2 2+ Equivoque	Marquage membranaire complet fort $\leq 10\%$ cellules (hétérogène) Marquage membranaire complet modéré $>10\%$ cellules Marquage membranaire incomplet modéré à fort $>10\%$ cellules
HER2 3+ Positif	Marquage membranaire complet fort $>10\%$ cellules

En cas de score IHC 2+, il est recommandé de faire une hybridation in situ (HIS).

Une tumeur est considérée amplifiée pour HER2 si, sur au moins 20 noyaux de cellules tumorales : - HER 2 ≥ 6 copies/ noyaux

- HER 2 : ≥ 4 copies et < 6 copies, le ratio doit être > 2 .

I.5.2.3 Valeur pronostique de HER2

Dès 1987, il a été démontré que les patientes surexprimant HER2 avaient un moins bon pronostic, avec une survie globale et une survie sans progression moins bonnes [18]. C'est aussi valable pour les tumeurs de petite taille T1.

Dans une analyse rétrospective de 47 études, il a été montré que HER2 était un facteur pronostic indépendant dans 60% des études [19].

Plusieurs études ont montré que la surexpression de HER2 majorait le risque de développer des métastases cérébrales au cours de la maladie. L'étude de Gabos et al. met en évidence un taux d'apparition de métastases cérébrales de 9% chez des patientes HER2+ contre 1,9% dans la population HER2-, $p=0,0007$ [20].

Le développement des thérapies anti-HER2 a permis d'améliorer les taux de survie des patientes concernées.

I.5.2.4 Valeur prédictive de HER2

La surexpression HER2 a également une valeur prédictive de réponse aux thérapies ciblant HER2. De nombreuses études ont posé la question de l'intérêt d'un traitement de maintenance par Trastuzumab après traitement adjuvant ou néoadjuvant. Par exemple, l'étude HERA fait ressortir des taux de survie à 2 ans sans rechute de 77,4% dans le bras contrôle contre 85,8% dans le bras Trastuzumab 1 an ($p<0,0001$) [21].

I.5.3. Antigène Ki-67

L'index Ki-67 est un marqueur de prolifération des cellules tumorales. En effet, Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération, pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire (pas en phase G0).

La détermination de Ki-67 se fait par immunohistochimie, en calculant le pourcentage de cellules tumorales marquées, grâce à l'anticorps MIB-1.

En 2013, les experts de la conférence de Saint-Gallen ont en majorité retenu une valeur seuil de 20%, en considérant que Ki-67 était élevé si $\geq 20\%$ [22]. Cependant, il était accepté de laisser à la discrétion des centres la possibilité de choisir un seuil inférieur pour établir un Ki-67 élevé.

En 2015, il a été recommandé d'adapter le seuil de 20% au niveau médian de Ki-67 observé localement dans chaque laboratoire [23].

I.5.3.1 Valeur pronostique de Ki-67

De nombreuses études ont établi que Ki-67 avait une valeur pronostique en termes de survie globale et de survie sans progression, mais ces études sont pour la plupart rétrospectives.

Une méta-analyse publiée en 2007 a mis en évidence qu'un Ki-67 élevé était significativement associé à un risque de rechute plus important et une moins bonne survie, chez les patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire [24].

Une autre méta-analyse publiée en 2015 montre que Ki-67 est un facteur pronostique indépendant en termes de survie globale. Bien qu'il reste difficile de déterminer un seuil exact, il ressort qu'une valeur $>25\%$ est associée à un risque de décès plus important [25].

Le rôle pronostique de Ki-67 peine à être établi avec un niveau de preuve maximal car il reste difficile de définir une valeur seuil optimale, et de standardiser les techniques d'IHC pour préserver l'antigénicité.

I.5.3.2 Valeur prédictive de Ki-67

En terme d'hormonothérapie, il a été rapporté qu'un Ki $>11\%$ pouvait être prédictif d'une plus grande efficacité des anti-aromatases par rapport au Tamoxifène [26].

En ce qui concerne la chimiothérapie, l'étude PACS 01 rapporte un bénéfice pour les patientes RE+/Ki-67 élevé, d'une chimiothérapie à base de Taxotère [27].

I.5.3.3 Stratification du risque selon Saint-Gallen

Les experts de Saint-Gallen ont défini en 2007 et 2013 des critères permettant de classer les patientes en haut risque.

Ces critères comprennent : Age <35 ans, tumeur de grade 3, tumeur de plus de 2 cm, présences d'embolies vasculaires, absence de positivité des RE et/ou RP, surexpression de HER2 ou amplification de HER2, plus de 3 ganglions atteints[22].

La présence d'un de ces critères justifie à elle seule l'indication de chimiothérapie adjuvante.

I.6. Classification moléculaire des cancers du sein

Les tumeurs du sein sont complexes et font preuve d'une grande hétérogénéité. A l'ère du développement du concept de médecine personnalisée, est apparue la nécessité d'une caractérisation plus précise des altérations moléculaires du cancer du sein.

Dès les années 2000, Perou et al. ont déterminé une classification moléculaire des cancers du sein selon leur profil d'expression génique, et ont décrit pour la 1^{ère} fois quatre sous-types moléculaires de cancer du sein [28]:

- le sous-type luminal caractérisé par l'expression du RE et de gènes associés à la voie du RE
- le groupe *HER2-like* caractérisé par la surexpression et l'amplification du gène HER2 sur le chromosome 17
- les tumeurs *basal-like*, qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni HER2, mais expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium
- un sous-type *normal breast-like*, caractérisé par un profil triple négatif et par l'expression de gènes observés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux.

Par la suite, de nombreux travaux ont été menés pour affiner cette classification moléculaire.

On a pu assister au développement de tests génomiques simplifiés dont le but est de d'essayer de mieux déterminer le pronostic et la sensibilité au traitement d'un cancer du sein, à une échelle individuelle.

En 2013, les experts réunis pour les recommandations internationales de Saint-Gallen se sont accordés sur une nouvelle classification définie par des critères clinico-pathologiques et des critères génomiques [22] (tableau 4).

Tableau 4: Classification moléculaire selon St Gallen 2013

Luminal A	RE et RP positifs HER2 négatif Ki67 faible < 20% Risque de récurrence faible selon les tests génomiques
Luminal B	<u>Luminal B HER2 négatif</u> : RE positif, HER2 négatif et au moins une des données suivantes : Ki fort $\geq 20\%$, RP négatifs, risque de récurrence élevée selon les tests génomiques <u>Luminal B HER2 positif</u> : RE positif, HER2 positif ou amplifié, toute valeur de Ki 67, tout statut RP
HER 2 positif	RE et RP négatifs HER2 positif ou amplifié
Triple négatif	RE et RP négatifs HER2 négatif

Les tumeurs lumineales A ont classiquement une évolution plus lente et une bonne sensibilité à l'hormonothérapie. Dans les tumeurs lumineales B, on observe une réponse plus variable à l'hormonothérapie et les tumeurs lumineales B HER2 + vont relever systématiquement d'une chimiothérapie et d'une thérapie anti-HER2.

Le pronostic des tumeurs HER2+ qui avaient une évolution naturellement agressive a été considérablement amélioré par les thérapies anti-HER2, notamment le Trastuzumab.

Les tumeurs triples négatives ont quant à elles une évolution agressive, sans thérapeutique spécifique [29]. Elles relèvent d'un traitement adjuvant de chimiothérapie.

C'est dans la catégorie des tumeurs lumineales que se trouve la plus grande hétérogénéité, avec une zone d'incertitude correspondant à des tumeurs avec des caractéristiques intermédiaires et des signatures moléculaires pronostique retrouvant un risque intermédiaire.

En 2015, les experts ont établi que dans les tumeurs lumineales, les indications relatives de chimiothérapie adjuvante étaient : grade SBR 3, 4 ou+ ganglions atteints, faible expression des récepteurs hormonaux, Ki 67 élevé et invasion lymphovasculaire extensive [23].

La difficulté réside dans la détermination du traitement optimal, avec un risque de sur ou sous-traitement des patientes. Les outils de biologie moléculaire associés aux critères histopathologiques ont pour vocation d'essayer de mieux prendre en charge les patients qui se situent dans la zone d'incertitude.



I.7. Développement des signatures pronostiques génomiques

Les classifications moléculaires initiales reposaient sur l'étude simultanée de plusieurs milliers de gènes.

De nombreuses signatures génomiques commercialisées se sont développées, le but étant de réduire au maximum le panel de gènes tout en gardant une valeur pronostique et/ou prédictive. Ces tests reposent pour la plupart sur la quantification de l'ARNm dans le tissu tumoral. L'objectif est de mieux déterminer les indications thérapeutiques, notamment de chimiothérapie adjuvante. L'un des objectifs serait de proposer un rationnel vers une désescalade thérapeutique.

Les experts réunis à Saint-Paul de Vence pour l'établissement des recommandations 2017 ont établi une valeur pronostique pour 4 tests avec un niveau de preuve LOE (Level of evidence) IA ou IB (annexe 1):

- Oncotype DX™ (niveau IA/IB)
- EndoPredict® (niveau IB)
- Mammaprint® (niveau IA/IB)
- Prosigna™ (niveau IB)

I.7.1. Oncotype DX™

Ce test va quantifier l'expression de 21 gènes dont 16 gènes cible par *reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction* (RT-qPCR). Le test se fait sur du tissu tumoral inclus et fixé en paraffine. Les gènes inclus sont principalement des gènes associés à la prolifération, et l'expression de HER2, RE et RP.

On obtient ainsi une valeur de récurrence score (RS) correspondant à un risque de rechute : risque bas, intermédiaire ou haut.

Plusieurs études ont montré une valeur pronostique en termes de risque de métastases à 10 ans. L'étude TransATAC publiée en 2010 montre parmi 1231 patientes N0 et N+, une valeur pronostique du RS chez les patientes traitées par Tamoxifène et Anastrozole. Les taux de rechute métastatique à 9 ans dans les groupes RS bas, RS intermédiaire et RS haut étaient respectivement de 4%,12%, 25% chez les patientes N0 et 17%,28% et 49% dans le groupe N+ [30].

L'étude TAILORx publiée en 2015 est une étude multicentrique prospective menée sur plus 10 000 patientes, avec des tumeurs RH +, HER2- et sans atteinte ganglionnaire axillaire. Il a été démontré que les patientes avec un RS bas < 11 traitées par hormonothérapie seule sans chimiothérapie, avaient un taux d'évolution sans rechute métastatique à cinq ans de 99,3% (95% CI, 98,7 to 99,6) [31].

RXPonder est une étude randomisée de phase III qui compare hormonothérapie adjuvante +/- chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein localisé avec 1-3 N+, RH+, HER2-, dont le score de rechute selon Oncotype DX™ est inférieur ou égal à 25. L'objectif principal est de déterminer l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante chez des patientes avec un cancer localisé, 1-3 N+, RH+, HER2- qui ont un score de récurrence faible ou intermédiaire. Si le bénéfice sur la survie sans maladie dépend du RS, l'étude permettra de

déterminer le point à partir duquel la chimiothérapie adjuvante est recommandée. Les inclusions sont toujours en cours.

I.7.2. EndoPredict®

Le test EndoPredict® (EP) utilise une signature moléculaire de 11 gènes ainsi que des données clinico-pathologiques, qui sont le statut ganglionnaire et la taille tumorale. On obtient un score EPclin qui est un score pronostique permettant de définir deux groupes de patients (risque faible et risque élevé), chez des patients avec une tumeur RE+ et HER- après chirurgie.

En 2011, Filipits et al. ont montré que le test EP était un facteur pronostique indépendant sur le risque de métastases à distance. Le score EPclin a été validé de façon indépendante à partir de patientes issues de deux essais randomisés de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSSG)-6: n = 378, ABCSSG-8: n = 1,324). Les taux de métastases à dix ans étaient de 4% et 4% dans le groupe EPclin risque faible et 28% et 22% dans le groupe EPclin risque élevé dans ABCSSG-6 (P < 0.001) et ABCSSG-8 (P < 0.001), respectivement [32].

L'essai GEICAM 9906 publié en 2014 a montré que le score EP était un facteur pronostique indépendant chez les patientes RE+/HER2-, N+ traitées par chimiothérapie adjuvante puis hormonothérapie. La survie sans métastase à distance était de 93% dans le groupe bas risque et 70% dans le groupe haut risque [33].

L'étude UNIRAD est une étude de phase III randomisée en double aveugle, multicentrique qui évalue l'efficacité et la tolérance de l'Everolimus associé à l'hormonothérapie chez les femmes ayant un cancer RE+/Her2- de mauvais pronostic et sans rechute après au minimum 1 an d'hormonothérapie adjuvante. L'essai a été élargi à toutes les patientes ayant 1 à 3 N+ à la chirurgie initiale et pour lesquelles le test EndoPredict® indique un haut risque de rechute. Les inclusions sont toujours en cours.

I.7.3. MammaPrint®

Ce test permet l'analyse simultanée de l'expression de 70 gènes par puces à ADN (microarray). La signature comprend 55 gènes à fonction connue (prolifération, angiogénèse, adhérence extra-cellulaire ...) et 15 gènes dont les fonctions ne sont pas connues à ce jour.

Les analyses se font sur une plateforme centralisée et on identifie ainsi deux groupes : haut risque et bas risque de développer des métastases.

La réalisation d'un test MammaPrint® nécessite un échantillon de tissu frais.

La validation indépendante du test a été publiée par Van de Vijver et al. en 2002. 295 patientes ont été incluses dans l'étude, avec des tumeurs de grade 1 ou 2, avec ou sans atteinte ganglionnaire. Dans le groupe de bas risque, la survie sans métastases à 10 ans était de 85,2 +/- 4,3% et 50,6 +/- 4,5% dans le groupe haut risque. Les données pronostiques issues de MammaPrint® ont été comparées à celles issues d'Adjuvant! online qui est un modèle décisionnel permettant d'évaluer le risque de mortalité en se basant sur une analyse

plurifactorielle. Les données issues de Mammaprint® étaient indépendantes d'Adjuvant! online et plus pertinentes [34].

L'essai MINDACT publié en 2016 est un essai randomisé de phase III. 6693 patientes N0 et N1 ont été incluses avec détermination d'un risque génomique (à partir de la signature 70 gènes) et d'un risque clinique (à partir d'une version modifiée d'Adjuvant! online). Parmi les 1550 patientes du groupe bas risque génomique /haut risque clinique, le taux de survie à 5 ans sans métastases est de 94,7% qu'elles aient reçu ou non de la chimiothérapie. En utilisant le risque génomique plutôt que le risque clinique, il y avait une diminution de 14% de l'administration de chimiothérapie adjuvante [35].

I.7.4. Prosigna™ (PAM 50)

Prosigna™ évalue l'expression d'un panel de 54 gènes. L'analyse se fait sur du tissu fixé au formol et inclus en paraffine. Ce test permet de différencier les tumeurs RE+ en luminal A ou B. On obtient un score de risque de récurrence (ROR) permettant de déterminer des groupes à haut et bas risque de métastases à distance tardive, en tenant compte également de la taille tumorale.

En 2014, Filipits et al. ont montré sur un échantillon de 1246 patientes que le risque de métastase à distance entre 5 et 15 ans était de 2,4% dans le groupe ROR bas risque contre 17,5% dans le groupe ROR haut risque [36].

L'analyse combinée de deux essais randomisés, l'essai TransATAC et l'essai ABCSG 8 menés sur 2137 patientes, a montré que le score ROR avait une valeur pronostique significative sur le risque de métastases entre 5 et 10 ans. Dans le groupe N0,RH-,HER2- , la valeur pronostique était plus importante pour le score ROR que pour le score clinique [37].

L'essai NEOPAL dont les inclusions sont toujours en cours, est un essai randomisé de phase 2, qui compare l'efficacité d'une chimiothérapie par 3 FEC/3 TAXOTERE par rapport à un traitement associant LETROZOLE et PALBOCICLIB en néo-adjuvant chez des patientes ménopausées définies par un risque faible ou intermédiaire de récurrence selon le score PAM 50.

I.7.5. Rationnel d'utilisation

Les experts réunis à St Paul de Vence pour les recommandations 2017 proposent d'utiliser ces signatures moléculaires dans les cas d'incertitude quant au rapport bénéfice/risque de la chimiothérapie adjuvante dans les situations suivantes :

- Grade 1 : T2N0 ou 1-3N+
- Grade 2 < 2cm et : - N0 mais avec prolifération élevée (Ki67>20%) ou emboles
- Ou 1-3 N+
- Grade 2 : 2,1-5 cm N0
- Grade 3 : 1-2 cm N0

Le système uPA / PAI-1 est non seulement impliqué dans le processus métastatique précoce comme le détachement et la migration des cellules, mais joue également un rôle important dans l'inhibition de l'apoptose, la prolifération et la vascularisation [42].

I.8.2. Méthode de dosage

Le dosage d'uPA et PAI1 se fait à l'aide de la technique ELISA sur du tissu congelé.

Le test est remboursé dans le cadre de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et a un coût de 290 euros [43].

L'échantillon tumoral se prélève sur biopsie ou pièce d'exérèse et doit faire entre 50 et 100 mg pour avoir suffisamment de matériel [44]. En pratique quotidienne, l'obtention d'au moins 50 mg de matériel tumoral se fait aisément pour des tumeurs supra-centimétriques mais ne peut être réalisé de manière systématique sur des tumeurs de moins de 1 cm.

L'anatomopathologiste a pour rôle de s'assurer de la nature tumorale du tissu prélevé.

Le délai entre le prélèvement et la congélation doit être inférieur à une heure.

Il faut un délai de trois semaines après la biopsie ou cytoponction en raison d'un risque d'interférence avec le processus cicatriciel et d'élévation non spécifique de uPA et PAI1 [45].

Les dosages des protéines cytosoliques uPA et PAI1 sont effectués sur un extrait cellulaire et les cut-off sont fixés à :

- 3 ng/mg de protéine cytosolique pour uPA
- 14 ng /mg de protéine cytosolique pour PAI1

7 centres réalisent le dosage en France : les CHU de Grenoble, Marseille et Strasbourg et les centre de lutte anti-cancer (CLCC) de Montpellier, Nantes, Rouen et Nice.

I.8.3. Valeur pronostique de uPA-PAI1 dans les cancers du sein N0

Deux grandes études ont permis de confirmer la valeur pronostique d'UPA PAI1.

L'essai Chemo-N0 publié en 2001 a démontré la valeur pronostique d'uPA et PAI1 en termes de survie sans récurrence chez les patientes N0. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée menée sur 556 patientes avec une taille tumorale comprise entre 1 et 5 cm, âgées de moins de 70 ans. Le suivi moyen était 32 mois.

Dans cet essai Chemo-N0, les patientes avec des taux bas d'uPA-PAI1 ne recevaient pas de chimiothérapie. Les patientes avec des taux élevés étaient randomisées entre observation et chimiothérapie par CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et Fluoro-uracile).

L'analyse intermédiaire a montré de manière significative qu'uPA et PAI1 étaient des facteurs pronostiques indépendants. Le taux de récurrence était de 6,7% dans le groupe uPA-PAI1 faible contre 14,7% dans le groupe uPA-PAI1 élevé, RR= 2,8 ; p=0,0007 [46].

L'analyse à 10 ans de l'essai Chemo-N0 publiée en 2013 confirme ces résultats avec un taux de récurrence de 12,7% dans le groupe uPA-PAI1 faible contre 23% dans le groupe uPA-PAI1 élevé, p=0,017 [47].

Une méta-analyse de l'EORTC portant sur 8377 tumeurs du sein a également montré la valeur pronostique de uPA-PAI1 chez les patientes N0 de façon indépendante et supérieure

aux autres facteurs (âge, taille tumorale, grade SBR, RH). Les résultats à dix ans chez les 3483 patientes N0, retrouvent une différence entre le groupe à risque le plus fort et le groupe à risque le plus faible, de 34,5% pour la survie sans récurrence et 28% pour la survie globale. Parmi les 2864 patientes N0 n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante, la différence en terme de survie sans récurrence et de survie globale était de 35,4 et 28,1% respectivement entre les groupes bas risque et haut risque [48].

Selon l'ASCO et l'INCa, chez les patientes N0, uPA-PAI1 ont un niveau de preuve élevé (LOE IA selon Hayes et Simon) pour la valeur pronostique de la survie sans récurrence à dix ans.

L'utilisation d'uPA-PAI1 est recommandée pour guider la décision de chimiothérapie adjuvante chez les patientes RE /RP+, HER2-, N0 [49]

1.8.4. Valeur prédictive de uPA-PAI1 dans les cancers du sein N0

Janicke et al., et Harbeck et al. ont montré que chez les patientes N0, uPA et PAI1 avaient une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie de type CMF selon un niveau de preuve élevé LOE IA [46], [49].

Dans l'essai Chemo-N0, les taux de récurrence étaient de 21,3% dans le bras chimiothérapie contre 31,2% dans le bras observation.

Le protocole de chimiothérapie type CMF n'est cependant actuellement plus le standard thérapeutique.

Une étude rétrospective publiée en 2010 a montré que UPA et PAI1 pouvaient avoir une valeur prédictive avec une chimiothérapie à base d'anthracyclines mais avec un faible niveau de preuve. Dans cette étude, la survie sans progression à trois ans était de 77% dans le groupe CMF contre 81,1% dans le groupe anthracyclines lorsque les taux d'uPA-PAI1 étaient élevés, mais le résultat n'est pas significatif, $p=0,147$ [50]. Pour les patientes avec des taux bas d'uPA-PAI1, la survie sans progression était similaire dans le bras CMF et le bras anthracyclines, 87,1% et 85,1% respectivement, $p=0,334$ [50].

L'essai allemand NNBC-3 dont les conclusions sont en attente se fixe comme objectif de :

- comparer la puissance pronostique et/ou prédictive d'uPA-PAI1 par rapport aux autres marqueurs
- comparer l'efficacité des anthracyclines et des taxanes dans le groupe de mauvais pronostic selon uPA-PAI1 [51].

I.8.5. Utilisation uPA-PAI1 au CHU de Limoges

Différentes études montrent que l'utilisation de uPA et PAI1 permettrait d'éviter la chimiothérapie adjuvante chez près de 50% des patientes sans observer de perte de bénéfice [46], [52].

Il s'agit d'une aide pour identifier une population de patientes N0 qui va le plus bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante.

Une étude prospective a été menée au CHU de Limoges entre Janvier 2010 et décembre 2011. Sur les 285 tumeurs du sein N0 opérées dans cet intervalle, seuls 163 dosages d'uPA PAI1 ont pu être effectués, soit 57% et 160 patientes ont été analysées. L'article rend compte des décisions de réunion de concertation pluri-disciplinaire, basées sur l'étude à la fois des critères clinico-pathologiques et sur le marqueur uPA-PAI1.

Le dosage d'uPA-PAI1 a permis d'identifier 37% de la population comme étant à bas risque. La chimiothérapie adjuvante a été évitée chez 17% des patientes avec un haut risque selon les critères clinico-pathologiques, mais maintenue dans 33% des cas dans le groupe bas risque [53]. Cette étude montre que dans notre pratique courante, l'utilisation d'uPA-PAI1 ne conduit pas toujours à une stratégie de désescalade thérapeutique.

I.8.6. Données de la littérature sur la valeur d'uPA-PAI1 dans les cancers du sein N+

Le dosage d'uPA-PAI1 n'est actuellement pas recommandé pour les patientes avec atteinte ganglionnaire.

L'European Group on Tumor Markers (EGTM) a récemment publié des recommandations sur l'utilisation des biomarqueurs dans le cancer du sein en comparant aux autres groupes d'experts. Selon l'ESMO et les experts du groupe Saint-Gallen, il est cependant possible de réaliser le dosage chez les patientes avec 1 à 3 ganglions atteints [54].

Différentes études se sont intéressées à la valeur pronostique et /ou prédictive d'uPA-PAI1 dans cette population de patientes N+.

Dans l'étude de Look et al. , un score pronostique a été calculé pour les patientes N+, ayant permis d'individualiser 5 groupes du plus bas au plus haut risque. Dans l'analyse de survie sans progression à 10 ans, la différence était de 41,4% entre le groupe de plus bas risque et le groupe de plus haut risque. Dans l'analyse de survie globale, la différence à 10 ans était de 45,9% [48]. Les figures 3 et 4 illustrent ces résultats.

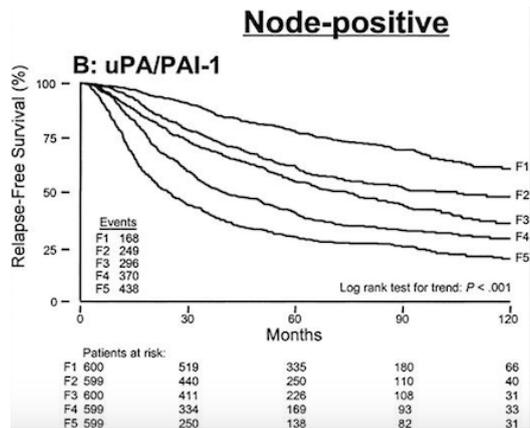


Figure 3: Analyse de survie sans récidive

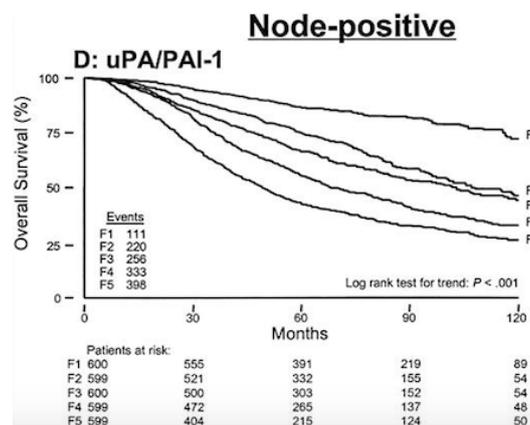


Figure 4: Analyse de survie globale

Source : Look et al. , J Natl Cancer Inst 2002) Groupe F1 à F5 du plus bas au plus haut risque

Harms et al. ont montré dans une étude rétrospective publiée en 2014 que la valeur prédictive positive de uPA-PAI1 pour l'atteinte ganglionnaire était faible. Cependant, sur les 173 patientes, seulement 11 avaient une atteinte ganglionnaire [55].

En 2006, une étude rétrospective menée sur 87 patientes avec atteinte ganglionnaire a montré que la survie sans métastase et la survie spécifique liée au cancer du sein étaient significativement plus faibles avec un taux élevé de PAI1. Le dosage d'uPA-PAI1 n'était pas réalisé par méthode ELISA mais par RT-qPCR [56].

Une autre étude suggère que PAI1 s'exprime différemment dans la tumeur primitive et dans les ganglions correspondants, ce qui altère la valeur pronostique et prédictive d'uPA-PAI1 dans cette population de N+ [42].

En 2013, l'INCa a publié un rapport actualisant les recommandations sur l'utilisation d'uPA PAI1. Chez les patientes avec atteinte ganglionnaire ou avec une forte expression des récepteurs aux oestrogènes, seul PAI1 aurait une valeur pronostique mais avec un niveau de preuve bas LOE IV-VD [51].

II. MATERIEL ET METHODES

II.1. Recueil de données

Les données de 721 patientes avec un dosage d'UPA-PAI1, diagnostiquées au CHU de LIMOGES entre janvier 2010 et décembre 2016, ont été recueillies de manière rétrospective. Ces données ont été extraites à partir de la consultation des dossiers médicaux et du logiciel CROSSWAY du CHU de Limoges. L'utilisation de ces données respecte la Loi de bioéthique de 2004.

II.2. Critères d'inclusion des patientes

Dans cette étude, les critères d'inclusions utilisés ont été :

- Age de plus de 18 ans
- Sexe féminin
- Atteinte ganglionnaire que ce soit nano-métastase, micro-métastase ou macro-métastase
- Dosage d'uPA-PAI1 disponible

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients de sexe masculin
- Les patientes sans atteinte ganglionnaire
- Les patientes métastatiques d'emblée

Sur les 721 dossiers étudiés, 209 tumeurs soit 203 patientes remplissaient les critères et ont été incluses dans l'analyse finale.

II.3. Analyse histologique

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a été effectué au CHU de LIMOGES dans le service d'anatomopathologie. Les résultats ont été donnés en suivant le modèle des comptes rendus du Plan Cancer 2011.

Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux RE et RP était de 10%. Le statut HER2 était déterminé initialement par immunohistochimie avec une positivité si le score était de 3+ en immunohistochimie. En cas de score 2+, il était réalisé une amplification en FISH.

Le Ki67 était établi par IHC. Le résultat était exprimé en pourcentage de et le seuil de positivité était fixé à 20%. Deux groupes ont été identifiés : Ki67 bas si <20% et Ki67 élevé si ≥20%.

Le dosage d'uPA-PAI1 était réalisé en cas de taille tumorale supérieure à 1 cm et le délai entre le prélèvement et la congélation ne devait pas dépasser une heure. Les prélèvements ont été faits avec le kit FEMTELLE® selon la technique ELISA. Ils étaient envoyés dans le Laboratoire d'Oncologie Biologique de la Faculté de Médecine de Marseille et les résultats étaient disponibles sous 15 jours. Les seuils de positivité étaient de 3 ng/mg pour uPA et de 14 ng/mg pour PAI1.

Quatre sous-groupes ont été définis : uPA+/PAI1+, uPA+/PAI-, uPA-/PAI1+, uPA-/PAI1-.

Les patientes ont été classées en haut risque et bas risque selon St Gallen en excluant l'atteinte ganglionnaire, selon les critères établis par les experts en 2007 et 2013.

La classification moléculaire a été basée sur les recommandations de St Gallen 2013.

II.4. Traitement adjuvant

Les décisions de traitement adjuvant ont toutes été prises en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) lors de la RCP de Sénologie du CHU de Limoges.

Les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés étaient 3 FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) - 3 TAXOTERE pour 6 cycles, ou la réalisation de 4 cycles de TAXOTERE - ENDOXAN pour les patientes plus âgées.

Les patientes HER2+ recevaient une thérapie anti-HER2 par Trastuzumab initialement en association avec la chimiothérapie puis en maintenance.

La radiothérapie était de type externe conformationnelle.

Les patientes bénéficiant d'une hormonothérapie prenaient le traitement pendant 5 ans.

II.5. Réalisation du suivi

La survie sans progression (SSP) équivaut au délai entre la chirurgie et la progression tumorale (clinique, biologique, radiologique ou composite). La survie globale (SG) correspond au délai entre le diagnostic et le décès de la patiente (quelle que soit la cause de la mort).

Les rechutes ont été classées en rechute locale, controlatérale, ganglionnaire ou métastatique.

II.6. Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques 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 (analyse bivariée), nous avons utilisé les tests suivants : tests t de Student pour la comparaison des moyennes, Chi² de tendance pour les variables qualitatives ordonnées. 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.

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

II.7. Etude comparative

Nous avons dans un second temps effectué une comparaison entre notre population de patientes N+ avec une population de patientes N0 pour lesquelles le dosage d'uPA-PAI1 était disponible. Le dosage d'uPA-PAI1 était disponible pour 347 patientes N0 et les données

avaient été recueillies à l'occasion d'un autre travail de thèse effectué dans notre service en 2015.



III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes

III.1.1. Caractéristiques générales

Les principales caractéristiques clinico-biologiques des patientes et des tumeurs sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5: Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes

	Total (n = 209)
Age au diagnostic (ans), médiane (min-max)	61 (35-89)
Statut ménopausique, n (%)	
Oui	147 (71)
Non	60 (29)
Taille tumorale (cm), n (%)	
T1	88 (42)
T2	94 (45)
T3	16 (8)
T4	10 (5)
Envahissement ganglionnaire, n (%)	
N0i+	16 (7)
N1 mi	43 (21)
N1	108 (52)
N2	29 (14)
N3	12 (6)
Type histologique, n (%)	
CCI	122 (58)
CLI	39 (19)
CLI+CCI	12 (6)
Autres	36 (17)
Grade SBR, n (%)	
1	35 (17)
2	135 (66)
3	36 (17)
Récepteurs hormonaux, n (%)	
Négatifs	20 (10)
Positifs	188 (90)
Statut Her2, n (%)	
Négatif	199 (96)
Positif	9 (4)
Ki67, n (%)	
Haut	61 (29)
Bas	146 (71)
Embols vasculaires, n (%)	
Oui	66 (33)
Non	136 (67)

L'âge médian des patientes était de 61 ans (35-89), 71% des patientes étaient ménopausées. La médiane d'indice de masse corporelle (IMC) était de 27,6 (17,2-47,6).

Les tumeurs étaient majoritairement T1 ou T2, de grade SBR 2 pour 66%, avec des RH positifs dans 90% des cas. 96% des tumeurs avaient un statut Her2 négatif et le Ki67 était bas soit < 20% dans 71% des cas.

En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire, la majorité des patientes soit 52% avait une atteinte ganglionnaire classée N1. L'atteinte micro-métastatique N1 mi+ représentait 21% des patientes.

La médiane de suivi des patientes était de 49 mois (1 - 82).

III.1.2. Distribution en fréquence selon la classification moléculaire

Cent vingt-sept tumeurs (61%) étaient de phénotype Luminal A et 62 (30%) de phénotype Luminal B.

Les sous-groupes HER2+, LB HER2+ et Triples négatifs ne représentaient en tout que 9% des cas (Figure 5).

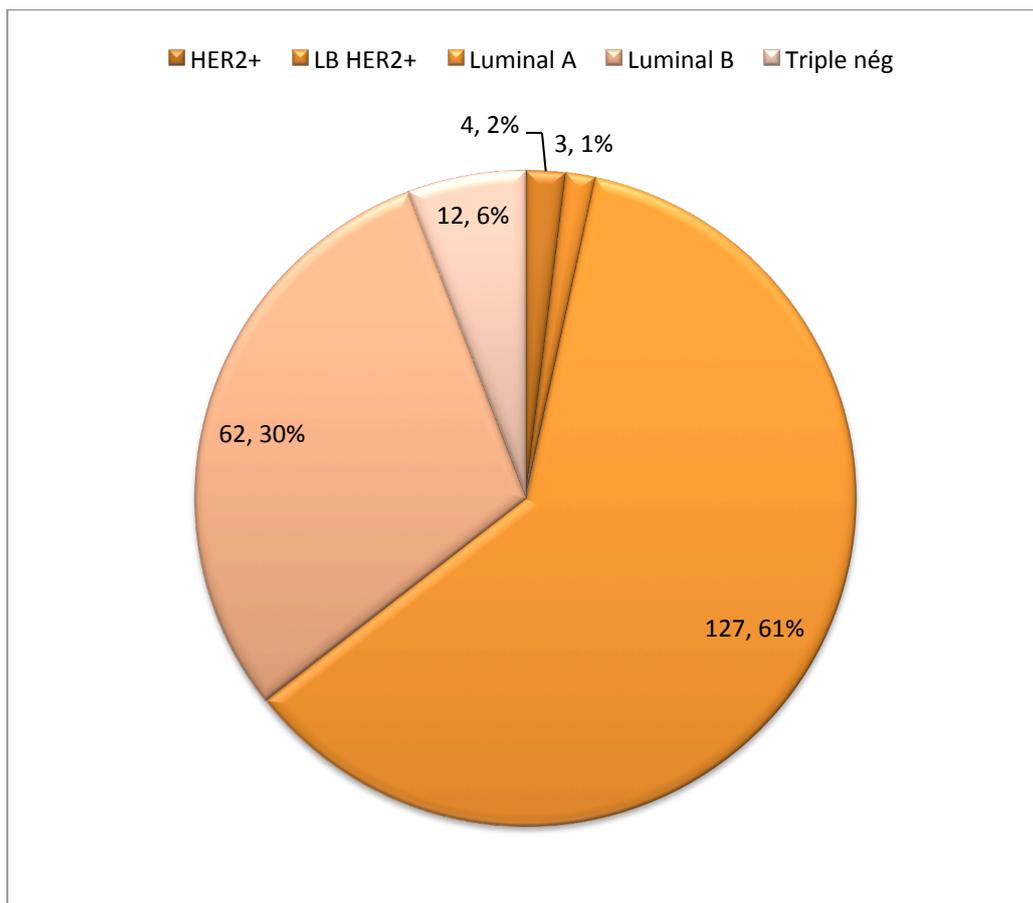


Figure 5: Répartition des tumeurs selon le phénotype

Chez les 127 patientes Luminal A, 84 (66%) avaient une atteinte ganglionnaire macro-métastatique N+ soit N1, N2 ou N3. Trente-deux (25%) avaient des micro-métastases et 11 (9%) avaient des nano-métastases.

Parmi les 62 patientes avec un phénotype Luminal B, la majorité soit 47 patientes (76%) avait une atteinte macro-métastatique (Tableau 6).

Tableau 6 : Type d'atteinte ganglionnaire selon le phénotype

		Total (n= 208)
Luminal A, n (%)		
	N+	84 (66)
	N0i+	11 (9)
	N1 mi	32 (25)
Luminal B, n (%)		
	N+	47 (76)
	N0i+	5 (8)
	N1 mi	10 (16)
HER2+, n (%)		
	N+	4 (100)
	N0i+	0 (0)
	N1 mi	0 (0)
LB HER2+, n (%)		
	N+	3 (100)
	N0i+	0 (0)
	N1 mi	0 (0)
Triple négative, n (%)		
	N+	11 (92)
	N0i+	0 (0)
	N1 mi	1 (8)

III.1.3. Risque selon St Gallen

Les patientes ont été classées en deux groupes : haut risque et bas risque selon les critères de St Gallen en excluant l'atteinte ganglionnaire. Les critères pris en compte étaient : Age < 35 ans, tumeur de grade 3, tumeur de plus de 2 cm, présence d'embols vasculaires, absence de positivité des RE et/ou RP, surexpression de HER2 ou amplification de HER2.

Cent soixante-cinq (79%) patientes étaient considérées à haut risque et 43 (21%) étaient dans le groupe bas risque.

La stratification du risque selon les recommandations St Gallen en fonction du phénotype est représentée dans la figure 6.

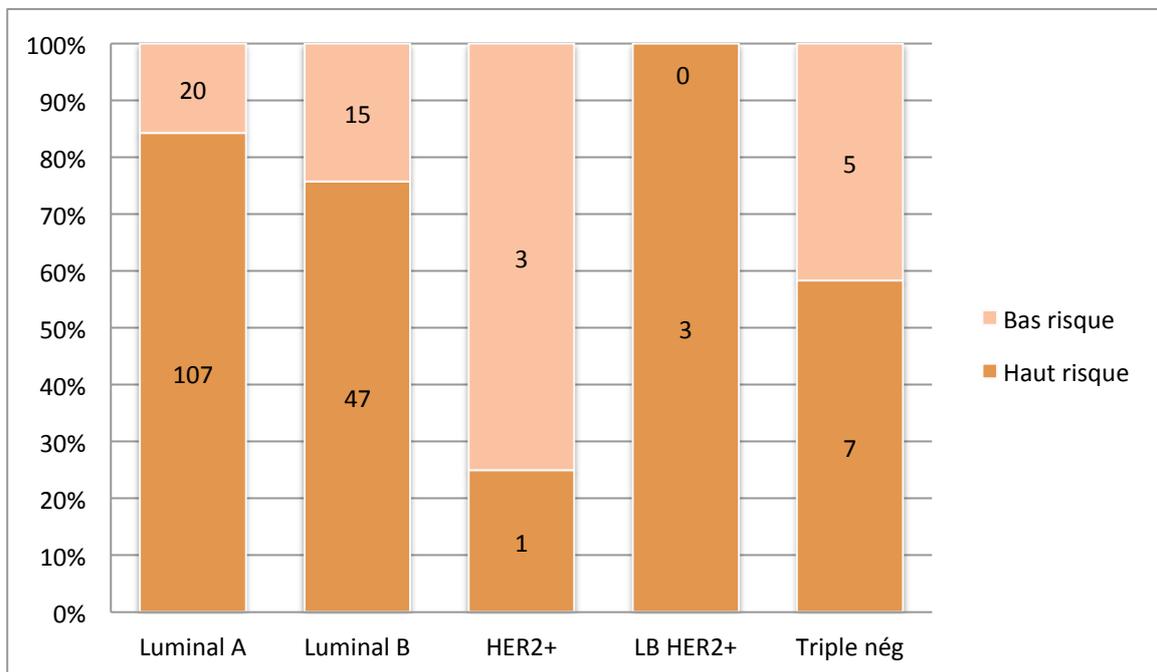


Figure 6: Risque St Gallen selon le phénotype (résultats exprimés en nombre : n)

III.2. Principales modalités de la prise en charge des patientes

III.2.1. Prise en charge chirurgicale

III.2.1.1 Chirurgie du sein

Les 203 patientes de l'étude (concernant 209 tumeurs) ont bénéficié d'une chirurgie mammaire.

La chirurgie était une mastectomie dans 68 cas (32%) et une tumorectomie dans 141 cas (68%).

Cent soixante-six patientes (79%) avaient des limites saines et 43 patientes (21%) ont bénéficié d'une reprise chirurgicale (Tableau 7).

Tableau 7: Prise en charge chirurgicale

Total (n= 209)	
Chirurgie, n (%)	
Mastectomie	68 (32)
Tumorectomie	141 (68)
Limites, n (%)	
Saines	166 (79)
Non saines	43 (21)
Multifocalité, n (%)	
Oui	160 (77)
Non	47 (23)
Reprise chirurgicale	
Oui	42 (21)
Non	167 (79)

III.2.1.2 Détermination de l'atteinte ganglionnaire

La détermination de l'atteinte ganglionnaire se faisait avec la technique du ganglion sentinelle (GS), la réalisation d'un curage axillaire (CA) ou les deux :

- 159 patientes ont eu un GS, avec en moyenne 1 ganglion atteint sur 2 prélevés,
- 183 patientes ont eu un CA, avec en moyenne 2 ganglions atteints sur 11 prélevés,
- 136 patientes ont eu à la fois un GS et un CA (tableau 8).

Tableau 8: nombre de ganglions en moyenne chez les patientes avec GS+CA

Total (n=136)	
Ganglions CA atteints, moyenne	1
Ganglions CA totaux, moyenne	10
Ganglions GS atteints, moyenne	1
Ganglions GS totaux, moyenne	2
Ganglions prélevés au total, moyenne	12
Ganglions atteints au total, moyenne	2

III.2.2. Traitement adjuvant

L'atteinte ganglionnaire macroscopique est considérée la plupart du temps comme un critère pour réaliser une chimiothérapie adjuvante.

Cent cinquante-sept patientes soit 75% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Les protocoles utilisés étaient surtout le TAXOTERE et le FEC 100 (70%) en utilisation séquentielle, avec la réalisation de 3 à 6 cures.

Parmi les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante malgré une indication théorique, les principaux motifs étaient soit un refus de la patiente, soit un âge élevé et/ou des comorbidités importantes ou une inclusion dans le protocole GERICO avec tirage du bras sans chimiothérapie.

Cent quatre-vingt-quatre patientes (89%) ont reçu de l'hormonothérapie. Il s'agissait d'anti-aromatases dans 74% des cas.

Cent quatre-vingt-six patientes (90%) ont reçu une radiothérapie adjuvante (Figure 7).

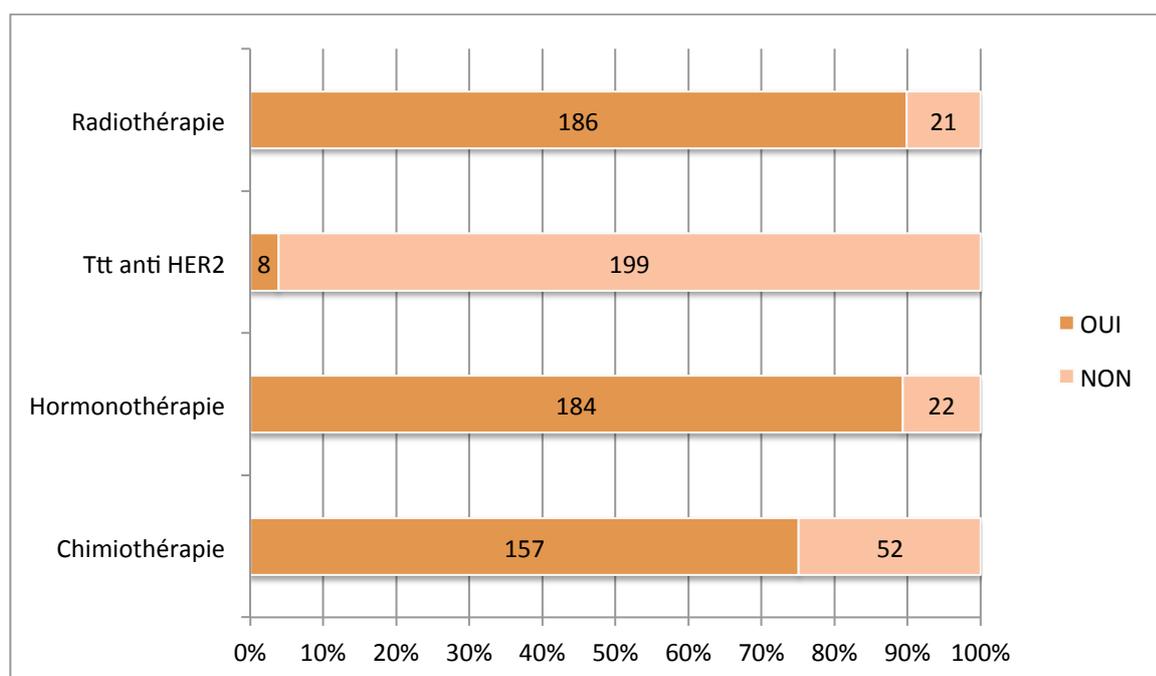


Figure 7: Traitements adjuvants reçus par les patientes

III.3. Suivi des patientes et rechute

Au moment de l'analyse des données, le délai moyen de suivi était de 47 mois. La durée médiane de suivi était de 46 mois (10-74).

Dix-sept patientes (8%) ont présenté une rechute. Le délai médian de survenue de la rechute était de 35 mois (7-73).

Chez 12 patientes, soit dans 71% des cas, la rechute était métastatique (Figure 8).

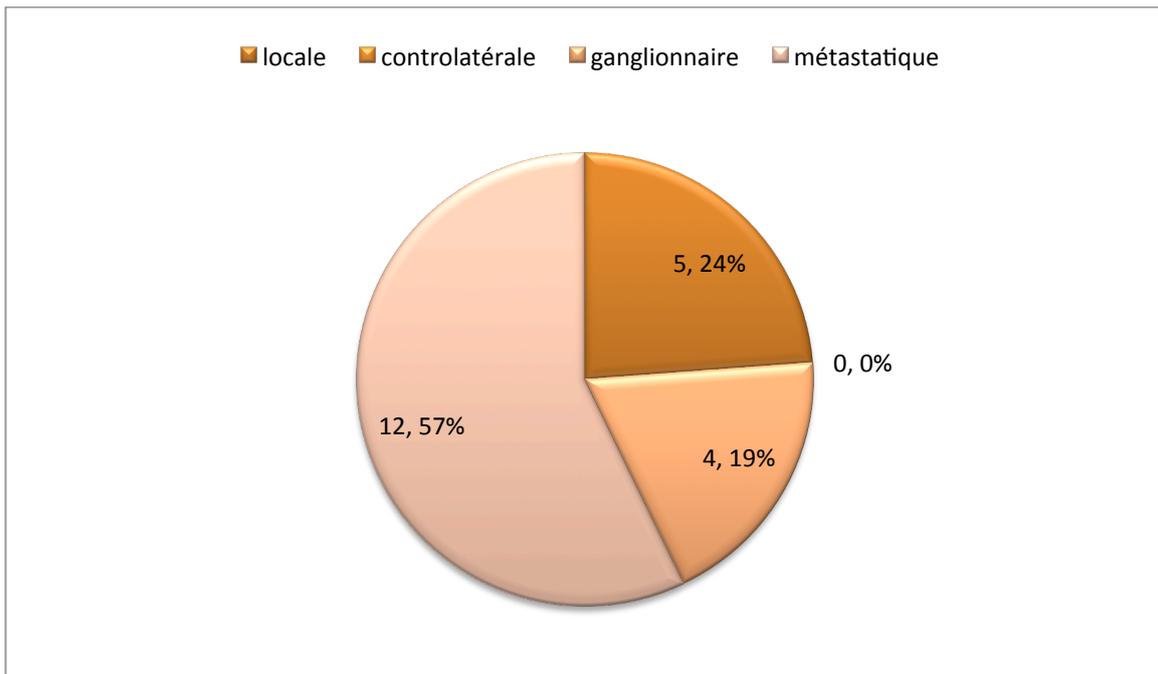


Figure 8: Localisation des différentes rechutes

Le tableau 9 résume les caractéristiques des patientes ayant présenté une rechute.

Sur les 17 patientes ayant rechuté, 9 (53%) avait une tumeur de taille T2.

Deux patientes (12%) avaient une atteinte ganglionnaire micro-métastatique et 1 patiente (6%) avait une atteinte nano-métastatique.

Parmi les patientes ayant rechuté, il y avait majoritairement des grades SBR 2 et 3, une atteinte ganglionnaire macro-métastatique et un risque St Gallen haut.

uPA-PAI1 est considéré positif si soit uPA, soit PAI1, soit les deux étaient supérieurs au seuil retenu soit 3 ng/mg pour uPA et 14 ng/mg pour PAI1.

Dans notre population, uPA-PAI1 était positif dans 65% des cas.

Les patientes ont pour la plupart bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Tableau 9: Caractéristiques des patientes ayant rechuté

		Total (n=17)
Taille tumorale, n (%)		
	T1	5 (29)
	T2	9 (53)
	T3	1 (6)
	T4	2 (12)
Grade SBR, n (%) (1 donnée manquante)		
	1	2 (12)
	2	7 (44)
	3	7 (44)
Atteinte ganglionnaire, n (%)		
	N0i+	1 (6)
	N1mi	2 (12)
	N1	4 (23)
	N2	4 (23)
	N3	6 (36)
Ki67, n (%)		
	Haut ≥ 20%	9 (53)
	Bas <20%	8 (47)
Phénotype, n (%)		
	Luminal A	6 (36)
	Luminal B	7 (41)
	LB HER2+	0 (0)
	HER2+	0 (0)
	Triple nég	4 (23)
Embols vasculaires, n (%) (1 donnée manquante)		
	Oui	7 (44)
	Non	9 (56)
uPA-PAI1, n (%)		
	Négatif	6 (35)
	Positif	11 (65)
Risque St-Gallen, n (%)		
	Haut	16 (94)
	Bas	1 (6)
Chimiothérapie adjuvante, n (%)		
	Oui	13 (77)
	Non	4 (23)

III.4. Etude de l'impact d'uPA PAI1 dans la population de patientes N+

III.4.1. uPA PAI1 dans la population générale de l'étude

Parmi les patientes, quel que soit le type d'atteinte ganglionnaire, uPA-PAI1 était positif dans 66% des cas :

- uPA ET PAI1 étaient positifs dans 35% des cas,
- uPA OU PAI1 était positif dans 31% des cas (Figure 9).

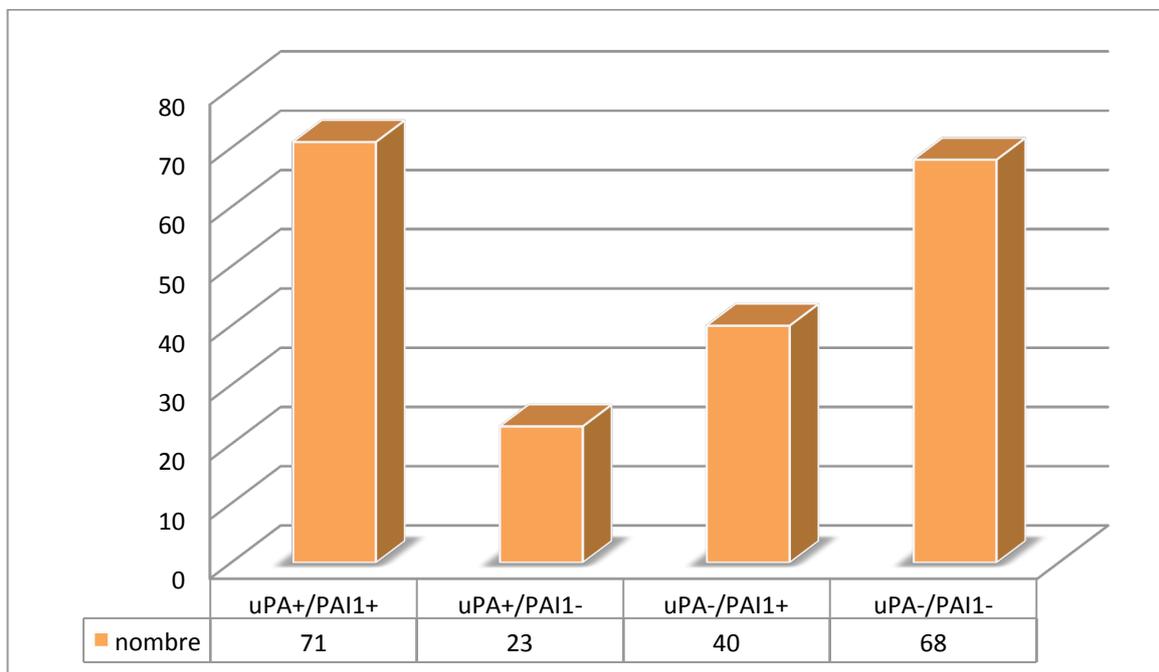


Figure 9: Répartition uPA-PAI1 dans la population générale

III.4.2. uPA-PAI1 en fonction du type d'atteinte ganglionnaire

Parmi les 149 patientes avec une atteinte macro-métastatique, 96 (64%) avaient un uPA-PAI1 positif.

Les chiffres étaient équivalents pour les patientes nano et micro-métastatiques avec respectivement 62% et 65% d'uPA-PAI1 positifs (Figure 10) et ne montraient pas de différence significative ($p=0,9$).

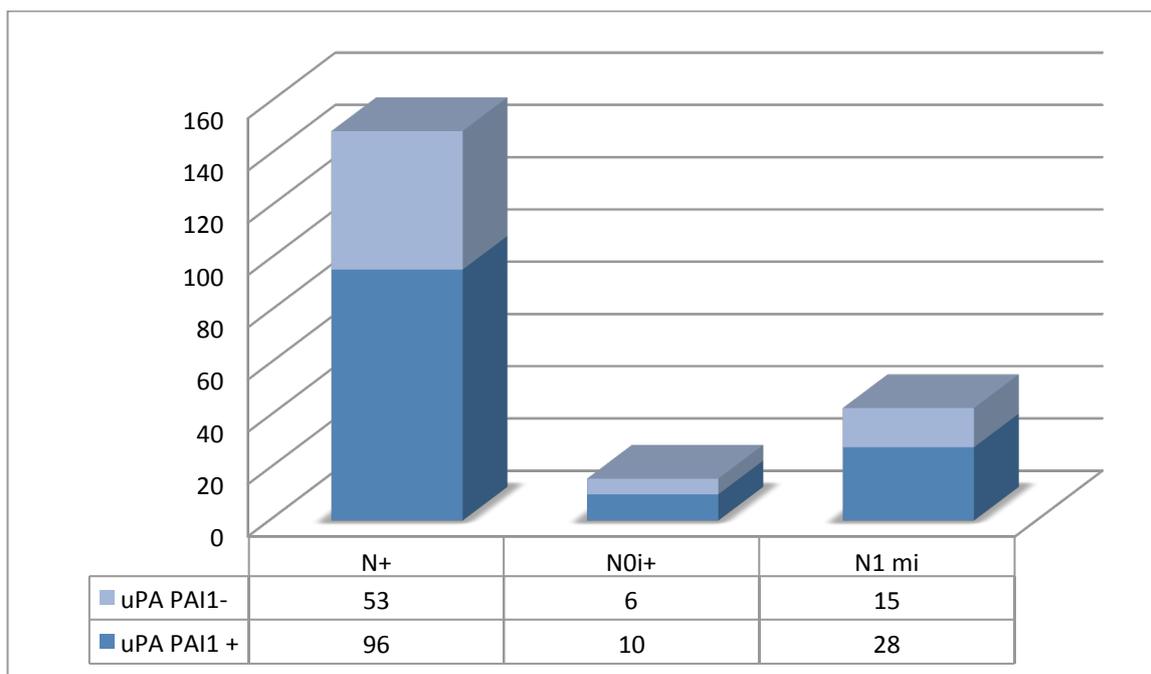


Figure 10: uPA-PAI1 selon atteinte ganglionnaire

Parmi les patientes avec une atteinte macro-métastatique, 3 sous-groupes ont été distingués (N1, N2 et N3) :

- 108 patientes étaient N1, dont 69 (63%) avec uPA-PAI1 positif.
- 29 patientes étaient N2 avec uPA-PA1 positif dans 21 cas (72%).
- 12 patientes étaient N3 dont 6 uPA-PAI1 positif soit 50% (tableau 10).

Il n'y avait pas de corrélation entre l'uPA-PAI1 et le type d'atteinte ganglionnaire macro-métastatique.

Tableau 10: Résultat de uPA-PAI1 en fonction des différents types d'atteinte macro-métastatique

	uPA et/ou PAI1 positif	uPA-PAI1 négatif
N1, n (%)	69 (63)	39 (37)
N2, n (%)	21 (72)	8 (28)
N3, n (%)	6 (50)	6 (50)

Différents sous-groupes ont été individualisés pour caractériser le résultat d'uPA-PAI1 en fonction de l'atteinte ganglionnaire (tableau 11).

Tableau 11: Résultats des différents sous-groupes d'uPA-PAI1 en fonction de l'atteinte ganglionnaire

	uPA+/PAI1+	uPA+/PAI1-	uPA-/PAI1+	uPA-/PAI1-
N+, n (%)	54 (37,7)	13 (9,1)	29 (20,3)	47 (32,9)
N0i+, n (%)	3 (18,8)	6 (37,5)	1 (6,2)	6 (37,5)
N1 mi, n (%)	14 (32,5)	4 (9,3)	10 (23,3)	15 (34,9)

Chez les patientes N+ et N1mi, PAI1 seul était plus fréquemment positif que uPA seul mais de façon non significative.

Dans le cas des N0i+, uPA seul était plus souvent positif que PAI1 seul.

III.4.3. uPA-PAI1 en fonction du phénotype

Nous avons étudié les résultats du dosage d'uPA-PAI1 en fonction du phénotype de la tumeur.

Les 2 phénotypes les plus représentés parmi notre population étaient les phénotypes Luminal A et Luminal B.

Parmi les phénotypes Luminal A, 77 patientes (61%) avaient un uPA et/ou PAI1 positif (Figure 11).

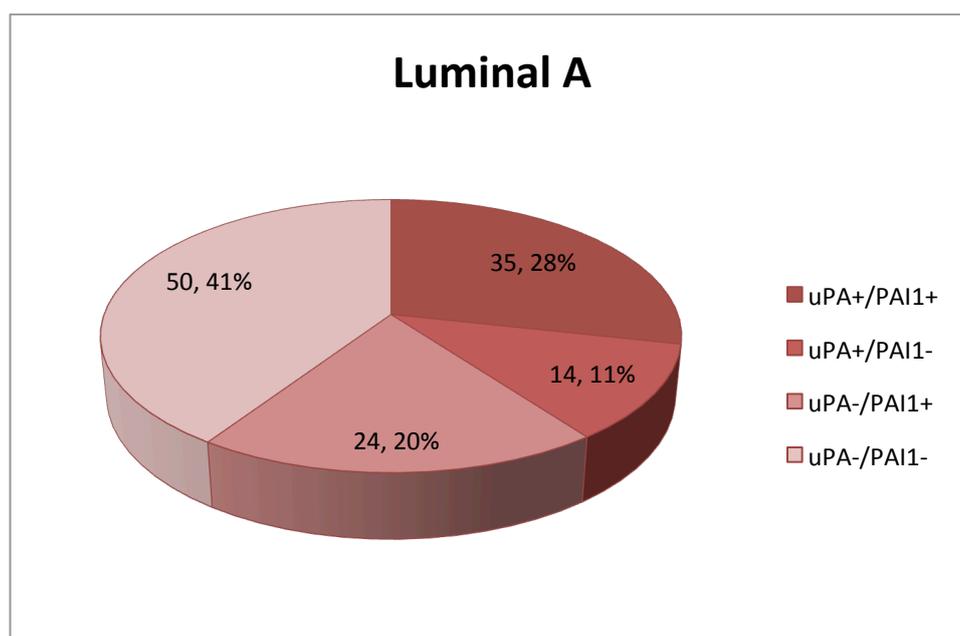


Figure 11: uPA-PAI1 dans le groupe Luminal A

Dans le groupe Luminal B, 46 patientes soit 74% avaient un uPA et/ou PAI1 positif (Figure 12).

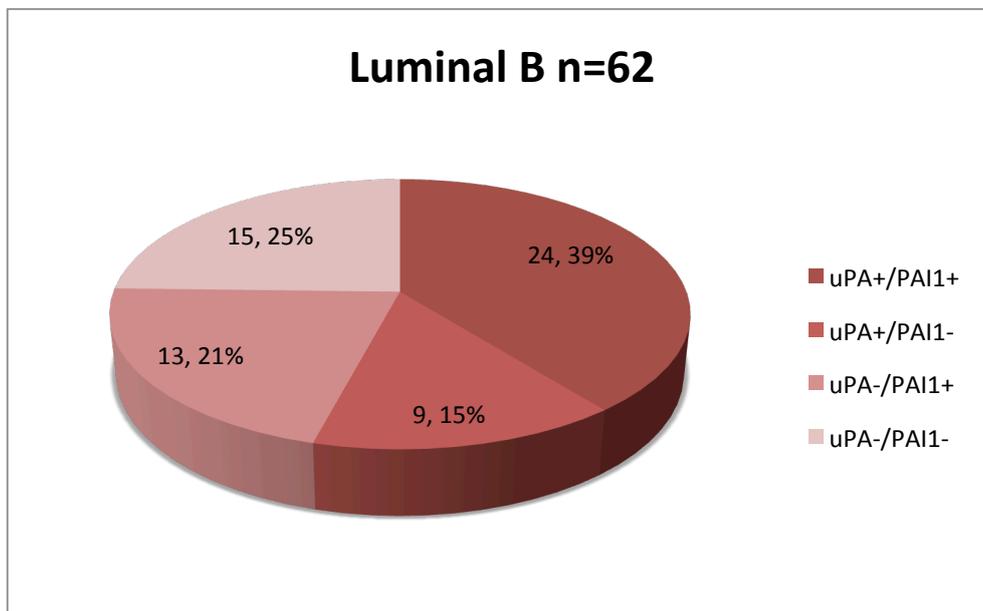


Figure 12: uPA-PAI1 dans le groupe Luminal B

En comparant la population des Luminaux A et Luminaux B, nous avons constaté que la proportion d'uPA-PAI1 positifs était plus importante chez les Luminaux B ($p=0,03$).

Pour le phénotype Triple Négatif qui correspond à des tumeurs naturellement plus agressives, uPA et /ou PAI1 était positif dans 92% des cas, soit pour 11 des 12 patientes de ce sous-groupe (Figure 13).

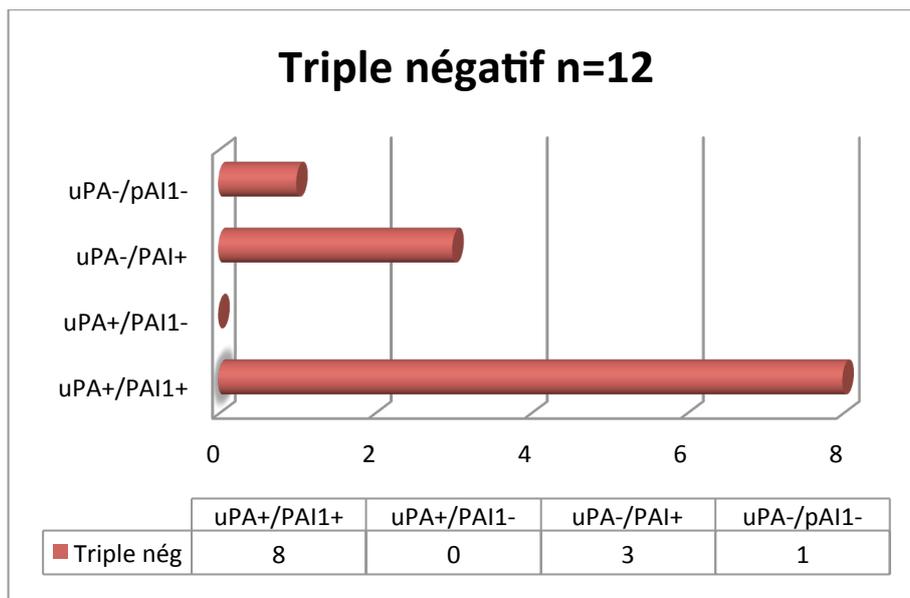


Figure 13: uPA-PAI1 dans le groupe triple négatif

Les taux d'uPA-PAI1 étaient significativement plus fréquemment positifs dans la population des triples négatifs par rapport aux Luminaux A (p=0,027).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les Luminaux B et les triples négatifs.

Dans la plupart des cas, uPA et PAI1 étaient tous les 2 positifs. Lorsqu'une seule des valeurs était positive, on retrouvait plus souvent PAI1 seul élevé qu'uPA seul élevé mais la différence était non significative.

Les tumeurs HER2+ et LB HER2+ étaient au nombre de 7 et 71% d'entre elles étaient uPA et /ou PAI1+.

III.4.4. uPA-PAI1 en fonction du risque St Gallen

Quarante-trois patientes avaient un risque bas selon St Gallen en excluant le paramètre de l'atteinte ganglionnaire. Il n'y avait pas dans le groupe haut risque plus d'uPA-PAI1 positifs par rapport au groupe bas risque (Tableau 12).

Tableau 12: uPA-PAI1 en fonction du risque St Gallen

	Haut risque	Bas risque
uPA et/ou PAI1+, n (%)	104 (63)	30 (70)
uPA-/PAI -, n (%)	55 (37)	13 (30)

III.4.5. uPA-PAI1 en fonction du grade SBR

Parmi les 34 tumeurs SBR1, 20 (59%) étaient uPA-PAI1 positives.

Quatre-vingt-cinq tumeurs SBR2 (65%) avaient un uPA-PAI1 positif et 27 tumeurs SBR3 (75%) avaient un uPA-PAI1 positif (Figure 14).

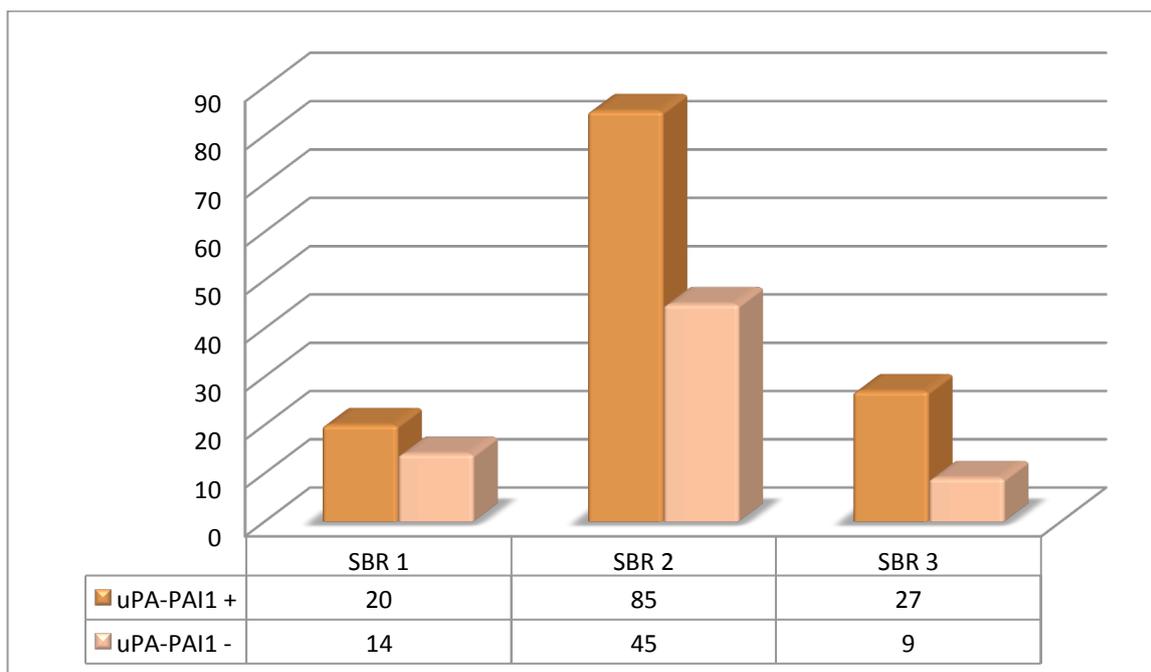


Figure 14: Répartition uPA-PAI1 en fonction du grade SBR

Il n'y avait pas de différence significative concernant la répartition de uPA-PAI1 selon le grade SBR ($p=0,15$).

III.4.6. uPA-PAI1 en fonction du statut HER2

Cent quatre-vingt-treize patientes avaient un statut HER2 négatif (96%). 127 patientes (66%) étaient uPA-PAI1 positives.

Parmi les 8 patientes avec un statut HER2 positif, 6 (75%) avaient un uPA-PAI1 positif (Tableau 13).

Tableau 13: uPA-PAI1 selon le statut HER2

	HER2 positif	HER2 négatif
uPA et/ou PAI1 +, n (%)	6 (75)	127 (66)
uPA-/PAI1-, n (%)	2 (25)	66 (34)

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe HER2+ et le groupe HER2-.

III.4.7. uPA-PAI1 en fonction des récepteurs hormonaux

Pour les patientes RH+, il y avait 116 patientes (64%) qui étaient uPA-PAI1 positif contre 17 patientes (85%) dans le groupe RH-. La différence n'était pas significative ($p=0,06$).

III.4.8. uPA-PAI1 selon le Ki67

Le seuil de Ki67 était fixé à 20%.

Pour les patientes avec un Ki67 bas soit <20%, 88 patientes (62%) avaient un uPA et /ou PAI1 positif, contre 45 patientes (75%) dans le groupe KI67 haut (Figure 15).

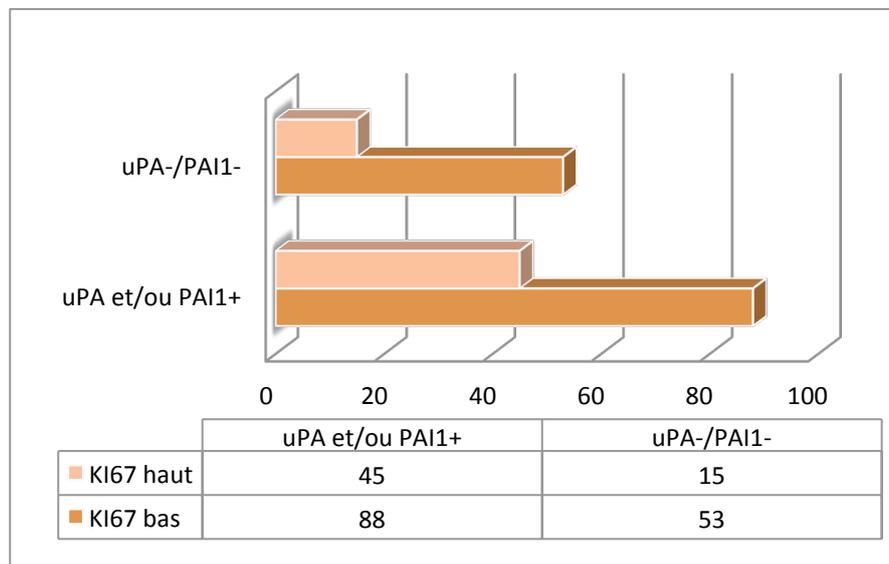


Figure 15: uPA-PAI1 selon le Ki67

Dans notre étude, au sein de la population de patientes présentant une atteinte ganglionnaire, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le Ki67 et uPA-PAI1 ($p=0,08$).

III.4.9. uPA-PAI1 en fonction de la présence d'embols vasculaires

Trente et un pourcent de la population globale, soit 63 patientes, avaient des embols vasculaires.

Parmi ce groupe, 52 patientes (83%) avaient un uPA et/ou PAI1 positif, contre 59% dans le groupe sans embols (Tableau 14).

Tableau 14: uPA-PAI1 selon la présence d'embols vasculaires

	Embols +	Embols -	
uPA et/PAI1+, n (%)	52 (83)	79 (59)	p = 0,001
uPA-/PAI1-, n (%)	11 (17)	54 (41)	

Le tableau 15 montre la répartition des différents sous-groupes d'uPA-PAI1 selon la présence d'embols vasculaires.

Tableau 15: Répartition des différents sous-groupes d'uPA-PAI1 selon la présence d'embols

	Embols +	Embols -
uPA+/PAI1+, n (%)	27 (43)	40 (30)
uPA+/PAI1-, n (%)	7 (11)	15 (11)
uPA-/PAI1+, n (%)	18 (29)	24 (18)
uPA-/PAI1-, n (%)	11 (17)	54 (41)

L'analyse statistique a montré une forte corrélation entre l'uPA-PAI1 et la présence d'embols vasculaires (EV).

Il y avait plus d'uPA et/ou PAI1 positifs dans le groupe EV+ que dans le groupe EV- (p=0,001).

Les embols ont été répartis en deux catégories : embols intra-tumoraux (IT) ou en périphérie immédiate et embols à distance :

- 15 patientes (23,8%) présentaient des embols à distance de la tumeur
- 48 patientes (76,2%) présentaient des embols intra-tumoraux ou en périphérie immédiate.

Le tableau 16 montre la localisation des embols en fonction du statut uPA-PAI1.

Tableau 16: localisation des embols en fonction du statut uPA-PAI1

	uPA et /ou PAI1+	uPA-/PAI1-	
Embols IT ou en périphérie, n (%)	40 (77)	8 (73)	p= 0,76
Embols à distance, n (%)	12 (23)	3 (27)	

Nous avons voulu comparer la relation entre uPA-PAI1 et embols vasculaires selon le grade SBR (Tableau 17).

Tableau 17 : Comparaison relation uPA et EV selon le grade SBR

	uPA et/ou PAI1+	uPA-/PAI1-	p
SBR1 n, (%)			
EV+	2 (11)	0 (0)	NS
EV -	16 (89)	14 (100)	
SBR2 n, (%)			
EV +	34 (40)	8 (18)	p= 0,0109
EV -	50 (60)	36 (82)	
SBR3 n, (%)			
EV+	15 (56)	5 (56)	NS
EV-	12 (44)	4 (44)	

Dans l'étude, selon le sous-groupe SBR, il n'a été retrouvé de relation significative entre uPA-PAI1 et embols que dans le sous-groupe SBR2 (p=0,0109).

III.4.10. uPA-PAI1 et chimiothérapie adjuvante

Cent cinquante et une patientes soit 74,8% ont reçu de la chimiothérapie adjuvante.

La décision de chimiothérapie a été prise de façon collégiale en RCP de sénologie et n'a pas tenu compte d'uPA-PAI1 mais des facteurs pronostiques habituels.

Parmi les patientes ayant reçu de la chimiothérapie, 107 soit 71% avaient un uPA et /ou PAI1 positif, contre 53% dans le groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie (Figure 16).

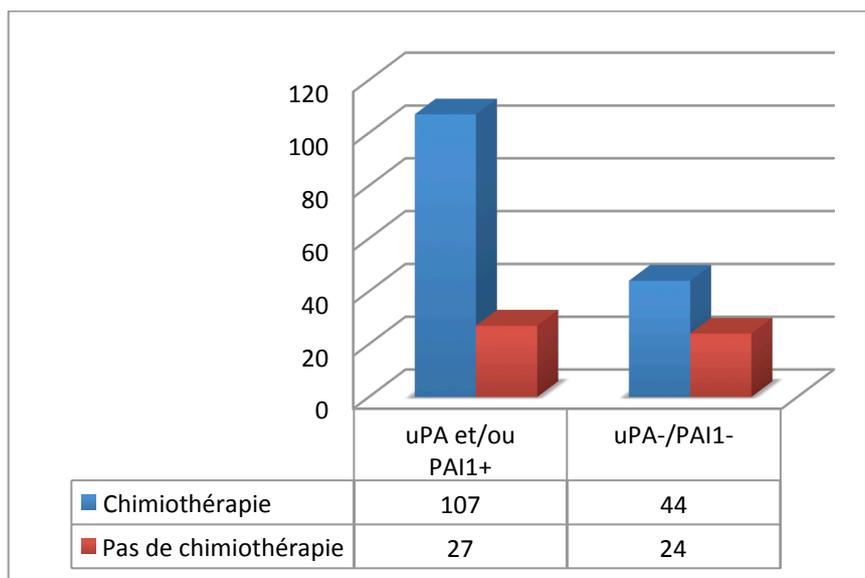


Figure 16: Résultats uPA-PAI1 selon la réalisation ou non de chimiothérapie adjuvante

Dans le groupe de patientes ayant reçu de la chimiothérapie, uPA et/ou PAI1 étaient positifs plus souvent que dans le groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie, avec un résultat significatif ($p=0,019$).

III.4.11. uPA-PAI1 et survie

Dix-sept patientes (8,4%) ont rechuté.

Le taux de survie sans progression (SSP) à trois ans était de 96% dans le groupe uPA-/PAI1- contre 92% dans le groupe uPA et /ou PAI1+.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie sans progression selon le statut uPA-PAI1 ($p=0,8$).

Il n'y avait pas non plus de différence en termes de survie globale ($p=0,8$).

III.5. Comparaison avec une population de patientes sans atteinte ganglionnaire N0

Un précédent travail a été réalisé dans notre service sur une population de patientes sans atteinte ganglionnaire et a fait l'objet d'un travail de thèse.

Le dosage d'uPA-PAI1 était disponible pour 347 patientes.

Nous avons voulu comparer les deux populations.

III.5.1. Caractéristiques des patientes tous grades confondus

Le tableau 18 rend compte des caractéristiques des deux populations, N0 et N+, tous grades SBR confondus.

Tableau 18: Caractéristiques des patientes N0 et N+

	N0 (n=347)	N+ (n=209)	p-value
uPA-PAI1, n (%)			
Positif	212 (61)	134 (66)	p =0.22
Négatif	135 (39)	68 (34)	
EV, n (%)			
Positif	20 (10)	63 (31)	p <0.001
Négatif	167 (89)	139 (69)	
Ki 67, n (%)			
Haut	97 (28)	61 (29)	p = 0.7
Bas	250 (72)	146 (71)	
HER2, n (%)			
Positif	14 (4)	9 (4)	p =0.86
Négatif	333 (96)	199 (96)	
Phénotype, n (%)			
Luminal A	190 (55)	126 (61)	p =0.19
Luminal B	120 (29)	62 (30)	
Autres	36 (16)	20 (9)	
Chimiothérapie, n(%)			
Oui	170 (49)	157 (75)	p <0.001
Non	177 (51)	52 (25)	
Taille de la tumeur, moyenne en mm	19,9	26,6	p <0.0001

Le tableau 18 montre qu'il n'y avait pas de différence significative pour le statut uPA-PAI1 selon la présence ou non d'une atteinte ganglionnaire (p=0,22).

Dans le groupe avec atteinte ganglionnaire, il y avait en revanche significativement plus d'EV+ que dans le groupe N0 (p<0,001).

Les tumeurs avaient une taille plus importante dans le groupe N+ (p<0,001).

Les patientes avec atteinte ganglionnaire ont reçu plus de chimiothérapie adjuvante que les patientes sans atteinte ganglionnaire (p<0,001).

Les embols vasculaires dans la population N0 tous grades confondus étaient renseignés pour 187 patientes.

Parmi les 20 patientes EV+, 15 (75%) avaient uPA et/ou PAI1 positif.

Parmi les 167 patientes sans EV, 102 (61%) avaient l'uPA et/ou PAI1 positif.

Il n'y avait pas plus d'uPA et /ou PAI1 positif chez les EV+ N0 ($p= 0,22$) (Figure 18).

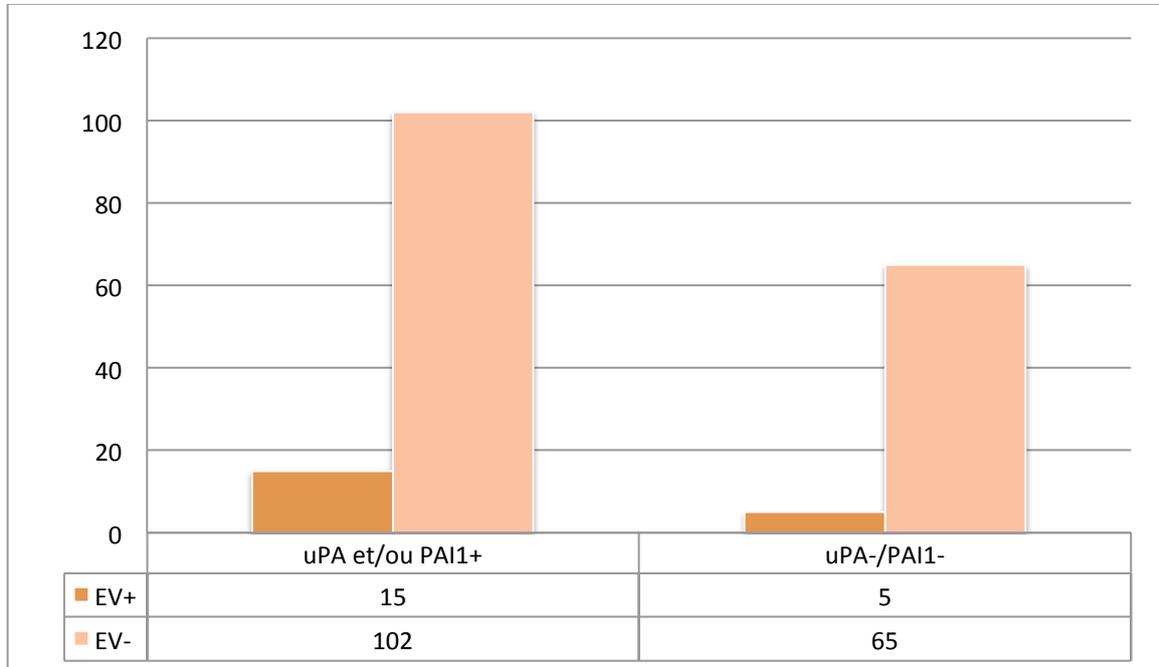


Figure 17: uPA-PAI1 selon la présence d'EV chez les N0

III.5.2. Comparaison des populations N0 et N+ grade SBR2

Les tumeurs de grade 2 sont celles où l'indication de chimiothérapie nécessite régulièrement l'aide de facteurs pronostiques autres que les facteurs classiques.

Nous avons voulu comparer le statut uPA-PAI1 dans cette population par rapport à notre population de N+.

III.5.2.1 Corrélation entre uPA-PAI1 et l'atteinte ganglionnaire

Dans notre population, il y avait 130 tumeurs SBR2, dont 85 (65%) uPA et/ou PAI1+ et 45 (35%) uPA-/PAI1-.

Dans la population N0 SBR2, qui comprenait 227 patientes, 84 patientes (37%) avaient un statut uPA-/PAI1- (Figure 17).

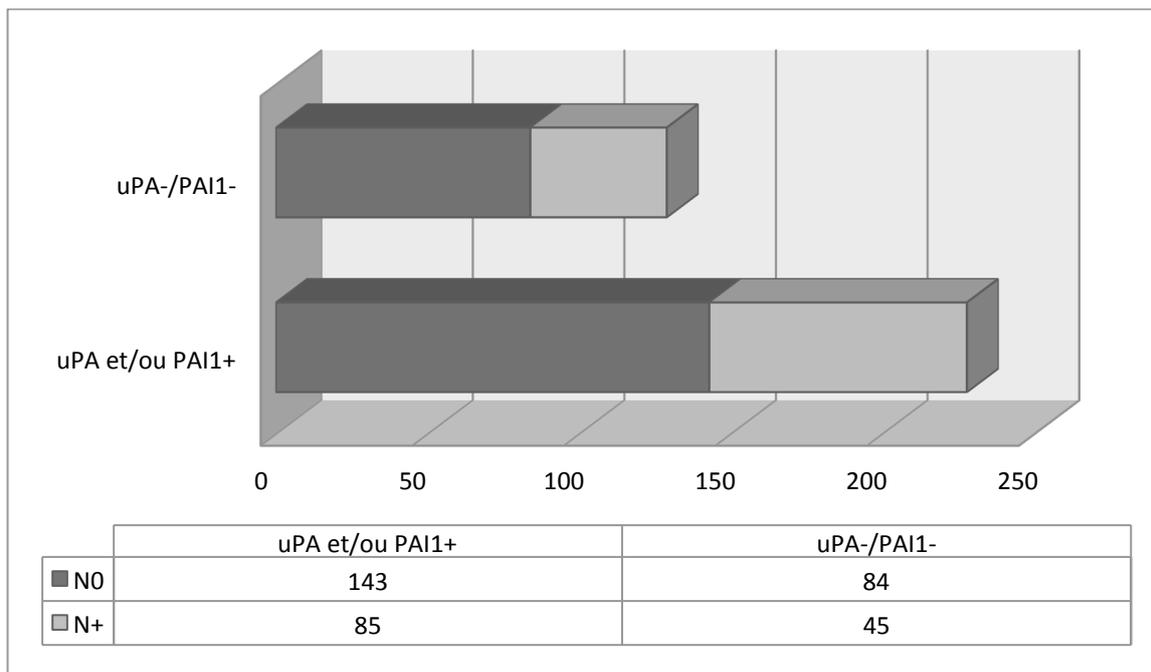


Figure 18: Comparaison du statut uPA-PAI1 entre la population N0 SBR2 et celle N+ SBR2

Il n'y avait pas plus d'uPA-PAI1 positifs chez les N+ par rapport aux N0 ($p=0,65$).

III.5.2.2 Corrélation entre uPA-PAI1 et d'embols vasculaires

Chez les patientes N+ SBR2, nous avons mis en évidence qu'il y avait plus d'uPA et/ou PAI1 chez les EV+ que chez les EV-.

Parmi la population N0 SBR2, 13 patientes étaient EV+ et 117 étaient EV-.

Il n'y avait pas plus d'uPA et/ou PAI1+ chez les N0 EV+ que chez les N0 EV- ($p= 0,35$) (Figure 19).

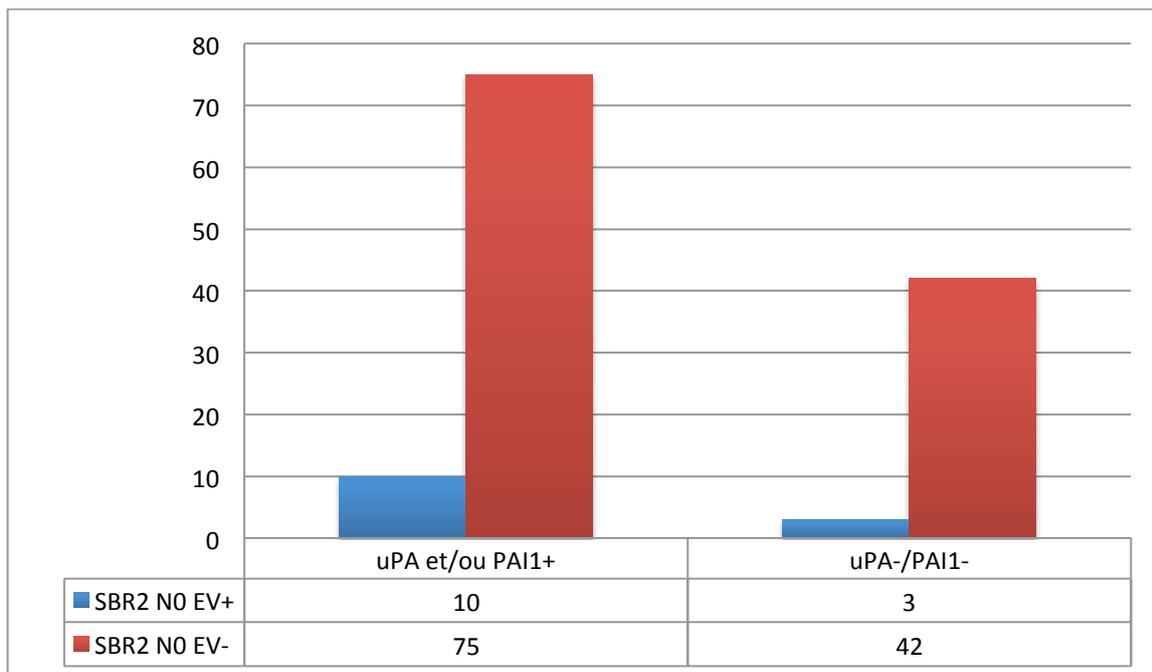


Figure 19: uPA-PAI1 chez les tumeurs SBR N0 selon la présence d'EV

III.5.2.3 Statut uPA-PAI1 selon le phénotype chez les N0

Il n'a pas été retrouvé dans la population N0 de relation statistiquement significative entre le phénotype et uPA-PAI1, contrairement à la population N+.

IV. DISCUSSION

Notre étude rétrospective uni-centrique avait pour but de déterminer quelle place pourrait avoir uPA-PAI1 dans la pratique clinique chez les patientes porteuses de cancer du sein avec atteinte ganglionnaire.

Actuellement, l'utilisation en pratique d'uPA-PAI1 n'est validée que chez les patientes sans atteinte ganglionnaire [46], [48].

Nous avons collecté les données de toutes les patientes ayant eu un dosage d'uPA-PAI1 entre Janvier 2010 et Décembre 2016.

Le dosage d'uPA-PAI1 a été réalisé dans une majorité des cas alors que le statut ganglionnaire n'était pas encore connu (Exemple : réalisation dans le même temps du ganglion sentinelle et de la tumorectomie ou mastectomie).

Il y a donc un biais de sélection dans notre étude, puisque toutes les patientes avec atteinte ganglionnaire n'ont pas eu de dosage d'uPA-PAI1. Nous disposons des données d'uPA-PAI1 principalement pour les patientes avec un statut ganglionnaire non connu au moment du dosage, et parmi ces données, nous avons sélectionné les patientes avec atteinte ganglionnaire. L'étude de ce statut ganglionnaire a évolué dans le temps et surtout depuis 2 à 3 ans.

La plupart des sociétés savantes recommandent la pratique du ganglion sentinelle pour les tumeurs T1-T2 voire T3. Les pratiques pour la réalisation du curage axillaire évoluent, et il est actuellement possible de surseoir au CA complémentaire chez une patiente présentant un maximum de deux GS positifs micro- ou macro-métastatiques, une tumeur T1-2, bénéficiant d'une chirurgie conservatrice et d'un traitement adjuvant systémique et par radiothérapie [57].

Parmi nos patientes, plusieurs étaient incluses dans le protocole SERC.

Le protocole SERC est un essai de phase III multicentrique randomisé, de non-infériorité de la réalisation ou non du curage axillaire en cas d'envahissement du (des) ganglion(s) sentinelle(s) dans le cancer du sein invasif. Il concerne les patientes avec un cancer du sein Infiltrant, unifocal, T<5cm M0 sans traitement néo-adjuvant.

Les patientes bénéficient d'une chirurgie radicale ou conservatrice et d'une recherche de GS. En cas de GS+, elles sont randomisées soit dans le bras curage complémentaire soit dans le bras pas de curage.

L'irradiation axillaire est laissée au libre choix du radiothérapeute.

Certaines de nos patientes n'ont donc pas bénéficié de curage ganglionnaire, ce qui peut fausser la détermination exacte du statut ganglionnaire, par exemple s'il n'y avait qu'un seul ganglion prélevé au GS et que la patiente était randomisée dans le bras sans curage.

Le dosage d'uPA-PAI1 est soumis à des contraintes de délai entre le prélèvement et la congélation du tissu, ainsi que des contraintes de taille d'échantillon tumoral.

Il est nécessaire de bénéficier de tissu frais congelé alors que d'autres bio-marqueurs peuvent être recherchés sur du matériel en paraffine.

La durée avant congélation ne doit pas excéder un délai d'une heure ce qui peut rendre le dosage d'uPA-PAI1 non réalisable en cas de délai trop long entre l'arrivée de la pièce dans le service d'anatomopathologie et la réalisation de la macroscopie.

L'analyse n'est possible que sur des tumeurs supra-centimétriques. De plus, elle ne doit pas être réalisée sur un échantillon où se trouve un trajet de biopsie de moins de trois semaines au risque d'induire une élévation notamment du taux de PAI1 [45].

Ces difficultés techniques ont conduit à une réduction du nombre de patientes incluses et une diminution de la puissance de notre étude. Ces limites ne nous ont pas permis d'études statistiques sur la survie.

Il est acquis aujourd'hui que l'atteinte ganglionnaire n'est pas toujours un critère de chimiothérapie adjuvante, notamment si seulement 1 à 3 ganglions sont atteints, et particulièrement pour les tumeurs lumorales [23].

Plusieurs études ont montré que uPA-PAI1 était un facteur pronostique indépendant chez les patientes sans atteinte ganglionnaire. Dans la méta-analyse de Look et al. , il s'agit même du facteur pronostique indépendant le plus important avec l'atteinte ganglionnaire axillaire [48].

Dans notre étude, nous avons recherché une corrélation positive entre uPA-PAI1 et atteinte ganglionnaire.

Nous avons retrouvé des valeurs d'uPA et/ou PAI1 positives dans 66,3% des cas. Il n'y avait pas plus d'uPA-PAI1 dans notre population N+ par rapport à la population N0 à laquelle nous l'avons comparée.

Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative selon le type d'atteinte ganglionnaire : macro ou micro-métastatique et pas de différence selon le type d'atteinte macro-métastatique N1, N2 ou N3.

Dans le sous-groupe des tumeurs SBR 2, nous n'avons également pas mis en évidence de lien significatif entre uPA e/ou PAI1 et atteinte ganglionnaire.

Notre étude montre que uPA et PAI1 n'étaient pas corrélés de façon positive avec l'atteinte ganglionnaire.

En reprenant les données de la littérature, on retrouve des résultats discordants.

Harms et al. ont montré que uPA et PAI1 seuls ou en combinaison ne permettaient pas d'identifier les patientes avec atteinte ganglionnaire, mais seulement 11 patientes sur 184 dans cette étude avaient une atteinte ganglionnaire [55]. Lampelj et al. ont aussi retrouvé une absence de corrélation positive entre uPA et/ou PAI1 et l'atteinte ganglionnaire [58].

Cependant d'autres études ont au contraire retrouvé un lien entre uPA et/ou PAI1 et l'atteinte ganglionnaire.

Une étude publiée en 2000 montre un lien statistiquement significatif entre PAI1 et la présence d'une atteinte ganglionnaire. Dans cette étude portant au total sur 2780 patientes,

1375 avaient une atteinte ganglionnaire. Les patientes avec atteinte ganglionnaire ont été réparties en deux groupes : 1 à 3 ganglions et 3 ganglions ou plus. Il a été retrouvé une corrélation positive entre PAI1 et atteinte ganglionnaire ($p < 0,0001$). Ce lien n'est pas retrouvé pour uPA. Dans l'analyse multi-variée, la survie globale et la survie sans progression sont moins bonnes pour les patientes avec des taux élevés d'uPA et/ou PAI1 et ce de façon significative chez les N0 et les N+. uPA et PAI1 ajoutent de la valeur à la force pronostique fournie par les autres facteurs pronostiques classiques [59].

En synthèse, à l'heure actuelle, les sociétés savantes ont établi que seul PAI1 pourrait avoir une valeur pronostique mais avec un très faible niveau de preuve [42].

L'absence de lien fort significatif entre uPA-PAI1 et atteinte ganglionnaire pourrait être expliqué par le fait que l'expression d'uPA et PAI1 varie entre la tumeur primitive et les ganglions métastatiques.

Malinowsky et al. ont étudié l'expression d'uPA-PAI1 dans la tumeur primitive par rapport aux ganglions atteints dans un échantillon de 52 patientes. Cette étude a révélé une bonne corrélation entre l'expression d'uPA dans la tumeur primitive et dans les ganglions lymphatiques ($p < 0,001$). Par contre, PAI1 s'exprimait différemment dans les deux sites ($p = 0,336$) [42]. Les auteurs suggèrent que la valeur prédictive d'uPA-PAI1 chez les patientes N+ peut être altérée par cette différence d'expression entre la tumeur primitive et les ganglions.

Nous avons ensuite recherché s'il y avait une corrélation positive entre uPA-PAI1 et les autres facteurs pronostiques classiques dans notre population N+.

uPA-PAI1 sont identifiés comme des facteurs pronostiques indépendants chez les patientes N0 dans de multiples études [47], [48], [52], [60].

De nombreuses études ont également montré une corrélation positive entre uPA et /ou PAI1 et d'autres facteurs pronostiques classiques.

Lampelj et al. ont ainsi retrouvé une corrélation positive entre uPA-PAI1 et la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR et le statut RH [58].

Look et al. retrouvaient également cette corrélation entre uPA-PAI1 et la taille tumorale, le grade histologique et le statut RH [48].

L'essai prospectif NNBC-3 aura entre autre pour but de comparer la valeur pronostique et prédictive d'uPA-PAI1 par rapport aux autres facteurs pronostiques dans une population comportant à la fois des patientes N+ et des patientes N0 [51], [61].

Notre étude principale portait sur une population caractérisée par une atteinte ganglionnaire.

Nous avons trouvé une corrélation positive entre uPA-PAI1 et le phénotype tumoral. En effet, il y avait plus d'uPA-PAI1 élevés chez les patientes présentant une tumeur Luminale B ou Triple négative que chez les patientes avec une tumeur Luminale A.

Dans les études portant sur uPA-PAI1, il n'a pas été recherché à notre connaissance de corrélation entre uPA-PAI1 et phénotype tumoral chez les patientes avec atteinte ganglionnaire.

Cependant, la classification moléculaire des cancers du sein se base entre autres sur le statut hormonal. Plusieurs études ont montré une corrélation entre uPA-PAI1 et RH. Foekens et al. notamment, retrouvent des taux plus élevés d'uPA et PAI1 chez les patients n'exprimant pas les RH[59]. Cette étude était menée sur 2780 patientes N0 et N+.

La corrélation retrouvée entre phénotype et uPA-PAI1 pourrait donc être expliquée par le lien décrit entre uPA-PAI1 et statut hormonal.

Les tumeurs Luminales B sont des tumeurs moins hormono-sensibles que les Luminales A et les tumeurs Triple négatives correspondent à des tumeurs naturellement plus agressives. Un phénotype à potentiel invasif plus important pour les tumeurs Luminales B et Triples négatives pourrait potentiellement expliquer cette plus forte expression d'uPA-PAI1.

Un résultat intermédiaire de l'essai NNBC-3 publié sous forme d'abstract à l'ASCO 2010 a relevé des résultats discordants. Un algorithme basé sur uPA-PAI1 (UP) a été comparé à un algorithme basé sur les critères clinico-pathologiques (CP) retenus par les experts de St Gallen et deux populations ont été identifiées : haut risque selon UP ou CP et bas risque selon CP ou UP. Les résultats sont discordants notamment pour les tumeurs triple-négatives qui ont été identifiées comme bas risque selon UP. Les résultats finaux permettront de déterminer si ces résultats sont cliniquement significatifs [62]. Ces résultats ne concernent néanmoins que des patientes N0.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une forte corrélation positive entre uPA-PAI1 et la présence d'une invasion lympho-vasculaire.

31,2% de notre population N+ avait des embols positifs et il y avait significativement plus d'uPA et/ou PAI1 élevés dans le groupe EV+.

Cette corrélation est valable principalement dans le sous-groupe des tumeurs SBR2.

Nous avons considéré que uPA-PAI1 était positif lorsque uPA ou PAI1 ou les deux étaient élevés. La relation avec les embols était valable pour l'association uPA-PAI1 mais non pour uPA ou PAI1 pris séparément.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif en fonction de la localisation des EV, qu'ils soient en périphérie immédiate ou à distance de la tumeur.

La corrélation positive entre uPA et/ou PAI1 et la présence d'embols a été rapportée dans la littérature par plusieurs auteurs. Lampelj et al. retrouvent une corrélation positive entre uPA et l'invasion lympho-vasculaire ($p=0,01$) [58]. Dovník et al. ont montré que PAI1 était plus élevé en cas d'embols positifs mais sur une population composée uniquement de patientes N0 [60]. Par contre, les équipes de Look et al. et les auteurs de l'essai Chemo N0 n'ont pas pris en compte la présence d'une invasion lympho-vasculaire pour l'analyse de leurs données [46]–[48].

En ce qui concerne les embols vasculaires, ils sont identifiés dans plusieurs études comme un facteur pronostique indépendant principalement chez les patientes sans atteinte ganglionnaire.

Dans une revue de la littérature publiée en 2014, il est montré qu'une invasion lympho-vasculaire était associée à de moins bonnes survies globales et survies sans progression et ce de façon indépendante à la taille tumorale et au statut ganglionnaire [63].

Dans cette revue, il est rappelé la distinction entre embols lymphatiques et embols vasculaires sanguins, distinction que nous n'avons pas faite dans notre étude.

En effet en théorie, l'invasion lymphatique est plutôt associée à un envahissement ganglionnaire et l'invasion vasculaire à un risque de dissémination métastatique à distance par voie systémique. Les auteurs ont mis en évidence que c'était l'invasion lymphatique qui était plutôt corrélée à l'envahissement ganglionnaire, une récurrence locale et une moins bonne survie. L'invasion vasculaire semble associée à des récurrences locales et une dissémination métastatique mais son rôle reste moins clair [63].

Plusieurs études ont ainsi mis en évidence que le risque d'atteinte ganglionnaire était corrélé à l'invasion lympho-vasculaire [64], [65].

Davis et al. ont montré que chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire, la survie sans progression et la survie globale étaient moins bonnes en cas d'invasion lympho-vasculaire ($p < 0,0001$ et $p = 0,0006$). Il y avait également une augmentation du nombre de ganglions atteints en cas d'invasion lympho-vasculaire [66].

Dans une méta-analyse portant sur 2920 patientes publiée récemment, il a été retrouvé que l'invasion lympho-vasculaire et la densité de vaisseaux lymphatiques étaient des facteurs prédictifs d'atteinte ganglionnaire [67].

Une étude portant sur 402 patientes N0 et N+ a montré que l'invasion lympho-vasculaire était un facteur prédictif de rechute locale mais également de survenue de métastases à distance (HR=2,6; CI 95% 1,4-4,81 ; $p = 0,003$) [68].

Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur la relation entre type d'embol (vasculaire sanguin ou lymphatique) et uPA-PAI1.

Le complexe uPA-PAI1 a un rôle établi dans le processus d'invasion et la diffusion métastatique [38].

Une étude rétrospective française portant sur 169 patientes N0, a montré que uPA et/ou PAI1 étaient corrélés à la présence d'embols. D'autre part, dans cette étude, des valeurs élevées d'uPA et/ou PAI1 étaient significativement associées au risque de rechute métastatique à distance ($p = 0,002$) mais non au risque de rechute locorégionale [69].

Si uPA et/ou PAI1 n'avaient pas de corrélation positive avec l'atteinte ganglionnaire, ils sont associés au risque de rechute métastatique à distance. Il pourrait donc être intéressant d'approfondir l'étude de la relation entre uPA-PAI1 et embols et notamment différencier le type d'embols afin d'identifier une population à risque augmenté de métastase, puisqu'ils paraissent être tous deux impliqués dans la survenue de métastases à distance.

Nous avons souhaité comparer notre population N+ à une population N0.

Les experts de Saint Paul de Vence en 2017 ont souligné l'incertitude qui existe pour savoir s'il y a un bénéfice à réaliser une chimiothérapie adjuvante dans certains cas particuliers. C'est pour aider à répondre à ces questions que se développent actuellement les signatures génomiques.

Les tumeurs de grade SBR2 notamment inférieures à 2 cm et N0 ou N1 font partie des cas où la question du traitement adjuvant se pose.

Nous avons comparé dans notre étude notre population de grade SBR 2 N+ à une population N0.

Notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence dans le groupe N0 de corrélation positive entre uPA-PAI1 et phénotype, ainsi qu'entre uPA-PAI1 et embols comme c'était le cas pour les tumeurs N+. Cependant, dans la population N0, il y avait un faible nombre de patientes présentant des embols positifs et le manque de puissance a pu conduire à l'absence de lien significatif retrouvé.

Les signatures génomiques connaissent actuellement un important développement avec de nombreuses études en cours et sont de plus en plus utilisées en pratique courante. Leur principal objectif est de pouvoir aider dans la prise de décision quand le rapport bénéfice/risque d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas clairement établi.

Nous avons voulu savoir si des corrélations entre signature génomiques et uPA-PAI1 étaient décrites dans la littérature.

Les publications que nous avons retrouvées concernent Oncotype DX® et uPA-PAI1.

Un résultat préliminaire de l'essai WSG Plan B paru sous forme d'abstract conclut à une forte corrélation entre uPA-PAI1 et le score de récurrence RS selon Oncotype DX® dans le sous-groupe à haut risque, malgré une modeste corrélation globale. L'analyse finale menée sur 2268 patientes RH+ concluait à une faible corrélation entre RS et uPA-PAI1 principalement en raison d'une mauvaise corrélation au sein du groupe RS<26 [73].

Une autre étude menée sur 68 patientes ne retrouvait pas d'association significative entre Oncotype DX et uPA-PAI1 [74].

Les deux approches, uPA-PAI1 et signatures génomiques, ne semblent pas exclusives et leur association pourrait potentiellement permettre de définir des groupes de patientes à sur-risque, mais il n'y a actuellement pas de donnée prospective suffisante pour répondre à ces questions.

L'utilisation d'uPA-PAI1 a été validée par les sociétés savantes avec un haut niveau de preuve pour les patientes N0.

En plus de l'utilité clinique prouvée par des études à grande échelle, l'aspect médico-économique de ce test présente également un intérêt. En effet il s'agit d'un test peu onéreux par rapport notamment aux signatures génomiques actuellement utilisées. Le dosage d'uPA-PAI1 coûte actuellement aux alentours de 300 euros alors que le coût d'une signature génomique varie de 1810 euros pour Mammaprint® à 3180 euros pour Oncotype DX®.

Jacobs et al. ont établi un modèle économique pour déterminer l'impact sur la santé du dosage d'uPA-PAI1. Dans cette étude, la comparaison du groupe « chimiothérapie sans test uPA-PAI1 » au groupe « test uPA-PAI1 et chimiothérapie selon les résultats » mettait en évidence que le dosage d'uPA-PAI1 pouvait permettre jusqu'à 18500 euros d'économies par patient du groupe bas-risque. Cette étude apporte un soutien économique aux recommandations actuelles sur uPA-PAI1 [70].

Une autre étude prospective du même auteur portant sur 93 patientes a montré que l'utilisation du test uPA-PAI1 et le nombre de 35 chimiothérapies évitées grâce au test avaient permis une économie totale de 225 534 euros. Ce montant comprenait les coûts directs de chimiothérapie, les médicaments associés et les médicaments en rapport avec la prévention de la neutropénie fébrile. Pour un coût par test de 285,50 euros, le dosage d'uPA-PAI1 a montré une rentabilité avec un retour sur investissement d'un ratio de 8,4 :1 [71].

Dans l'utilisation d'un biomarqueur ayant une utilité clinique démontrée, sa capacité à fonctionner comme cible thérapeutique est un élément intéressant.

Deux approches principales ont été testées pour bloquer uPA :

- L'inhibition de son activité catalytique par des molécules inhibitrices de bas poids moléculaire
- La prévention de la liaison d'uPA à uPAR par l'utilisation d'anticorps ou de peptides antagonistes.

WX-671 appelée aussi upamostat est une molécule inhibitrice de bas poids moléculaire ciblée sur les protéases serines. Un essai randomisé de phase II mené sur 132 patientes avec des cancers du sein métastatiques a testé l'administration de l'upamostat en association à la Capécitabine versus Capécitabine seule. Cet essai a montré un bénéfice en survie sans progression dans le groupe thérapie combiné. Ce bénéfice était majoré chez les patientes ayant reçu au préalable une chimiothérapie adjuvante avec une survie sans progression passant de 4,3 mois dans le groupe Capécitabine seule contre 8,3 mois dans le groupe upamostat + Capécitabine. La tolérance du traitement était bonne [72]. Les taux d'uPA ne sont par contre pas rapportés dans cette étude.

uPA peut donc représenter une cible thérapeutique potentielle et d'autres études portant sur ces molécules avec un dosage préalable d'uPA-PAI1 pourraient confirmer cette hypothèse.

Conclusion

Notre étude rétrospective ne nous a pas permis de retrouver de lien positif entre uPA-PAI1 et atteinte ganglionnaire.

Nous avons cependant mis en évidence une corrélation positive entre uPA-PAI1 et le phénotype tumoral qui à notre connaissance est peu décrite dans la littérature. D'autre part, nous avons retrouvé une association entre uPA-PAI1 et invasion lympho-vasculaire, avec uPA-PAI1 principalement décrit dans la littérature comme facteur de risque de dissémination métastatique à distance.

Actuellement, les recherches tendent à caractériser au mieux les groupes à risque pour les patientes atteintes de cancer du sein, afin de pouvoir statuer au mieux sur l'indication de chimiothérapie adjuvante, notamment dans les zones d'incertitude.

Malgré leur recommandation avec un niveau de preuve élevé, uPA et PAI1 restent des marqueurs peu utilisés en pratique courante en France et ce d'autant plus avec le développement des signatures génomiques.

Ils restent cependant les seuls marqueurs témoignant du processus d'invasion validés à ce jour et peuvent donc avoir une valeur ajoutée par rapport aux marqueurs existants. De plus, le faible coût financier du dosage et leur capacité potentielle à fonctionner comme cible thérapeutique font qu'ils ont toute leur place dans l'éventail des tests possibles, en cas d'incertitude sur le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante.

Références bibliographiques

- [1] <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f> (30 July 2015, date last accessed).
- [2] A. McTiernan, "Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified?," *Oncologist*, vol. 8, no. 4, pp. 326–334, 2003.
- [3] C. Allemani *et al.*, "Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)," *The Lancet*, vol. 385, no. 9972, pp. 977–1010, Mar. 2015.
- [4] A. Paumier *et al.*, "Évaluation de la validité du traitement conservateur dans le carcinome lobulaire infiltrant du sein," *Imagerie de la Femme*, vol. 15, no. 1, pp. 15–20, Mar. 2005.
- [5] H. Fredholm, S. Eaker, J. Frisell, L. Holmberg, I. Fredriksson, and H. Lindman, "Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment," *PLoS One*, vol. 4, no. 11, Nov. 2009.
- [6] T. H. M. Keegan, M. C. DeRouen, D. J. Press, A. W. Kurian, and C. A. Clarke, "Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women," *Breast Cancer Res.*, vol. 14, no. 2, p. R55, Mar. 2012.
- [7] B. Fisher *et al.*, "Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update," *Cancer*, vol. 52, no. 9, pp. 1551–1557, Nov. 1983.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials," *Lancet*, vol. 365, no. 9472, pp. 1687–1717, May 2005.
- [9] Y. Andersson, J. Frisell, M. Sylvan, J. de Boniface, and L. Bergkvist, "Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes," *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 17, pp. 2868–2873, Jun. 2010.
- [10] A. M. Neville *et al.*, "Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group," *J. Clin. Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 696–705, May 1992.
- [11] C. W. Elston and I. O. Ellis, "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up," *Histopathology*, vol. 19, no. 5, pp. 403–410, Nov. 1991.
- [12] D. E. Henson, L. Ries, L. S. Freedman, and M. Carriaga, "Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index," *Cancer*, vol. 68, no. 10, pp. 2142–2149, Nov. 1991.
- [13] R. Lauria *et al.*, "The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer," *Cancer*, vol. 76, no. 10, pp. 1772–1778, Nov. 1995.
- [14] M. E. H. Hammond *et al.*, "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version)," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 134, no. 7, pp. e48–72, Jul. 2010.
- [15] A. Gonçalves, J. Moretta, F. Eisinger, and F. Bertucci, "Médecine personnalisée et cancer du sein : médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique," *Bulletin du Cancer*, vol. 100, no. 12, pp. 1295–1310, Dec. 2013.

- [16] S. G. Hilsenbeck, P. M. Ravdin, C. A. de Moor, G. C. Chamness, C. K. Osborne, and G. M. Clark, "Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 52, no. 1–3, pp. 227–237, 1998.
- [17] J.-P. Bellocq *et al.*, "HERFrance, observatoire national des pathologistes sur HER2, RO-RP et Ki-67 dans le cancer du sein — Bilan à un an sur 14 000 entrées," pp. 497–499, 2013.
- [18] D. J. Slamon, G. M. Clark, S. G. Wong, W. J. Levin, A. Ullrich, and W. L. McGuire, "Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene," *Science*, vol. 235, no. 4785, pp. 177–182, Jan. 1987.
- [19] null Ross and null Fletcher, "The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy," *Oncologist*, vol. 3, no. 4, pp. 237–252, 1998.
- [20] Z. Gabos *et al.*, "Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 36, pp. 5658–5663, Dec. 2006.
- [21] M. J. Piccart-Gebhart *et al.*, "Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 16, pp. 1659–1672, Oct. 2005.
- [22] A. Goldhirsch *et al.*, "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*, vol. 24, no. 9, pp. 2206–2223, Sep. 2013.
- [23] A. S. Coates *et al.*, "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*, vol. 26, no. 8, pp. 1533–1546, Aug. 2015.
- [24] E. de Azambuja *et al.*, "Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients," *Br. J. Cancer*, vol. 96, no. 10, pp. 1504–1513, May 2007.
- [25] F. Petrelli, G. Viale, M. Cabiddu, and S. Barni, "Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 153, no. 3, pp. 477–491, Oct. 2015.
- [26] G. Viale *et al.*, "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.*, vol. 26, no. 34, pp. 5569–5575, Dec. 2008.
- [27] F. Penault-Llorca *et al.*, "Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 17, pp. 2809–2815, Jun. 2009.
- [28] C. M. Perou *et al.*, "Molecular portraits of human breast tumours," *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 747–752, Aug. 2000.
- [29] Y. Zemmouri, D. De Croze, A. Vincent Salomon, R. Rouzier, and C. Bonneau, "Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique," *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 44, no. 5, pp. 285–292, May 2016.
- [30] M. Dowsett *et al.*, "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," *JCO*, vol. 28, no. 11, pp. 1829–1834, Apr. 2010.
- [31] J. A. Sparano *et al.*, "Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast

- Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 21, pp. 2005–2014, Nov. 2015.
- [32] M. Filipits *et al.*, "A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors," *Clin. Cancer Res.*, vol. 17, no. 18, pp. 6012–6020, Sep. 2011.
- [33] M. Martin *et al.*, "Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial," *Breast Cancer Res*, vol. 16, no. 2, p. R38, 2014.
- [34] M. J. van de Vijver *et al.*, "A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 25, pp. 1999–2009, Dec. 2002.
- [35] F. Cardoso *et al.*, "70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 8, pp. 717–729, Aug. 2016.
- [36] M. Filipits *et al.*, "The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer," *Clin. Cancer Res.*, vol. 20, no. 5, pp. 1298–1305, Mar. 2014.
- [37] I. Sestak *et al.*, "Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score," *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 8, pp. 916–922, Mar. 2015.
- [38] P.-J. Lamy, G. Romieu, and W. Jacot, "uPA/PAI-1 : un outil d'individualisation de la prise en charge des cancers du sein. Biologie, implications cliniques et méthodes de dosage," *Bulletin du Cancer*, vol. 97, no. 3, pp. 341–348, Mar. 2010.
- [39] M. J. Duffy, P. M. McGowan, N. Harbeck, C. Thomssen, and M. Schmitt, "uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies," *Breast Cancer Res.*, vol. 16, no. 4, p. 428, 2014.
- [40] K. Bajou *et al.*, "Host-derived plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentration is critical for in vivo tumoral angiogenesis and growth," *Oncogene*, vol. 23, no. 41, Sep. 2004.
- [41] H. C. Kwaan, J. Wang, K. Svoboda, and P. J. Declerck, "Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis," *Br. J. Cancer*, vol. 82, no. 10, pp. 1702–1708, May 2000.
- [42] K. Malinowsky *et al.*, "uPA and PAI-1-Related Signaling Pathways Differ between Primary Breast Cancers and Lymph Node Metastases," *Transl Oncol*, vol. 5, no. 2, pp. 98–104, Apr. 2012.
- [43] "Place des biomarqueurs tissulaires dans la prise en charge du cancer du sein (PDF Download Available)," *ResearchGate*. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/273064143_Place_des_biomarqueurs_tissulaires_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_du_sein. [Accessed: 31-Aug-2017].
- [44] C. Thomssen *et al.*, "Feasibility of measuring the prognostic factors uPA and PAI-1 in core needle biopsy breast cancer specimens," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 101, no. 14, pp. 1028–1029, Jul. 2009.
- [45] S. Haas, T.-W. Park, J. C. Hahne, and H.-P. Fischer, "Influence of preoperative core biopsies on uPA/PAI-1 expression in breast cancer tissue," *Virchows Arch.*, vol. 452, no. 3, pp. 277–283, Mar. 2008.
- [46] F. Jänicke *et al.*, "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.*, vol. 93, no. 12, pp. 913–920, Jun. 2001.
- [47] N. Harbeck *et al.*, "Ten-year analysis of the prospective multicentre 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*, vol. 49, no. 8, pp. 1825–1835, May 2013.

[48] M. P. Look *et al.*, “Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, no. 2, pp. 116–128, Jan. 2002.

[49] N. Harbeck *et al.*, “Clinical utility of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts,” *Clin. Breast Cancer*, vol. 3, no. 3, pp. 196–200, Aug. 2002.

[50] S. Borstnar, A. Sadikov, B. Mozina, and T. Cufer, “High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 121, no. 3, pp. 615–624, Jun. 2010.

[51] E. J. Kantelhardt *et al.*, “Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6×FEC versus 3×FEC/3×Docetaxel,” *BMC Cancer*, vol. 11, p. 140, 2011.

[52] I. Zemzoum *et al.*, “Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 6, pp. 1022–1028, Mar. 2003.

[53] L. Vénat-Bouvet *et al.*, “Adjuvant Chemotherapy in Node-negative Breast Cancer: UPA/PAI-1 Determinations for 163 Cases,” *Anticancer Res*, vol. 34, no. 3, pp. 1213–1217, Mar. 2014.

[54] M. J. Duffy *et al.*, “Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM),” *European Journal of Cancer*, vol. 75, pp. 284–298, Apr. 2017.

[55] W. Harms, W. Malter, S. Krämer, U. Drebber, A. Drzezga, and M. Schmidt, “Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) for metastatic sentinel lymph node involvement in breast cancer,” *Anticancer Res.*, vol. 34, no. 8, pp. 4457–4462, Aug. 2014.

[56] P. Leissner *et al.*, “Prognostic significance of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 mRNA expression in lymph node- and hormone receptor-positive breast cancer,” *BMC Cancer*, vol. 6, p. 216, 2006.

[57] L. Vincent *et al.*, “Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein,” *Bulletin du Cancer*, vol. 104, no. 4, pp. 356–362, Apr. 2017.

[58] M. Lampelj *et al.*, “Urokinase plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in breast cancer - correlation with traditional prognostic factors,” *Radiol Oncol*, vol. 49, no. 4, pp. 357–364, Dec. 2015.

[59] J. A. Foekens *et al.*, “The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients,” *Cancer Res.*, vol. 60, no. 3, pp. 636–643, Feb. 2000.

[60] N. F. Dovník and I. Takac, “Prognostic significance of uPA/PAI-1 level, HER2 status, and traditional histologic factors for survival in node-negative breast cancer patients,” *Radiol Oncol*, vol. 51, no. 1, pp. 65–73, Mar. 2017.

[61] K. Annecke *et al.*, “uPA and PAI-1 in breast cancer: review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial,” *Adv Clin Chem*, vol. 45, pp. 31–45, 2008.

[62] E. J. Kantelhardt *et al.*, “Molecular types and prognostic markers uPA/PAI-1 for 2,497 early breast cancer patients in the multicenter, randomized NNBC 3-Europe trial,” *JCO*, vol.

28, no. 15_suppl, pp. 10539–10539, May 2010.

[63] F. J. A. Gujam, J. J. Going, J. Edwards, Z. M. A. Mohammed, and D. C. McMillan, “The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 89, no. 2, pp. 231–241, Feb. 2014.

[64] A. B. Chagpar, K. M. McMasters, M. J. Edwards, and North American Fareston Tamoxifen Adjuvant Trial, “Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients?,” *Ann. Surg.*, vol. 249, no. 3, pp. 455–460, Mar. 2009.

[65] Y. Wasuthit, Y. Kongdan, R. Suvikapakornkul, P. Lertsithichai, and P. Chirappapha, “Predictive factors of axillary lymph node metastasis in breast cancer,” *J Med Assoc Thai*, vol. 94, no. 1, pp. 65–70, Jan. 2011.

[66] B. W. Davis *et al.*, “Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis,” *Hum. Pathol.*, vol. 16, no. 12, pp. 1212–1218, Dec. 1985.

[67] S. Zhang *et al.*, “The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 2, pp. 2863–2873, Dec. 2016.

[68] F. Fung *et al.*, “Predictors of 5-year local, regional, and distant recurrent events in a population-based cohort of breast cancer patients,” *The American Journal of Surgery*, vol. 213, no. 2, pp. 418–425, Feb. 2017.

[69] P. De Cremoux *et al.*, “Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen-activator-inhibitor type 1 predict metastases in good prognosis breast cancer patients,” *Anticancer Res.*, vol. 29, no. 5, pp. 1475–1482, May 2009.

[70] V. R. Jacobs *et al.*, “Health economic impact of risk group selection according to ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 in node-negative primary breast cancer,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 138, no. 3, pp. 839–850, Apr. 2013.

[71] V. R. Jacobs *et al.*, “Prospective multi-center study for quantification of chemotherapies and CTX-related direct medication costs avoided by use of biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer,” *Breast*, vol. 22, no. 4, pp. 436–443, Aug. 2013.

[72] L. J. Goldstein *et al.*, “A randomized double-blind phase II study of the combination of oral WX-671 plus capecitabine versus capecitabine monotherapy in first-line HER2-negative metastatic breast cancer (MBC).,” *JCO*, vol. 31, no. 15_suppl, pp. 508–508, May 2013.

[73] O. Gluz *et al.*, “Prospective comparison of recurrence score and independent central pathology assessment of prognostic tools in early breast cancer (BC): Focus on HER2, ER, PR, Ki-67 results from the phase III WSG-Plan B trial.,” *JCO*, vol. 30, no. 15_suppl, pp. 552–552, May 2012.

[74] B. AKTAS, A. BANKFALVI, M. HEUBNER, R. KIMMIG, and S. KASIMIR-BAUER, “Evaluation and correlation of risk recurrence in early breast cancer assessed by Oncotype DX®, clinicopathological markers and tumor cell dissemination in the blood and bone marrow,” *Mol Clin Oncol*, vol. 1, no. 6, pp. 1049–1054, Nov. 2013.

ANNEXES

Annexe 1: Niveaux de preuve LOE selon grille de Hayes 1998	82
--	----



Annexe 1. Niveaux de preuve LOE selon grille de Hayes 1998

Niveau de preuve	Description des études	Études de validation disponibles
LOE IA	Prospectives	Non nécessaires
LOE IB	Prospectives Rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique	Une étude ou plus avec résultats concordants Echantillons 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 (registres)	Deux études ou plus avec résultats concordants
LOE IIIC	Prospectives Observationnelles (registres)	Pas d'étude ou une études avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives Observationnelles	Non applicables

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.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient 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.

Le cancer du sein est le cancer qui a le plus fort taux d'incidence chez la femme. L'hétérogénéité observée dans ces tumeurs fait que les facteurs pronostiques ont un rôle essentiel pour poser les indications de traitement adjuvant. uPA et PAI1 sont des marqueurs d'invasion qui ont démontré une valeur pronostique avec un haut niveau de preuve chez les patientes sans atteinte ganglionnaire. L'objectif de notre étude était de savoir quelle place uPA et PAI1 pouvaient avoir chez les patientes avec atteinte ganglionnaire. Nous avons mené une étude rétrospective uni-centrique chez 203 patientes avec une atteinte ganglionnaire pour lesquelles le dosage d'uPA et PAI1 était disponible. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation positive entre uPA-PAI1 et atteinte ganglionnaire. Il n'y avait pas plus d'uPA-PAI1 positifs chez les patientes macro-métastatiques que chez les nano-métastatiques ou micro-métastatique ($p=0,9$). Nous avons comparé notre population avec une population N0 et il n'y avait pas plus d'uPA-PAI1 positifs chez les N+ ($p=0,65$). Nous avons retrouvé une corrélation positive entre uPA-PAI1 et phénotype tumoral avec plus d'uPA-PAI1 positifs chez les Luminaux B et Triples négatives par rapport aux Luminaux A ($p=0,03$ et $p=0,027$). Nous avons également mis en évidence une forte corrélation positive entre uPA-PAI1 et invasion lympho-vasculaire ($p=0,001$). Notre étude de nous a pas permis de faire le lien entre uPA-PAI1 et atteinte ganglionnaire mais un nous avons retrouvé un lien intéressant avec les embols vasculaires et ils semblent tous les deux impliqués dans la survenue de métastases à distance. uPA et PAI1 sont des marqueurs du processus d'invasion qui du fait de leur validation avec un haut niveau de preuve en tant que marqueur pronostique et leur faible coût de dosage, ont toute leur place en cas de doute sur l'indication de chimiothérapie adjuvante.

Mots-clés : uPA, PAI1, atteinte ganglionnaire, phénotype tumoral, embols vasculaires

Interest of uPA-PAI1 in the management of patients with breast cancer with lymph node involvement: a one-centrospective retrospective study of 203 patients

Nowadays, the breast cancer has the highest incidence rate in the women population. Due to the important heterogeneity between the patients, the prognostic factors have a major role in the choice of adjuvant therapy. uPA and PAI1 are two invasion markers. It has been proven that they have a pronostic value with a high level of proof in the population of patients without lymph node involvement. The main goal of this study is to know which place could uPA and PAI1 have in the patients with lymph node involvement. This is a unicentric retrospective study, on 203 patients with lymph node involvement, for whom uPA et PAI1 bioassay were available. We did not show a positive correlation between uPA-PAI1 and the lymph node involvement. There were the same amount of patients uPA-PAI1 positive in the "macrometastatique" group, and in the "nanometastatique" or "micrometastatique" groups ($p=0,9$). We have compared our population with a N0 population and there were the same number of patients uPA-PAI1 positive than in the N+ population. We found a positive correlation between uPA-PAI1 and the tumoral phenotype. There were more uPA-PAI1 positive patients in the "Luminaux B et Triples négatives" group compared to the "Luminaux A" group ($p=0,03$ et $p=0,027$). We have also shown a major positive correlation between uPA-PAI1 and the lymphovascular invasion ($p=0,001$). This study has not shown a correlation between uPA-PAI1 and lymph node involvement but we found and interesting link with lymphovascular embols. They both seem to be involved in the metastatic progression. uPA and PAI1 are invasion markers. Because of their high level of proof and their low cost, their search should be indicated in the adjuvant therapy indication process.

Keywords : uPA, PAI1, lymph node involvement, tumoral phenotype, lymphovascular invasion

