

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2020

Par Raphaël SANCHEZ

Né(e) le 21 novembre 1990 à Saint-Cloud

Étude rétrospective de l'impact d'uPA/ PAI-1 et PAM 50 dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Thèse dirigée par Elise DELUCHE-MOURICOUT

Examineurs :

Mme le Docteur Elise DELUCHE-MOURICOUT

M. le Professeur Pierre CLAVERE

M. le Professeur Tristan Gauthier

Mme le Docteur Karine DURAND

Mme le Docteur Véronique FERMEAUX

directrice de thèse
président du jury

juge

juge

juge



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2020

Par Raphaël SANCHEZ

Né(e) le 21 novembre 1990 à Saint-Cloud

Étude rétrospective de l'impact d'uPA/ PAI-1 et PAM 50 dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Thèse dirigée par Elise DELUCHE

Examineurs :

Mme le Docteur Elise DELUCHE-MOURICOUT

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Mme le Docteur Karine DURAND

M. le Professeur Tristan Gauthier

Mme le Docteur Véronique FERMEAUX



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 01 octobre 2019

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE	
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE	
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)	INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	
AUBRY Karine	O.R.L.	
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE	
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE	
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)	
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE	
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	et
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE	
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE	
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIOVASCULAIRE	et
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
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
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
LY Kim	MEDECINE INTERNE
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

MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
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
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BEN AHMED Sabrina

CHIRURGIE VASCULAIRE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE PATHOLOGIE

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LERAT Justine

O.R.L.

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

(Responsable du département de Médecine
Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2019 au 31 août 2022)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)

PROFESSEURS EMERITES

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2021

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2020

TREVES Richard du 01-09-2019 au 31-08-2021

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2020

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2020

VIROT Patrice du 01.09.2019 au 31.08.2020

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2019

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIAHI Edouard	MEDECINE NUCLEAIRE
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE

BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE	
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE	
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE	
MEUNIER Amélie	ORL	
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE	
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE	
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE	
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE	
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE	
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE	
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B	
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE	
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE	
SURGE Jules	NEUROLOGIE	
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE	et
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE	
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT	
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE	

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	et
-----------------------------	---	----

A mon cousin monégasque Daniel qui s'est éteint prématurément cette année

Rien de grand ne s'accompli dans le monde sans passion
Georg Wilhelm Friedrich Hegel

Remerciements

Aux membres du Jury

A ma directrice de thèse, le Docteur Élise Deluche

Tu me fais l'honneur d'avoir bien voulu diriger mon travail. Merci pour ta patience, ta gentillesse et la relecture avisée de ma thèse. Ça a été un honneur de travailler et d'apprendre à tes côtés durant mon internat. Je suis admiratif de ton parcours et du travail que tu accomplis dans le service d'Oncologie au quotidien. Je me réjouis de pouvoir continuer à travailler avec toi à partir du mois de novembre.

A Monsieur le Professeur CLAVERE

Je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. J'ai été très heureux de pouvoir découvrir la radiothérapie au sein de votre service. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre écoute. Je me réjouis de pouvoir collaborer avec vous par la suite. 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 dans l'expertise de votre domaine. Je suis ravi de pouvoir collaborer avec vous par la suite.

A Madame le Docteur Véronique FERMEAUX

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. J'ai eu plaisir d'échanger avec vous sur le sujet de ma thèse et vos connaissances sont précieuses. Je tiens à vous témoigner mon admiration sincère.

A Madame le Docteur Karine DURAND

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Valérie LEBRUN-LY, je suis très honoré d'avoir travaillé avec toi durant mon internat. J'apprécie ta gentillesse, ta grande disponibilité (même quand tu étais en vacances !) et ton humour. J'admire ton savoir. Je suis ravi de pouvoir continuer de travailler à tes côtés.

Au Docteur Laurence VENAT, je te remercie d'avoir été accessible et toujours disponible. J'admire ton professionnalisme, ta rigueur et tes très nombreuses connaissances que tu n'hésites pas à partager. Je suis très honoré de pouvoir continuer à travailler avec toi à partir de novembre.

Au Docteur Frédéric THUILLIER, merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience quand j'avais la moindre question. Tu as su tenir le coup malgré nos nombreux appels et sms en HDJ avec mon acolyte Yacine. Je suis ravi de retravailler avec toi dès novembre.

Au Docteur Julia PESTRE-MUNIER, merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta bonne humeur au quotidien. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi durant tout mon internat. Je suis admiratif de ton professionnalisme et de ta rigueur. Je suis vraiment ravi de pouvoir continuer à le faire à partir de novembre.

Au Docteur Philippe NALIER, un grand merci pour ta gentillesse et ton professionnalisme. Travailler avec toi est un réel plaisir. Je suis très honoré de pouvoir continuer à le faire dès novembre.

Au Docteur Sophie GEYL, merci pour ton aide et ta disponibilité durant mon internat. Je suis ravi de pouvoir retravailler à tes côtés.

A Sophie LEOBON, un très grand merci pour ta disponibilité et ta réactivité sans faille, à n'importe quelle heure. Sans toi ce travail n'aurait pas pu voir le jour dans les délais escomptés.

A mes anciens co-internes et collègues durant mon internat,

A Matthieu (Dudu), j'ai passé un très bon semestre avec toi en pneumo à Brive, à Kevin, Tiffany, Clémentine P, Yannick S, Nellie, Léa, Jean-Guillaume, Elodie M, le grand ténor François, à Pr Folcher ☺, Kim, Gladys, Hélène, Blandine G, Clémentine D, Romain P le meilleur artificier, Aurélie A,

A M-C Larock, j'ai passé un très bon semestre en hématologie à tes côtés grâce à ta gentillesse et ton humour sans faille ! Tu m'as appris beaucoup sur cette spécialité qui te passionne. J'en garde un de mes meilleurs souvenirs d'internat.

A Natella, j'ai passé d'excellents moments grâce à toi. J'ai beaucoup apprécié nos pauses soupes à la tomate durant nos gardes ! J'espère que nous pourrons bientôt jouer un 4 mains au piano ensemble !

A Mamad, un grand merci à toi pour ta gentillesse ! Je te souhaite le meilleur à toi et à Marion pour vos carrières et un bon courage pour ton nouveau poste d'assistant partagé dès novembre mais aussi ton futur poste de super papa. J'espère à très bientôt !

A Philippe O, merci pour ton humour et pour tes ponctions pleurales toujours réalisées avec brio ! Je te souhaite le meilleur pour ta carrière à La Réunion !

A Cycy, merci à toi pour ta gentillesse (sisi !), ton humour si particulier... j'ai passé un agréable semestre au pays des microbes grâce à toi. Tu as été une de mes meilleures rencontres durant mon internat !

A Yaya, Un grand merci à toi ! J'ai passé grâce à toi les meilleurs 6 mois de mon internat ! Tu es quelqu'un de très gentil, généreux, et réellement passionné par son travail. Je te souhaite le meilleur dans ta vie autant sur le plan personnel que professionnel. Sooooo !

A Freddy, merci à toi pour notre vie en colocation durant 1 an où tu as su me nourrir tel un chef étoilé ! Tu as d'énormes qualités et j'apprécie beaucoup travailler avec toi, toujours dans la bonne humeur et en gardant ton professionnalisme. A très vite dans le business !

A Anaïs G, merci à toi pour tes encouragements à toutes heures du jour et de la nuit ! C'est bon c'est la fin on arrive au bout ! Bon courage pour ta carrière professionnelle et j'espère à très vite.

A Zak, membre du Sheep crew, roi des babouches ! Tu as été une très belle rencontre durant mon internat ! Je te souhaite le meilleur à toi et à Nadia pour la suite.

A Edouard alias Doudou, membre du Sheep crew. Ta gentillesse et ton humour ont contribué à faire de mon internat un moment mémorable. Bon courage pour ta carrière professionnelle et personnelle. A très bientôt !

A mon cher Yacine, président du Sheep crew, Roi des brigands et collaborateur majoritaire de rempla et al. ! Tu as beaucoup compté durant mon internat et tu as toujours su m'aider et m'encourager à chaque galère que je traversais. Un grand merci pour ta gentillesse et ta générosité. Je te souhaite un bon courage pour la suite et beaucoup de bonheur à toi et Elise avec votre petit (grand) bébé. Beeeeh !

A mes amis Ardennais, Maestro, Pierre L, Aurélie G, Pauline G, Thomas F, Florian L, Camille L, Rémi B, Thomas H, Thomas L et j'en oublie sûrement ! Vous m'avez toujours soutenu depuis mes débuts en médecine. J'espère à très bientôt !

A mes amis Rémois, Jordan, Cécile B, Anne C, Michou, Victor O, et j'en oublie sûrement ! Merci à vous tous durant mon externat où j'ai passé d'agréables moments grâce à vous. Bon courage dans vos carrières respectives et j'espère à bientôt !!

A Laure S, une grande pensée pour toi.

A Bastien, grand spécialiste des pâtes Arrabbiata. Ce fut un réel plaisir d'avoir été ton coloc !

A Laurine, merci pour ces deux mois de colocation courtes mais intenses ! Tu es une personne très gentille, généreuse et toujours à l'écoute, je suis ravi d'avoir fait ta connaissance. A très bientôt sur Amsterdam !

A Quentin, mon jésuite, merci pour tous ces moments partagés avec toi depuis le début du lycée. Tu as été une de mes meilleures rencontres. Tu es une personne en or, d'une très grande gentillesse, à l'écoute, prêt à rendre service à n'importe quel moment. Et teeeeellement drôle !! A très vite pour le Royal Kentin 2 !

A Camille C, un grand merci à toi pour tous ce que tu m'as apporté depuis le lycée ! Tu as toujours été présente ! Un grand bravo pour ton parcours et ta ténacité. J'admire ton don pour la photographie et la musique. Je te souhaite le meilleur pour ta carrière de Docteur. A très vite avec Maxime !

Aux équipes des différents services : au personnel du service d'Oncologie de Brive, du service de pneumo de Brive, au service d'hématologie du CHU, au service de Maladies infectieuses et de radiothérapie. Un grand merci à vous tous !!

A l'équipe d'oncologie du CHU de Limoges : Sebastien T, Pauline, Stéphanie, Madame la Baronne, Lucie, Anaïs, Pascal, Franck, Polo, Lise, Stéphanie L, Cathy L, Noéline, Laulau, et j'en oublie beaucoup j'en suis désolé ! Merci à vous pour votre patience, gentillesse et disponibilité. On se retrouve très vite !

Au service de médecine nucléaire : Au Professeur Monteil, Asma, Sandrine, Princia et mes co-internes Audrey, Guigui et Charlotte. Merci à vous tous pour votre gentillesse, votre disponibilité et également de m'avoir accordé du temps pour finir mon travail de thèse.

A mes parents et à mes sœurs Juju, Sarougne (merci pour ta relecture !!), Marinouche, merci d'être présents au quotidien malgré la distance qui nous sépare. L'affection, l'amour, le soutien et l'encouragement constant m'ont été d'un grand réconfort et ont contribué à mon épanouissement professionnel et personnel. Et bien sûr à mon petit jerem et ma Laulau d'amour, je vous aime.

Ma tante Martine, qui a toujours été présente et à l'écoute. Merci à toi pour ta très grande gentillesse, sensibilité et tous ce que tu m'as apporté. A très bientôt je l'espère. On s'appelle et on se fait une bouffe !

A mes cousines de Moulins Raphaëlle, Ingrid, à Anita ma tante et Michel. Merci pour votre soutiens et accueil à chaque passage à Moulins. A très bientôt !

A mon cousin Daniel, parti malheureusement cette année et qui comptait beaucoup pour moi. Merci de m'avoir accueilli avec **Nathalie** à Monaco avec une très grande gentillesse et hospitalité que je n'oublierais jamais.

A ma cousine Michèle, merci pour ta gentillesse et ton accueil.

A Elie mon oncle, merci pour ta gentillesse et ta générosité !

A mes oncles Fabien et Gino.

A ma MPI, mon soutien sans faille durant tous ces mois difficiles. Tu as toujours été présente. Le meilleur reste à venir !

A Véronique L, Paule, Alix et Myst, merci pour votre soutien ! Alix le bizz est lancé !

A mon chat Shrekou, merci d'avoir dormi à mes côtés à n'importe quelle heure du jour et de la nuit.

A Julie L et Nico, merci pour vos soirées d'encouragement du samedi soir !

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. GENERALITE	27
I.1.1. Prédispositions génétiques	28
I.1.2. Autres facteurs de risque	28
I.1.3. Survie Globale	29
I.2. Les biomarqueurs	29
I.2.1. Grade histologique selon Elston et Ellis (EE), modification du grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR).....	29
I.2.1.1. Valeur pronostique	30
I.2.1.2. Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie	31
I.2.2. Envahissement ganglionnaire – Statut N.....	31
I.2.3. Score Ki67	31
I.2.3.1. Valeurs seuils	32
I.2.3.2. Valeur pronostique	33
I.2.3.3. Valeur prédictive.....	34
I.2.4. Emboles vasculaires péri-tumoraux.....	34
I.2.5. Récepteurs hormonaux.....	35
I.2.6. Statut HER2	35
I.2.6.1. Méthodes de détection	36
I.3. Classification intrinsèque de Perou et Sorlie	37
Développement des signatures génomiques	39
I.3.1. Tests de 1 ^{ère} génération	40
I.3.1.1. Oncotype Dx.....	40
I.3.1.2. Mammaprint	45
I.3.1.3. MapQuant Dx	46
I.3.2. Tests de 2 ^{ème} génération, dits tests multiparamétriques	46
I.3.2.1. EndoPredict.....	47
I.3.2.2. PAM50 (=Prosigna).....	49
I.3.2.3. IHC4	51
I.3.2.4. BCI	52
I.3.3. Synthèse des signatures génomiques	53
I.3.4. Indication des tests génomiques.....	53
I.3.4.1. uPA/PAI-1 – même principe que pour les signatures.....	54
I.4. Indications de chimiothérapie adjuvante	58
II. Matériel et Méthodes.....	62
II.1. Recueil de données.....	62
II.2. Critères d'inclusions des patientes	62
II.3. Analyse histologique.....	63
II.4. Traitement adjuvant.....	64
II.5. Suivi.....	65
II.6. Analyse statistique.....	65
III. Résultats	66
III.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes.....	66
III.2. Traitements adjuvants pour la prise en charge des patientes	68
III.3. Les tests génomiques Prosigna (PAM 50) et de l'uPA/PAI-1	70

III.4. Caractéristiques clinico-pathologiques selon uPA/PAI-1.....	72
III.5. Caractéristiques clinico-pathologiques selon PAM50 :.....	75
III.6. Modification d'indication de chimiothérapie grâce à UPA/PAI-1 ou PAM50.....	78
III.7. Indice Ki67 en fonction d'uPA/PAI-1 et de PAM 50.....	80
III.8. Suivi et caractéristiques des patientes ayant rechuté.....	80
III.9. Données de Survie sans récurrence.....	83
III.10. Données de Survie Globale (SG).....	84
IV. Discussion.....	86
Conclusion.....	99
Références bibliographiques.....	100
Annexes.....	107
Classification TNM (Tumeur, envahissement ganglionnaire, métastases).....	108
Serment d'Hippocrate.....	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BIG	Breast International Group
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CIC	Carcinome intra-canalaire
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CMF	Cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile
ESMO	European Society for Medical Oncology
FEC	5-Fluoro-Uracile, épirubicine et cyclophosphamide
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard ratio
iDFS	Survie sans maladie invasive à distance
IHC4	Immunohistochemical 4 + clinical score
IMC	Indice de masse corporelle
INCA	Institut National du Cancer
ISH	Hybridation In Situ
N+	Atteinte ganglionnaire
NPI	Index Pronostique de Nottingham
PAI-1 plasminogène 1	Plasminogen activator inhibitor-1 ou inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PAM 50 :	Prediction Analysis of Microarray 50

PCR	Polymerase Chain Reaction
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	Récepteur à l'estrogène
RH	Récepteurs hormonaux
ROR	Risque de récurrence selon le test Prosigna
RP	Récepteur à la progestérone
RS	Score de Récurrence selon le test Oncotype DX
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SG	Survie Globale
TXT	Taxotère (Docétaxel)
UPA	Activateur du plasminogène de type urokinase

Table des illustrations

Figure 1 : Taux d'incidence et mortalité par cancer du sein entre 1990 et 2018 (site de l'INCa)	27
Figure 2 : (A) Relation entre grades histologiques et survie sans récurrence. [11]	30
Figure 3 : Relation entre grades histologiques et survie globale. [11]	30
Figure 4 Survie sans maladie invasive (A) et Survie sans récurrence à distance (B). Etude TAILORx [44]	42
Figure 5 : Exemple de résultat pour Oncotype Dx	44
Figure 6 : Exemple de résultat pour le test EndoPredict.....	47
Figure 7 : Courbes de survie sans récurrence à distance selon les scores EPclin faible/élevé à 0-5 ans de suivi (A) et > 5 ans de suivi (B). Étude combinée ABCSG 6/8.....	48
Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans récurrence à 10 ans suivant le score ROR. [6]	50
Figure 9 : Probabilité de récurrence à 10 ans chez les patientes du bras observation (sans chimiothérapie adjuvante) en fonction du statut de l'uPA/PAI-1. [62]	55
Figure 10 : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par CMF en termes de récurrence de la maladie chez les patientes à haut risque selon l'uPA/PAI-1. B1 : Bras avec chimiothérapie par CMF ; B2 : Bras sans chimiothérapie (observation). Analyse à 10 ans de l'essai Chemo-N0 [62].....	56
Figure 11 : Flow Chart de sélection des patientes	66
Figure 12 : Répartition du test Prosigna et d'uPA/PAI-1 dans la population de l'étude	71
Figure 13 : Répartition selon uPA/PAI-1	71
Figure 14 : Distribution des patientes suivant les scores de récurrence de PAM 50.....	72

Table des tableaux

Tableau 1 : Survie relative à 5 ans suivant le sous-type et le stade. Données du SEER 18 2010-2016.	29
Tableau 2 : Récapitulatif des principales études portant sur le seuil du Ki67.	33
Tableau 3 : Classification moléculaire selon St Gallen 2013 [19]	38
Tableau 4 : Survie sans métastase à distance avec et sans chimiothérapie. Résultats de l'essai MINDACT [46].	45
Tableau 5 : Synthèse des études pronostiques de PAM 50	49
Tableau 6 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes	67
Tableau 7 : traitements reçus.....	69
Tableau 8 : Caractéristiques clinico-pathologiques et traitements reçus dans le groupe uPA/PAI-1	73
Tableau 9 : Caractéristiques clinico-pathologiques et traitements reçus dans le groupe PAM 50	75
Tableau 10 : Indication de CT selon les critères de St Gallen versus indication de CT selon Upa-PAI1 (N=216) et chimiothérapie effective (en rouge)	78
Tableau 11 : : Indication de CT selon les critères de St Gallen versus indication de CT selon PAM 50 (N=53) et chimiothérapie effective (en rouge).....	79
Tableau 12 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes ayant rechuté	81
Tableau 13 : Corrélation entre PAM 50 et autres signatures génomiques	94

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France et dans le monde [1, 2, 3]. L'évaluation du risque de récurrence d'un cancer du sein localisé repose classiquement, selon les critères de St. Gallen 2017 [4] et 2019 [5], sur l'analyse de paramètres anatomo-cliniques.

En plus des critères classiques indiscutables comme la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire axillaire, le grade histo-pronostique, la présence de récepteurs des oestrogènes (RE) ou de la progestérone (RP), le statut HER2, il existe des critères plus discutés comme Ki67.

Plus récemment d'autres paramètres ont été largement pris en compte, telles les signatures moléculaires, avec pour certaines des niveaux de preuve de niveau 1A. Parmi ces signatures, le test génomique PAM50 multiparamétrique (Prosigna) donne un score pronostique de risque de récurrence à 10 ans (ROR) et fournit des informations sur les différents sous-types moléculaires du cancer du sein : luminal A et B, HER2 et basal like. Il a un haut niveau de preuve (LOE IB) et donnerait plus d'informations que le test Oncotype Dx, signature moléculaire historique, en intégrant des données cliniques telles que la taille tumorale et/ou le statut ganglionnaire [6, 7].

Indépendamment de ces signatures, le test uPA/PAI-1 a un niveau de preuve de niveau 1A, c'est le seul biomarqueur qui traduit l'invasion tumorale [8]. Il est parmi les meilleurs biomarqueurs actuellement validés dans le cancer du sein sans atteinte ganglionnaire.

Malgré son haut niveau de preuve, il est encore peu utilisé en France malgré les recommandations américaines de l'ASCO 2007 [9], de l'ESMO 2013 [10] et du German Working Group for Gynaecological Oncology. En effet, il reste à tester son efficacité par rapport aux signatures moléculaires.

L'objectif d'uPA/PAI-1 et des signatures moléculaires est d'identifier les patientes à haut risque de récurrence dans des groupes de patientes chez qui l'indication de chimiothérapie n'est pas formelle selon les critères anatomo-cliniques classiques. L'objectif premier de cette classification est de proposer un traitement adjuvant adapté afin de préserver la qualité de vie des patientes à faible risque en évitant les toxicités et un surcoût lié aux soins. Au CHU de Limoges, uPA/PAI-1 a été largement utilisé, durant plusieurs années, pour la stratégie thérapeutique adjuvante et ce jusqu'en 2017 où le test PAM 50 a été de plus en plus

mis en œuvre. Néanmoins, bien que moins utilisés, les tests uPA/PAI-1 ont été poursuivis. A ce jour il n'existe pas d'étude évaluant la corrélation entre le test UPA-PAI1 et la signature PAM 50.

L'objectif de cette étude est de comparer l'impact de PAM50 et/ou de l'uPA/PAI-1 sur les décisions de chimiothérapie au CHU de Limoges, en évaluant le taux de chimiothérapie en fonction du niveau de risque de récurrence faible/élevé dans les groupes : uPA/PAI-1 seul, PAM50 seul et uPA/PAI-1 et PAM50 combinés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire.

I. GENERALITE

Épidémiologie du cancer du sein

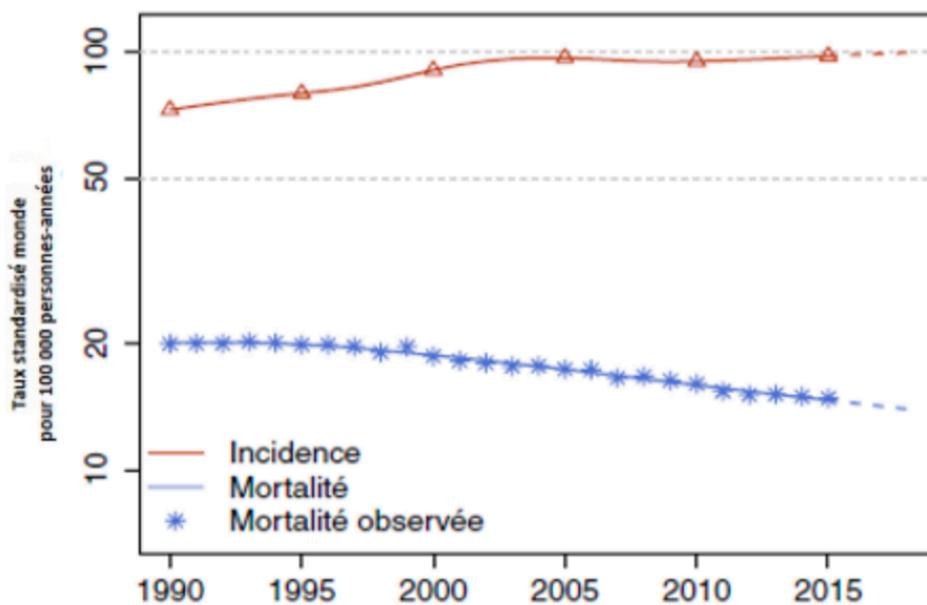
Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France et dans le monde. [1, 2, 3]. En France, c'est le premier devant le cancer colorectal (20120 cas) et le cancer pulmonaire (15132 cas). Il représente environ un tiers des cas de nouveau cancer chez la femme chaque année [2].

Incidence

Elle est en augmentation. En France métropolitaine, elle est de 58 459 nouveaux cas en 2018, soit une augmentation moyenne de 1,1 % par an en moyenne depuis 1990 avec cependant une stabilisation du nombre de cas observée entre 2003 et 2010 [2].

Mortalité

En France, la mortalité était de 12 146 décès estimés en 2018. C'est la première cause de décès par cancer chez la femme [2]. On observe depuis les années 1990 une diminution de la mortalité du cancer du sein. Cela pourrait s'expliquer par une amélioration des thérapeutiques et une augmentation du dépistage et du diagnostic permettant de diagnostiquer des cancers du sein à un stade plus précoce.



Source : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 – Tumeurs solides.

Figure 1 : Taux d'incidence et mortalité par cancer du sein entre 1990 et 2018 (site de l'INCa)

I.1.1. Prédispositions génétiques

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétiques. Ces prédispositions augmentent significativement la fréquence d'apparition du cancer chez des personnes plus jeunes que dans la population générale. Parmi les prédispositions les plus connues, on retrouve les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (BReast Cancer gène 1 ou 2 du cancer du sein).

Ces gènes sont impliqués dans la réparation de l'ADN. En cas de mutation, cette réparation est défectueuse et le risque d'avoir un cancer au cours de sa vie varie de 40 à 80 %. Il existe d'autres gènes pouvant prédisposer au cancer du sein en cas de mutation tel que TP53, PTEN, STK11.

I.1.2. Autres facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer du sein sont nombreux. Ces facteurs influent sur le risque de survenue de cancer mais leur présence n'est pas suffisante pour provoquer un cancer. Ainsi une personne peut très bien avoir un ou plusieurs facteurs de risque sans pour autant développer un cancer.

Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer un cancer du sein sont :

- l'âge : après 50 ans, le risque augmente. D'où l'intérêt de dépister à partir de cet âge.
- les antécédents personnels ou familiaux de cancer notamment sein, ovaire.
- la présence d'une prédisposition génétique (cf I.1.1.).
- le mode de vie : consommation d'alcool, tabagisme, la sédentarité avec le surpoids ou le manque d'activité physique.
- la longue exposition aux hormones : puberté précoce, ménopause tardive, certains traitements hormonaux de la ménopause. Une hypothèse sur la baisse transitoire d'incidence du cancer du sein entre 2003 et 2010 pourrait être liée à la diminution de prescription des traitements hormonaux de la ménopause.
- les antécédents d'irradiation.

I.1.3. Survie Globale

Tableau 1 : Survie relative à 5 ans suivant le sous-type et le stade. Données du SEER 18 2010-2016.

Subtype	Localized	Regional	Distant
HR+/HER2-	100.0%	89.9%	30.4%
HR-/HER2-	91.2%	65.0%	11.5%
HR+/HER2+	98.7%	89.5%	43.5%
HR-/HER2+	96.1%	81.7%	36.8%
Unknown	95.7%	77.1%	15.3%
Total	98.9%	85.7%	28.1%

La survie relative des cancers du sein est résumée dans le tableau ci-dessus, suivant les différents sous-types et le stade de la maladie. La survie globale est de 98,9% pour un stade I et de 85,7% pour un stade II. La survie chute à 28 % tous cancers de stade IV métastatiques, même si cela reste fonction des caractéristiques du cancer. La survie globale dépend de la taille tumorale, de la présence ou non d'une atteinte ganglionnaire et de la présence de métastase à distance (Tableau 1).

I.2. Les biomarqueurs

Biomarqueurs « historiques » prédictifs et/ou pronostiques

I.2.1. Grade histologique selon Elston et Ellis (EE), modification du grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Grade histo-pronostique basé sur 3 éléments avec pour chacun une note allant de 1 à 3 :

- activité mitotique (division cellulaire)
- forme du noyau (pléomorphisme nucléaire) : variation de taille et de forme du noyau
- architecture cellulaire (différenciation) : cellules cancéreuses bien, moyennement ou peu différenciées

Le grade selon Elston et Ellis correspond à la somme des notes de chacun des critères, avec un score total allant de I à III :

- Grade I : tumeurs les moins agressives – bas grade (de 3 à 5 points)
- Grade II : tumeurs intermédiaires – grade intermédiaire (de 6 à 7 points)
- Grade III : tumeurs les plus agressives – haut grade (de 8 à 9 points)

Les tumeurs de grade II représentent environ 50 à 60% des cancers du sein.

I.2.1.1. Valeur pronostique

Dans leur étude, Elston et Ellis ont montré qu'il y avait une corrélation hautement significative entre le grade histologique et le pronostic : les patientes avec un grade III (et II à moindre mesure) avaient une diminution de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à celles avec un grade I [11].

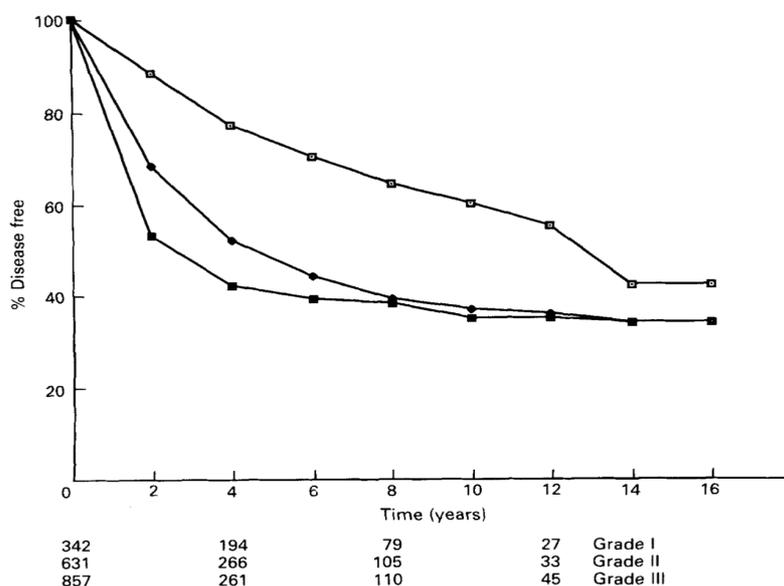


Figure 2 : (A) Relation entre grades histologiques et survie sans récidive. [11]

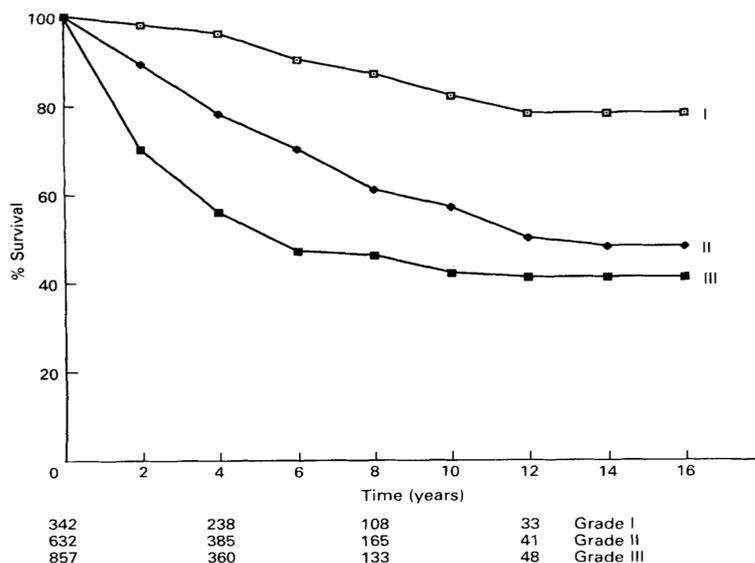


Figure 3 : Relation entre grades histologiques et survie globale. [11]

I.2.1.2. Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie

Une étude de 2005 (5) montrait qu'un score mitotique à 3 prédisait une meilleure réponse à une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline qu'un score à 1 ou 2.

I.2.2. Envahissement ganglionnaire – Statut N

Il existe un lien entre la taille tumorale (T) et le risque de développer une atteinte ganglionnaire (N). En effet, plus la taille est élevée et plus l'envahissement ganglionnaire est fréquent.

Tout comme la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic important.

Dans une étude publiée en 2013 par Dowsett et al. [7], il a été mis en évidence une relation entre l'atteinte ganglionnaire (N0, N+ 1-3 ganglions positifs, N+ > 3 ganglions atteints), et le risque de métastases à 10 ans suivant le score de récurrence de la signature génomique PAM50. Le risque de récurrence de la maladie était plus important s'il y avait une atteinte ganglionnaire, et était également plus important chez les patientes N+ dans le sous-groupe où l'atteinte ganglionnaire était majeure (N+ > 3).

Albain et al. [12] a montré que le Recurrence Score (RS) d'Oncotype Dx était associé à un bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire avec un RS compris entre 31 et 100, et que chez les patientes avec un RS d'Oncotype Dx faible, la chimiothérapie n'apportait pas de bénéfice même en cas d'atteinte ganglionnaire N+ 1-3 [13].

L'essai RxPONDER [14] est une étude prospective randomisée toujours en cours chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2- avec atteinte ganglionnaire (N+ 1-3), évaluant pour un RS entre 0 et 25 le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante.

I.2.3. Score Ki67

Ki67 est une protéine nucléaire, et un marqueur de prolifération cellulaire couramment utilisé pour mesurer la prolifération cellulaire tumorale. Il est estimé sur du tissu fixé et inclus en paraffine au niveau du noyau des cellules tumorales en division cellulaire. Son expression persiste tout au long des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2, M) avec un pic au moment de la phase S et une absence en phase G0, stade quiescent de non-division cellulaire. L'expression de Ki67 se fait via l'immunohistochimie et consiste en l'estimation du pourcentage de marquage nucléaire sur une surface contenant 1000 cellules grâce au marquage par un anticorps monoclonal, le MIB-1, dirigé contre la protéine Ki67.

I.2.3.1. Valeurs seuils

La valeur du Ki67 peut varier de 0 à 100%. Les valeurs seuils ont été source de débats.

En 2006, une étude proposait 2 valeurs seuils (15 et 30%) [15]. Les experts de St-Gallen de 2009 [16] s'étaient appuyés sur cette étude pour émettre leur consensus : Ki67 faible < 15% et traitement par hormonothérapie, Ki67 > 30% et traitement par chimiothérapie, avec une zone d'incertitude entre les deux.

Dans une étude publiée en 2009 [17] analysant une cohorte de 357 patientes avec un cancer du sein localisé RH+ et classé en sous-types tumoraux grâce au test génomique PAM50, des seuils de Ki67 ont été déterminés afin de distinguer les tumeurs Luminale A des tumeurs Luminale B. Un seuil de Ki67 de 13,25% a été retenu afin de distinguer les Luminaux B. Les tumeurs classées en Luminal B et Luminal-HER2+ étaient significativement associées à une moins bonne survie sans récurrence et survie globale. La survie à 10 ans était de 79% chez les patientes Luminale A, 64% pour les Luminaux B, et 57% pour les Luminal-HER2+.

A la suite de cette étude, la conférence de consensus de St-Gallen de 2011 [18] a fixé un Cut-off à 14% afin de distinguer les tumeurs Luminale A des Luminaux B pour la stratégie de thérapie adjuvante.

Cependant à la conférence de consensus de St-Gallen de 2013 [19], la majorité des participants ont voté pour un seuil de Ki67 élevé $\geq 20\%$ [20]. En revanche, d'autres participants ont décidé d'utiliser un seuil inférieur (spécifique au laboratoire local) en raison de variabilités inter-laboratoires dans la mesure du Ki67 et de la possibilité d'un sous-traitement de patientes qui auraient pu tirer bénéfice de la chimiothérapie.

Un peu plus récemment, à la conférence de consensus de St-Gallen de 2015 [21], il a été décidé que ce seuil devait être interprété en fonction des valeurs des laboratoires locaux tout en conservant un seuil à 20%.

Enfin, une large série de 1577 cas parue en 2016 [22] confirme le seuil de Ki67 de 20% les patientes à haut-risque en Luminale A et B.

Tableau 2 : Récapitulatif des principales études portant sur le seuil du Ki67.

Études/consensus	Seuil Ki67 (%)
Jalava et al. (2006)	15 et 30%
St-Gallen (2009)	15 et 30%
Cheang et al. (2009)	13,25%
St-Gallen 2011 (2011)	14%
St-Gallen (2013)	20%
St-Gallen (2015)	20-29%
Bustreo et al. (2016)	20%

I.2.3.2. Valeur pronostique

Ki67 a un mauvais niveau de preuve III pour la valeur pronostique et est sujet à de nombreux débats. Une multitude d'études et de méta-analyses ont cependant montré qu'une élévation du Ki67 était associée de manière indépendante à un mauvais pronostic dans le cancer du sein. [23, 24, 25]

Parmi ces études, une méta-analyse publiée en 2007 évaluait l'impact pronostic de Ki67 sur la survie sans récurrence et/ou la survie globale dans les cancers du sein localisés. Le Ki67 était associé significativement à une plus grande probabilité de récurrence chez toutes les patientes, que ce soit celles avec ou sans envahissement ganglionnaire, mais également à une moins bonne survie globale. [23]

En 2015, Petrelli et al. a effectué une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur la valeur pronostic des différents niveaux de Ki67 dans le cancer du sein. Sur un total de 41 études portant sur 64196 patientes, le seuil ayant la plus forte signification pronostic en termes de survie globale était > à 25% ($p = 0,00001$). [24]

Malgré ces études, Ki67 reste un marqueur pronostic avec faible niveau de preuve en raison notamment de la définition de seuil optimal non établi uniformément.

I.2.3.3. Valeur prédictive

Dans une étude française de 2009 [26], il a été analysé la valeur prédictive de Ki67, HER2 et des récepteurs à la progestérone dans l'efficacité d'une chimiothérapie par docetaxel chez 798 patientes ayant un cancer du sein RE+ avec atteinte ganglionnaire N+. Il en ressort un bénéfice de la chimiothérapie par docetaxel chez les patientes RE+/Ki67 élevé avec augmentation de la survie sans progression à 5 ans (84% versus 81% chez les patientes RE+/Ki67 faible).

Un autre essai, de phase III randomisé publié en 2015 (BIG 2-98) évaluant la valeur prédictive de Ki67 de l'efficacité d'une chimiothérapie par docetaxel en adjuvant chez 2887 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé RE+ N+ après un suivi de 10 ans, a montré que chez les patientes où Ki67 > 14%, l'ajout de docetaxel améliorait de 5.4% la survie globale à 10 ans. [27]

I.2.4. Emboles vasculaires péri-tumoraux

La présence d'emboles vasculaires péri-tumoraux signifie que des cellules carcinomateuses ont été retrouvées lors de l'analyse anatomopathologique dans la lumière des vaisseaux (sanguins ou lymphatiques) autour de la tumeur.

C'est un facteur de mauvais pronostic au même titre que l'envahissement ganglionnaire.

Plusieurs études ont montré son rôle pronostic. Dans une étude de 1994 de Pinder et al. [28], il a été mis en évidence en analyse univariée que la présence d'emboles vasculaires était fortement associée et de manière significative avec l'envahissement ganglionnaire (N), la taille tumorale (T), le grade histologique, et le type de tumeur. En analyse multivariée, la présence d'emboles vasculaires était un facteur pronostic indépendant à la fois sur la survie globale mais également sur la récurrence locale. Les patients qui n'avaient pas d'emboles vasculaires avaient en effet une survie globale plus élevée et une réduction du risque de récurrence locale.

Dans une méta-analyse publiée en 2016 [29], il a été montré que les patients avec un envahissement ganglionnaire présentant un plus fort taux d'emboles vasculaires lymphatiques (45,85%) que les patients sans envahissement ganglionnaire (23,85%).

Dans une étude publiée en 2010 [30], il a été montré que la présence d'invasion vasculaire péri-tumorale était associée à des tumeurs de plus hauts grades et de tailles plus importantes. Cette présence d'invasion vasculaire péri-tumorale était un facteur de mauvais pronostic avec

une augmentation des récurrences locales et à distance, et une diminution de la survie sans progression. Il a également été montré que l'impact pronostique défavorable de l'invasion vasculaire péri-tumorale pouvait être améliorée avec une hormonothérapie chez les patientes RH+ N0, indépendamment de la chimiothérapie.

En 2011, Rakha et al. ont montré que la présence d'embolies vasculaires lymphatiques était fortement associée à la fois sur la survie globale mais aussi sur le risque d'apparition de métastases à distance. [31]

Il s'agit donc d'un critère à prendre en compte pour peser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

I.2.5. Récepteurs hormonaux

L'expression des récepteurs hormonaux (RH+) représente 85% des cas de carcinomes du sein infiltrant. L'hormonothérapie adjuvante est indiquée chez toutes les patientes exprimant ces récepteurs (luminal A et B) selon le consensus de Saint-Gallen 2011 [18], seulement si la taille est > 5 mm selon le consensus de Nice Saint-Paul 2011 et le NCCN.

L'expression des RH est un marqueur pronostique favorable seulement dans les 5 premières années. En effet, dans une étude de 2017 [32] qui analysait le risque de récurrence de cancer du sein à 20 ans après 5 ans d'hormonothérapie, l'étude a montré que les récurrences apparaissaient régulièrement tout au long de la période d'étude de 5 à 20 ans.

Les recommandations françaises fixent un seuil initialement à 10% de cellules marquées. Par la suite, de nouvelles recommandations de l'ASCO 2010 [33] ont fixé un seuil de 1%, bien que ce dernier ait fait débat car évalué avec du matériel peu utilisé en routine.

I.2.6. Statut HER2

L'Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her2), est une protéine oncogène qui fait partie de la famille des récepteurs de type 1 de Tyrosine Kinase, et en particulier des facteurs de croissance épidermique (EGFR). Son gène, ErbB2, est situé au niveau du bras long du chromosome 17. Son rôle intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire, la survie via l'inhibition de l'apoptose et la néo-angiogenèse.

Selon l'observatoire HERFrance [34], la surexpression et/ou l'amplification d'Her2 représente environ 12 % des cas de cancer du sein.

De par son rôle, les cancers du sein surexprimant Her2 ont donc un potentiel d'agressivité plus important en l'absence de traitement spécifique.

I.2.6.1. Méthodes de détection

L'analyse de Her2 se fait sur une biopsie de la tumeur ou de la pièce opératoire.

Il existe 2 grandes techniques de détection de Her2 :

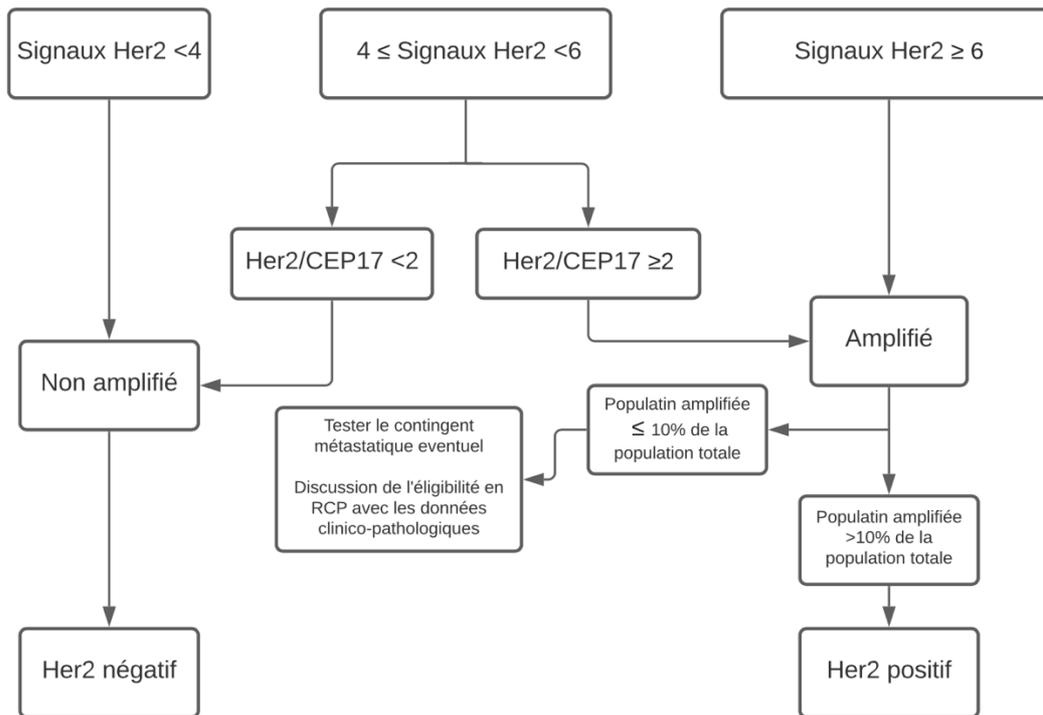
-La première est l'immunohistochimie (IHC), qui exprime le niveau d'expression et donc la quantité de Her2 au niveau des cellules cancéreuses, et notamment de la membrane cytoplasmique.

-La seconde est l'hybridation in situ (ISH ou HIS) et consiste à compter le nombre de copies du gène Her2 au niveau du noyau des cellules cancéreuses.

La technique de détection par IHC est toujours réalisée dans un premier temps. Les résultats issus de cette technique sont exprimés de 0 à 3+ :

Score IHC	0	1+	2+	3+
Statut HER2	Négatif	Négatif	Incertain	Positif

Lorsque le score IHC est de 2+, il existe une incertitude quant à sa positivité (HER2 équivoque). On utilise donc la seconde technique dite d'Hybridation in situ (HIS ou ISH). Le résultat est soit négatif, soit positif.



Recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du score HIS de HER2 dans le cancer du sein. [35]

Dans le cas où à l'IHS, le résultat est équivoque (voir figure ci-dessus), il sera nécessaire de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de l'éligibilité de la patiente à un traitement par anti-HER2 (trastuzumab) en fonction des données clinico-pathologiques de sa tumeur.

I.3. Classification intrinsèque de Perou et Sorlie

Perou et Sorlie ont proposé à partir de 2000 [36] une classification basée sur l'analyse moléculaire de l'expression génique via des sous-groupes en fonction de l'expression des récepteurs.

Ils ont ainsi identifié quatre sous-types de cancer du sein :

-Le **Luminal A** et **B**, qui expriment les récepteurs aux hormones à différents degrés. Les Luminaux A sont des tumeurs de bas grades, peu proliférantes, et qui ont le meilleur pronostic que les autres sous-groupes. Les Luminaux B ont un potentiel de prolifération plus important et une agressivité plus élevée.

-Basal-like, ces tumeurs n'expriment pas les récepteurs hormonaux (Récepteurs œstrogènes et progestérones) ni HER2. On les appelle également tumeurs triples négatifs. Ce sont des tumeurs de mauvais pronostic.

-Her2 enrichi. Ces tumeurs surexpriment le gène Erb-B2 mais ne surexpriment pas de récepteurs aux hormones dans environ 50% des cas, le reste étant classé dans les Luminaux B.

Et normal-like, caractérisé par un profil triple négatif et par l'expression de gènes du tissu mammaire normal.

Tableau 3 : Classification moléculaire selon St Gallen 2013 [19]

Luminal A	RE et RP positifs HER2 négatif Ki67 faible < 20% Risque de récurrence faible selon tests génomiques
Luminal B	<p>□ Luminal B HER2 négatif : RE positif, HER2 négatif et au moins un des éléments suivants : Ki67 élevé □ 20%, RP négatif, risque de récurrence élevé selon tests génomiques</p> <p>□ Luminal B HER2 positif : RE positif, HER2 positif ou amplifié, toute valeur de Ki67, tout statut RP</p>
HER2 positif	RE et RP négatifs HER2 positif ou amplifié
Triple négatif	RE et RP négatifs HER2 négatif

Chacune de ces classes correspond à un pronostic et une sensibilité aux thérapeutiques distinctes.

La classification ne prédit pas précisément le risque métastatique. En revanche, une étude publiée en 2009 a montré que les tumeurs Luminal A sont associées à un faible risque de récurrence loco-régionale et que les sous-types moléculaires peuvent identifier des patientes à risque accru de récurrence locale et régionale. [37]

Les « nouveaux » facteurs pronostiques et/ou prédictifs

Développement des signatures génomiques

Les signatures génomiques (= tests multigéniques) ont été développées dans le but d'évaluer le pronostic d'une maladie à distance afin de proposer ou pas une chimiothérapie adjuvante.

En effet la chimiothérapie, qui reste le traitement phare en Oncologie, n'est pas dénuée d'effets secondaires et ses indications doivent être rigoureusement portées.

Grâce au dépistage organisé, les cancers du sein sont diagnostiqués de plus en plus précocement, à des stades localisés de la maladie. La survie sans récurrence a de ce fait augmenté au fil des années.

La question de la chimiothérapie adjuvante est donc un élément important à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique afin de garantir une qualité de vie acceptable aux patientes.

Auparavant, les indications de chimiothérapie se fondaient essentiellement sur la combinaison de critères clinico-pathologiques classiques tels que l'âge au diagnostic, la taille tumorale, le type histologique, l'envahissement ganglionnaire, le grade histo-pronostique de la maladie, la présence ou non d'embolies vasculaires et/ou d'engainements péri-nerveux, l'expression de récepteurs hormonaux au sein de la tumeur, la présence d'une surexpression d'HER2 et la valeur du Ki67.

Depuis l'avènement de la biologie moléculaire, avec notamment le développement de la classification moléculaire des cancers du sein, la décision de chimiothérapie adjuvante n'est plus basée que sur ces critères mais également sur des critères génomiques.

L'arrivée de ces tests génomiques a eu pour principal objectif de répondre à la question de l'indication au cas par cas de la chimiothérapie adjuvante suivant les résultats des tests.

Ces tests étudient de nombreux gènes impliqués dans la caractérisation, la progression et l'agressivité de la tumeur en se basant sur l'ARN tumoral transcrit grâce à des techniques de PCR quantitative (appelé qRT-PCR) ou par hybridation de puces à ADN. Ils sont réalisés directement sur la tumeur.

La question de la valeur pronostique et/ou prédictive de ces tests génomiques est intéressante à connaître.

I.3.1. Tests de 1^{ère} génération

Cette génération de tests a été développée afin d'être utilisée sans tenir compte des critères clinico-pathologiques. Ils ont été développés et validés exclusivement sur la génomique des tumeurs pour guider la décision de chimiothérapie.

I.3.1.1. Oncotype Dx

Le test Oncotype DX consiste à analyser le transcrit (ARNm) de 21 gènes sélectionnés pour leur importance dans la prolifération (angiogénèse et invasion), l'expression de HER2, RE et RP via une technique de qRT-PCR (*reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction*). Le tissu tumoral est inclus et fixé en paraffine.

Le résultat du test est exprimé sous forme d'un score de rechute (RS, Recurrence score) permettant de classer les tumeurs en trois catégories : score bas (<18), intermédiaire (18-30), et élevé (>30). Le niveau d'évidence du test Oncotype Dx est de IB (voir annexe 2).

Valeur pronostique

L'étude **TransATAC** publiée en 2010 [38] analysait 1231 patientes avec et sans envahissement ganglionnaire et a montré la similitude de la valeur pronostique du RS chez les patientes traitées par Tamoxifène et Anastrozole. Le taux de rechute métastatique à 9 ans dans les groupes bas (RS <18), intermédiaire (RS 18 à 30) et élevé (RS \geq 31) était respectivement de 4%, 12% et 25% chez les patientes N0, et de 17%, 28% et 49% chez les patientes N+.

L'essai WSG plan B de 2016 [39] est une étude prospective qui montre que la survie sans récurrence à 3 ans était excellente pour les patientes dont le RS \leq 11 (faible) traité par hormonothérapie seule, sans chimiothérapie adjuvante (98%, contre 92% si RS > 25 et 98% si RS 12-25 avec chimiothérapie).

Valeur prédictive

	Nombre de patients	Objectif principal	Conclusion
Essai NSABP-B20	651	Bénéfice de la chimio sur le RS	RS haut bénéfice de l'ajout de CMF au Tamoxifène. Pas de bénéfice chez les bas ou intermédiaire
Essai SWOG 8814	367	SSR selon RS	Bénéfice de chimio par CAF chez les RS > 25
Essai TAILORx	6711	Survie sans récurrence	Non-infériorité de la SSR, de la DFS et la SG dans le groupe intermédiaire en l'absence de chimio.

Deux grandes études ont évalué la valeur potentielle du test Oncotype DX vis-à-vis de la question de la chimiosensibilité des tumeurs. Il s'agit de l'étude NSABP-B20 et SWOG 8814 [40, 41].

Dans l'essai **NSABP-B20** [40], les patientes avaient été randomisées pour recevoir du tamoxifène seul ou en association avec une chimiothérapie de type CMF. Cependant, la chimiothérapie utilisée (CMF) n'est plus un standard actuellement.

Pour l'étude **SWOG 8814** [41], les résultats suggéraient qu'Oncotype DX permettait de prédire également la chimiosensibilité sur l'ensemble d'une cohorte incluant pour 12% des patientes sur-exprimant HER2. Néanmoins, le bénéfice de la chimiothérapie n'a pas été analysé dans le sous-groupe de patientes RH +, et le nombre de patientes traitées par chimiothérapie était faible (219 patientes).

L'essai **TAILORx**, de phase III [42] - le plus important - multicentrique, incluait 6711 patientes N0 évaluées par Oncotype DX, avec un RS intermédiaire (11-25) traitées soit par hormonothérapie seule, soit par hormonothérapie et chimiothérapie.

Des résultats chez le groupe RS bas <11 publiés en 2015 [43] avec des patientes traitées par hormonothérapie seule concluaient que la chimiothérapie n'était pas nécessaire devant le très faible taux d'évolution sans rechute métastatique à cinq ans (99,3%).

Les résultats après suivi médian de 7,5 ans ont montré une non-infériorité de la survie sans récurrence (critère de jugement principal), de survie sans métastase et de survie globale dans le groupe intermédiaire pour l'absence de chimiothérapie.

En revanche, l'analyse en sous-groupe a montré que les patientes de moins de 50 ans non ménopausées gardent un bénéfice à la chimiothérapie [44].

A la suite des résultats de TAILORx, la conférence de consensus de St-Gallen 2019 [5] a décidé d'une indication de chimiothérapie chez les femmes de moins de 50 ans N0 avec un RS entre 11 et 25.

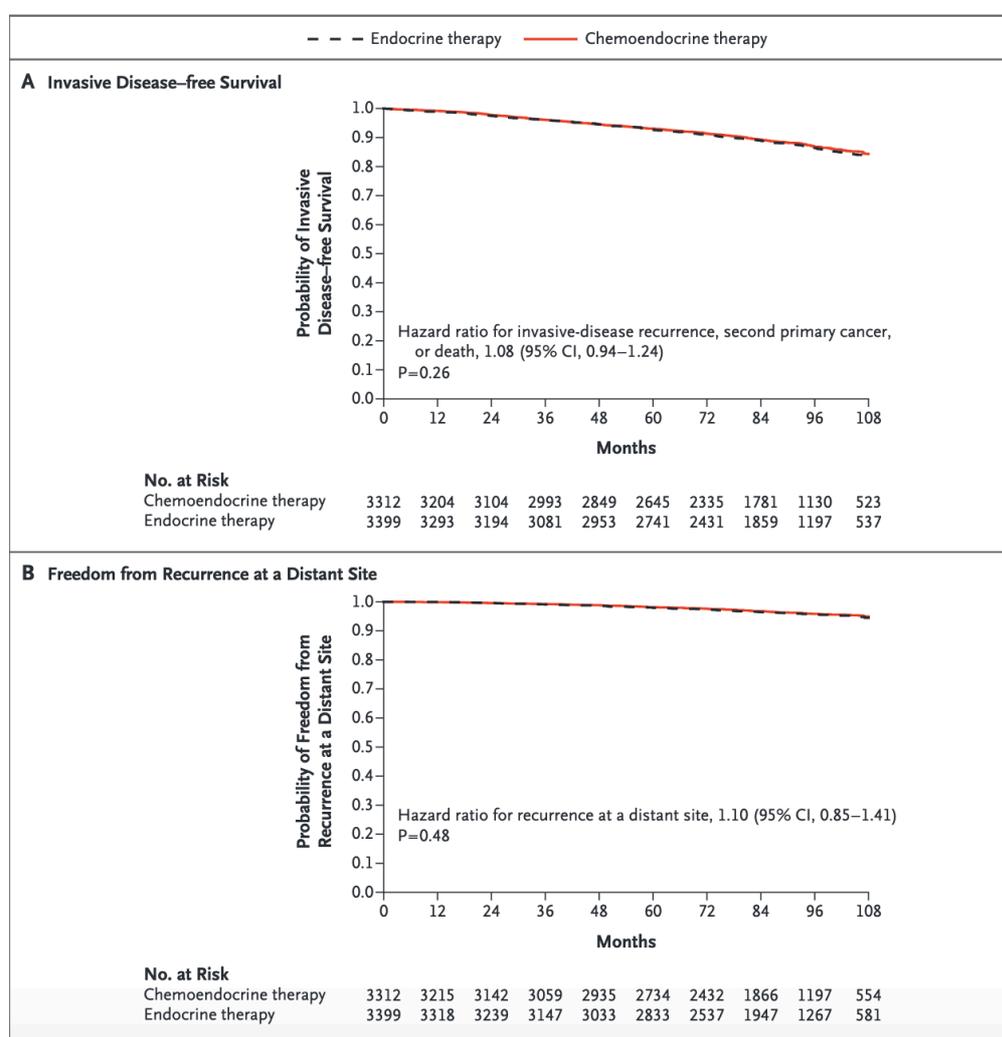


Figure 4 Survie sans maladie invasive (A) et Survie sans récurrence à distance (B). Etude TAILORx [44]

L'essai **RxPONDER** [45] est une étude randomisée de phase III incluant 9400 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec 1-3 N+, RH+, HER2- et qui compare une hormothérapie adjuvante seule ou associée à une chimiothérapie, et dont le RS \leq 25 selon Oncotype DX.

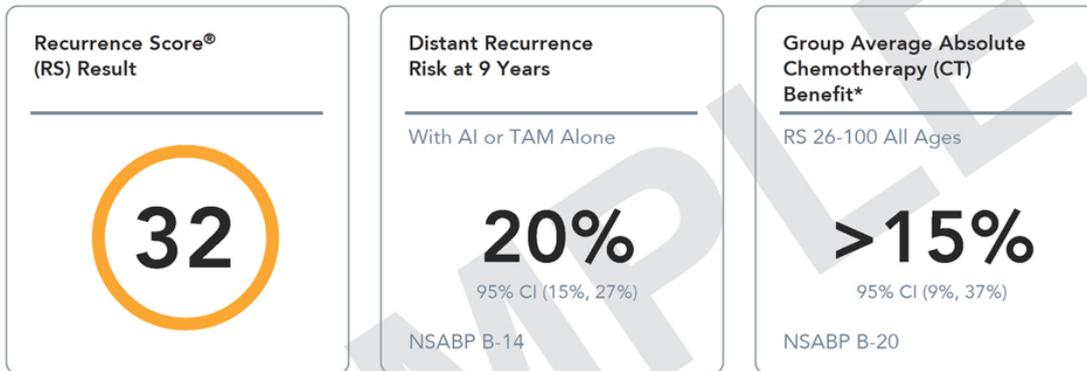
L'objectif principal est de déterminer l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule sur la survie sans récurrence chez les patientes avec un RS entre 0 et 25 afin de déterminer si la chimiothérapie adjuvante est recommandée dans ces cas-là. Cet essai est toujours en cours.

La conférence de consensus de St-Gallen de 2015 [21] a considéré le test Oncotype Dx comme le seul ayant une valeur prédictive d'une indication à la chimiothérapie.

Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] Report Node Negative

PATIENT, SAMPLE

Date of Birth: **01-Jan-1950** Gender: **Female** Report Number: **OR000123456-3260** Report Date: **14-Jun-2019**
 Specimen Source/ID: **Breast/SP-16_0123456**
 Ordering Physician: **Dr. First-Name I. Ordering-Physician-Last-Name**



Decision on individual treatment especially around the RS 25 cutoff may consider other clinical factors.

AI = Aromatase Inhibitor / TAM = Tamoxifen
CI = Confidence Intervals

*For estimated CT benefit for individual RS results, see page 2.

Exploratory Subgroup Analysis for TAILORx and NSABP B-20:
Absolute CT Benefit for Distant Recurrence by Age and RS Result

Age	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
>50 years	No CT Benefit (<1%)				>15% CT Benefit
≤50 years	No CT Benefit (<1%)	~1.6% CT Benefit	~6.5% CT Benefit	~6.5% CT Benefit	>15% CT Benefit

Quantitative Single-Gene Scores



Laboratory Director(s): S. Shak, MD; F. Baehner, MD; H. Bailey, MD & P. Joseph, MD
 Genomic Health, Inc., 301 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, USA - CLIA Number 05D1018272

This test was developed and its performance characteristics determined by Genomic Health, Inc. It has not been cleared or approved by the FDA, nor is it currently required to be. The laboratory is regulated under CLIA as qualified to perform high-complexity testing. This test is used for clinical purposes. It should not be regarded as investigational or for research.

GHI004 Rev034

USA/Canada +1.866.ONCOTYPE (+1.866.662.6897)

Page 1 of 3
www.oncotypedx.com/contact

© 2004-2019 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc.

Figure 5 : Exemple de résultat pour Oncotype Dx.

I.3.1.2. MammaPrint

Le test analyse pour chaque tumeur le transcrit (ARN) de 70 gènes grâce à une technique d'hybridation de puce à ADN complémentaire sur du tissu frais. Cette signature permet de calculer le risque génomique et de classer la tumeur en deux groupes pronostiques : risque élevé ou faible risque. Plusieurs études ont montré la valeur pronostique de ce test qui a un niveau d'évidence IIC.

Valeur pronostique et prédictive

L'étude prospective MINDACT [46] - la plus importante - dont les résultats ont été présentés à l'ASCO 2020 avec plus de huit ans de recul, évalue grâce à la signature MammaPrint les femmes ayant un cancer du sein et pour lesquelles l'ajout d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie n'apporterait pas de bénéfice par rapport à une hormonothérapie seule.

Cette étude a inclus entre 2007 et 2011 6693 patientes ayant un cancer du sein localisé après chirurgie. Les patientes étaient réparties en 3 groupes : Haut risque de récurrence sur la signature génomique et les caractéristiques clinico-biologiques (chimiothérapie adjuvante), faible risque sur la signature et les caractéristiques clinico-biologiques (pas de chimiothérapie adjuvante) et celles pour lesquelles la signature et les caractéristiques clinico-biologiques menaient à un score de pronostic discordant.

Ces dernières étaient alors randomisées suivant l'indication des caractéristiques clinico-biologiques ou de la signature génomique pour la décision de chimiothérapie adjuvante.

Tableau 4 : Survie sans métastase à distance avec et sans chimiothérapie. Résultats de l'essai MINDACT [46].

C-High / G-Low patients (ITT population): updated outcomes		
	DMFS with CT	DMFS without CT
At 5 years (95% CI)	95.7% (93.9-96.9)	94.8% (92.9-96.2)
At 8 years (95% CI)	92.0% (89.6-93.8)	89.4% (86.8-91.5)
	OS with CT	OS without CT
At 8 years (95% CI)	95.7% (93.9-97.0)	94.3% (92.2-95.8)

Une analyse des données à 5 ans avait montré que la survie sans métastase (SSM) n'était pas significativement différente dans le bras avec chimiothérapie (95,7%) que dans le bras sans (94,8%). L'analyse à 8 ans montre en revanche une différence de 2,6% de SSM en défaveur du bras sans chimiothérapie. On peut en revanche se questionner sur cette différence qui reste malgré tout faible. L'étude a également montré que le bénéfice de la chimiothérapie dépendait de l'âge avec une absence de bénéfice chez les patientes de plus de 50 ans.

L'essai RASTER [47] avec un recul de suivi de 10 ans, incluait 427 patientes âgées de moins de 61 ans et comparait l'intervalle de survie sans récurrence à distance entre les groupes de patientes classées à haut ou bas risques cliniques, et une analyse de la concordance avec les résultats de groupes obtenus grâce à la signature génomique MammaPrint.

Les patientes qui avaient un faible risque génomique et qui n'avaient pas eu de chimiothérapie (représentant 51,4% des patientes de l'étude) avaient une survie sans récurrence à 10 ans de 93,7% appuyant la valeur pronostique de la signature MammaPrint.

Dans cette étude, l'évaluation du risque clinique n'a pas permis de montrer une survie significativement différente entre les patientes haut risque et ceux à risque faible contrairement aux risques génomiques.

I.3.1.3. MapQuant Dx

Cette signature utilise une technique d'hybridation sur une puce à ADN complémentaire. Une étude de 2006 [48] suggère sa valeur pronostique mais avec un niveau d'évidence IV-VD.

L'étude ASTER 70s est une étude prospective, multicentrique, de phase III et qui inclut des patientes âgées de plus de 70 ans avec un cancer du sein localisé RH+ et Her2 -. Le choix de l'administration du traitement adjuvant systémique par chimiothérapie et hormonothérapie versus hormonothérapie seule se faisait en fonction du grade génomique. Cette étude est actuellement en cours.

I.3.2. Tests de 2^{ème} génération, dits tests multiparamétriques

Ces tests intègrent des données liées à une signature (données génomique) et des données cliniques telles que la taille tumorale et/ou le statut ganglionnaire.

I.3.2.1. EndoPredict

Le test EndoPredict est basé sur l'analyse de l'ARN de 11 gènes (dont 3 associés à la prolifération cellulaire et 5 à la signalisation et différenciation cellulaire) par RT-PCR quantitative et intègre deux paramètres cliniques (la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire).

Le résultat est exprimé sous forme d'un score EPclin en deux groupes : risque faible et risque élevé.

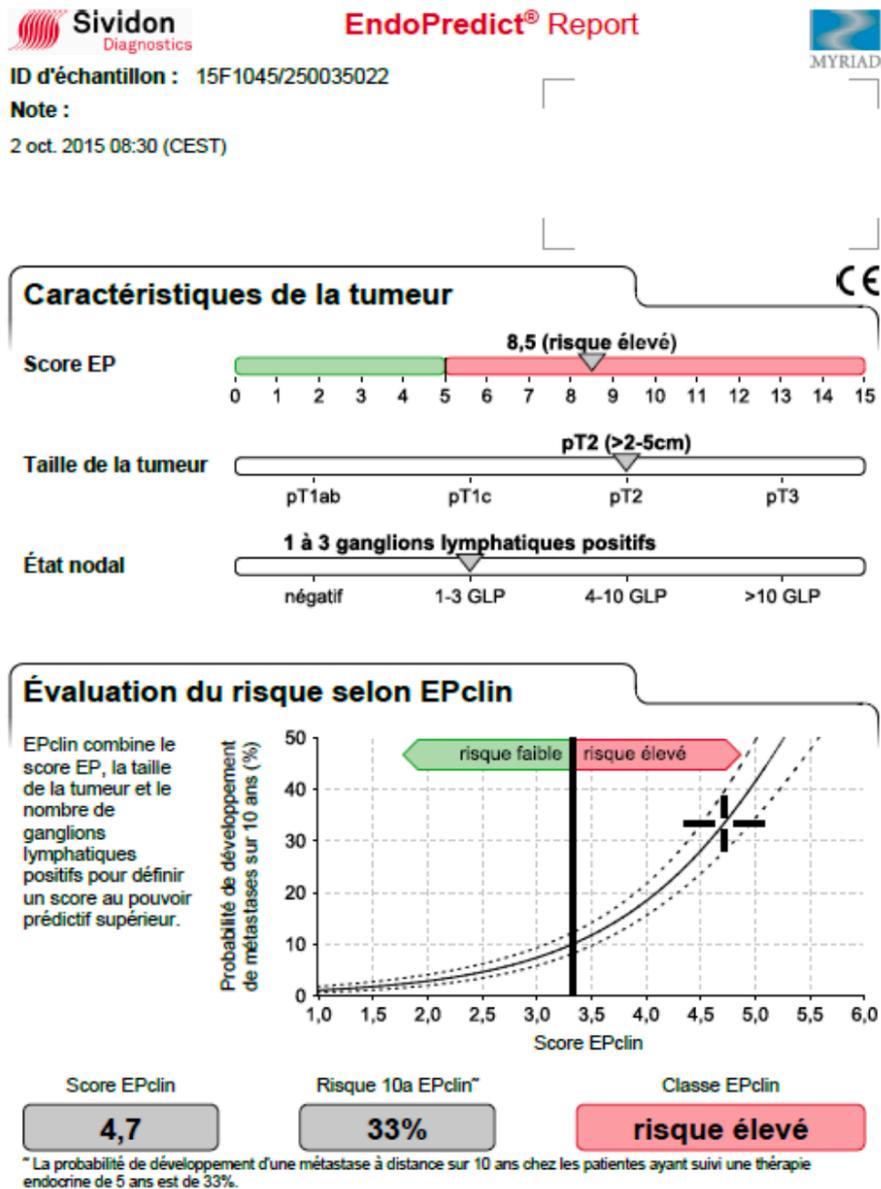


Figure 6 : Exemple de résultat pour le test EndoPredict

Deux publications ont montré la valeur pronostique de ce test de niveau d'évidence IB.

La première regroupe les deux essais randomisés autrichiens de phase III ABCSG-6 et ABCSG-8 de Dubsy et al., publié en 2013 [49] et qui concerne 1702 patientes (378 dans ABCSG-6, 1324 dans ABCSG-8) en post-ménopause atteintes d'un cancer du sein localisé RE positive/HER2 négatif, N0 ou N+ et traitées avec une hormonothérapie adjuvante sans chimiothérapie. Dans le groupe avec un score EPclin faible, le risque de métastase à distance à 10 ans était < 5%. Un élément important à noter dans cette étude est que 58 à 61% des patientes classées en risque intermédiaire/haut risque selon plusieurs recommandations nationales ou internationales ont été reclassées en faible risque selon le score EPclin.

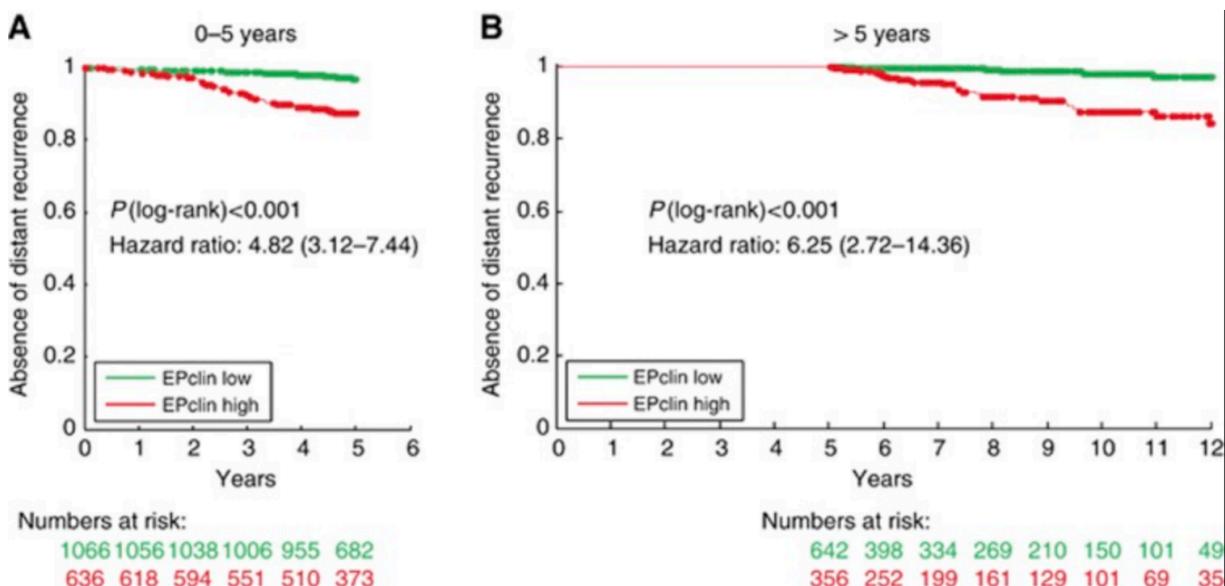


Figure 7 : Courbes de survie sans récidence à distance selon les scores EPclin faible/élevé à 0-5 ans de suivi (A) et > 5 ans de suivi (B). Étude combinée ABCSG 6/8.

L'essai espagnol GEICAM [50] publié en 2014 concernait des patientes atteintes de cancer du sein RE+/HER2-, N+ et traitées par chimiothérapie adjuvante et hormonothérapie. Elle a montré que le score EPclin gardait une valeur pronostique indépendante chez ces patientes

L'étude UNIRAD était un essai randomisé de phase III multicentrique en double aveugle qui évaluait l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par Everolimus associé à l'hormonothérapie chez des femmes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- de mauvais pronostic, après avoir reçu au moins un an d'hormonothérapie adjuvante.

Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence. Cet essai concernait les patientes ayant 1 à 3 N+ lors de la chirurgie initiale, avec un score EPclin à haut risque de rechute.

Cette étude a été arrêtée pour futilité.

I.3.2.2. PAM50 (=Prosigna)

Prosigna[®]/PAM50 (pour « prediction analysis of microarray using 50 genes ») est un test combinant une classification en sous-types moléculaires intrinsèques et la détermination d'un score de risque de récurrence à distance à 10 ans (ROR), allant de 0 à 100 et indiquant en résultat une catégorie de risque : Faible si < 10%, intermédiaire entre 10 et 20%, et élevé si > 20%. Ce score est corrélé à une estimation individuelle de probabilité de récurrence à 10 ans. [51]

Deux paramètres anatomo-cliniques sont nécessaires pour réaliser ce test : la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire (N).

Valeur pronostique

Tableau 5 : Synthèse des études pronostiques de PAM 50

	Nombre de patients	Caractéristique des patientes	Type d'étude	Conclusion
Parker et al. (2009)	626	N0 et N+	Rétrospective	Sous-types intrinsèques : information pronostic et prédictif
ABCSG-8 (2014)	1478	RH+ HER2-N0 et N+	Prospective	Pas de bénéfice de chimio pour ROR faible.
Filipits et al. (2014)	1246	RH+ HER2-N0 et N+	Rétrospective	Risque de métastases à distance plus élevé chez les ROR haut risques (N0 et N+)
Sestak et al. (2015)	2137	RH+ HER2-N0 et N+	Rétrospective	Confirme la valeur pronostique du ROR
Ohnstad et al. (2017)	653	RH+ HER2-N0 et N+	Rétrospective	Risque intermédiaire : survie réduite vs faible risque sauf si Tamoxifène = pas de différence

En 2009, Parker et al. [52] a montré que les sous-types intrinsèques de PAM50 ajoutaient des informations pronostiques et prédictives significatives en plus des paramètres standards pour les patientes atteintes d'un cancer du sein N0. Il a montré également dans son étude que les sous-types et le score ROR pouvaient être utilisés afin d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Une étude publiée en 2014 (l'essai prospectif **ABCSG-8**) [6] comportant 1478 patientes ménopausées avec un cancer du sein localisé RH+ et traitées par tamoxifène ou tamoxifène suivi d'anastrozole, a montré que le score ROR de PAM50 avait une valeur pronostique significative ajoutée par rapport aux données clinico-pathologiques. Le risque de métastases à 10 ans était < 3,5% chez les patientes avec un score ROR faible, pour lesquelles une chimiothérapie n'apporterait pas de bénéfice.

Les résultats de cette étude combinée à l'essai ATAC, constitue un niveau d'évidence LOE1 pour la validité clinique du test PAM50 de prédiction du risque de récurrence à distance.

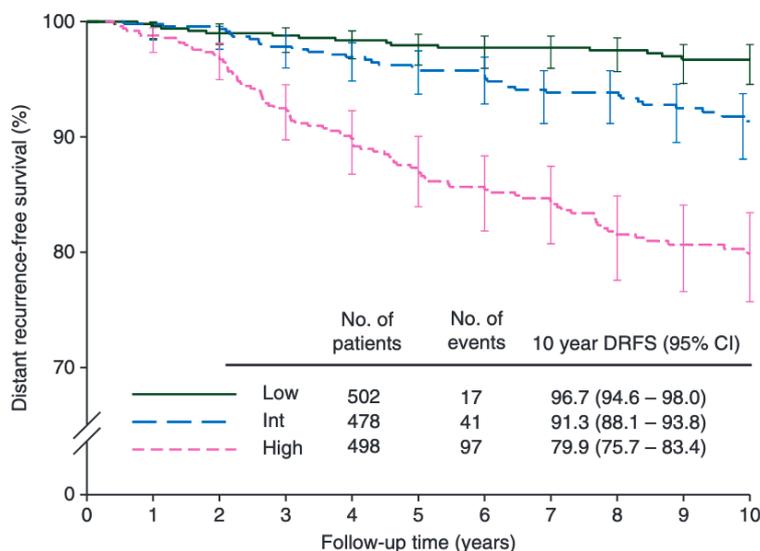


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans récurrence à 10 ans suivant le score ROR. [6]

Une autre étude publiée en 2014 [53] a montré à partir de 1246 patientes de l'essai ABCSG-8 qu'entre 5 et 15 ans, le risque de métastases à distance était de 2,4% chez les patientes avec un score ROR bas et de 17,5% chez les patientes avec un score ROR à haut risque. Cette différence de risque de métastases à distance fut observée à la fois chez des patientes N- et des patientes N+.

L'analyse combinée de l'essai ABCSG-8 et de l'essai TransATAC a été publiée en 2015 [54] et montre, que le score ROR avait une valeur pronostique significative sur le risque de survenue de métastases entre 5 et 10 ans. Dans le sous-groupe de patientes N0, la valeur pronostique était plus élevée en termes de récurrence à distance pour le score ROR que pour le score clinique utilisé.

Sur une étude de 2017 [55], il a été montré que les sous-types intrinsèques et le score de risque ROR de PAM50 donnaient des informations pronostiques importantes. Parmi les patientes N0, celles avec un score ROR faible avaient un pronostic à 15 ans excellent, même en l'absence d'un traitement adjuvant. Il n'y avait pas de différence sur la survie entre les scores faibles et intermédiaires en cas de prise de tamoxifène.

Valeur prédictive

Une étude Danoise publiée en 2020 [56] montrait chez les patientes HER2+ un bénéfice de la chimiothérapie à base d'anthracycline (protocole FEC) plus important qu'avec le protocole CMF en termes de récurrence à distance, corrélé avec le score ROR mais pas chez les patientes avec des tumeurs de type Luminale A ou B.

L'essai NEOPAL [57] est une étude randomisée, multicentrique de phase II, visant à comparer une chimiothérapie par le schéma 3 FEC – 3 Docetaxel à un traitement associant Létrozole + Palbociclib en situation néoadjuvante d'un cancer du sein luminal de grade II-IIIa défini en risque de récurrence faible ou intermédiaire selon le score ROR de PAM50, chez des femmes ménopausées. Les résultats de cette étude seront bientôt publiés.

L'essai EQUIVOK [58] est une étude prospective évaluant l'impact du résultat du profil génomique de PAM50 sur la décision de traitement des patientes présentant une tumeur du sein HER2 équivoque par technique ISH. Cette étude est toujours en cours.

I.3.2.3. IHC4

Le score immunohistochimique (IHC4) [59] est un outil pronostique qui regroupe 4 marqueurs pronostics analysés par immunohistochimie : Récepteurs aux oestrogènes (RE), à la progestérone (RP), HER2 et Ki67. Ce score a été évalué dans une étude de 2012 et comparé avec le score Adjuvant ! Online (AoL, qui n'existe plus) et l'index pronostic de Nottingham (NPI). Dans cette étude, IHC4 a permis de reclasser plus de la moitié des patientes dans le

groupe à risque intermédiaire par l'AoL et le NPI. IHC4 a donc amélioré la prise de décision sur la chimiothérapie adjuvante. Mais l'évaluation s'est faite avec des scores de faibles niveaux de preuve et ce score n'est plus utilisé dans la pratique courante.

I.3.2.4. BCI

Le test BCI (Breast Cancer Index) fabriqué par Biotheranostics, analyse l'activité de 7 gènes afin d'aider à prédire le risque de récurrence entre 5 et 10 ans après le diagnostic chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- N0.

Ainsi, ce test peut aider à définir si une hormonothérapie adjuvante prolongée de 5 ans (pour un total de 10 ans) serait bénéfique chez certaines patientes.

Il fournit 2 résultats : le risque de récurrence entre 5 et 10 ans après le diagnostic (BCI pronostic) et s'il existe un bénéfice d'une hormonothérapie pour une durée de 10 ans au total (BCI prédictif, résultat par « oui » ou « non »). Dans une étude ayant comparé le test BCI avec IHC4 et Oncotype Dx, seul BCI avait une valeur pronostique significative pour la récurrence à distance [60]. Ce test n'est en pratique pour le moment pas approuvé par la FDA (Food and Drug Administration).

I.3.3. Synthèse des signatures génomiques

Nom générique	21-gene signature	11-gene assay	70-gene signature	PAM50	5-gene molecular grade index + HOXB13:IL17BR 2-gene ratio
Nom commercial	Oncotype DX®	EndoPredict®	MammaPrint®	Prosigna®	Breast Cancer Index®
Méthode	qRT-PCR	qRT-PCR	Microarray	qRT-PCR	RT-PCR
Tissu utilisé	Fixé en formol et inclus en paraffine	Fixé en formol et inclus en paraffine	Congélation ou fixé en formol et inclus en paraffine	Fixé en formol et inclus en paraffine	Fixé en formol et inclus en paraffine
Nombre de gènes	21	11	70	50	7
Modèle industriel	100 % centralisé	Décentralisé sur plateformes locales	100 % centralisé	Décentralisé sur plateformes locales	100 % centralisé
Côuts	3180 euros	1810 euros	2675 euros	2180 euros	2980 euros
Essai clinique prospectif	TAILOR X (N0) Rxponder (1-3 N+)		Mindact (N0 et 1-3 N+)		
Recommandations internationales					
ASCO (Harris <i>et al</i>, 2016)					
	N0	oui	oui	non	oui
	N+	non	non	non	non
Approuvé par U.S. Food and Drug Administration (FDA)					
	oui	non	oui	oui	
	Depuis 2013		Depuis 2008	Depuis 2013	
NCCN : National Comprehensive Cancer Network, 2016					
	oui				
NICE : The National Institute for Health and Care Excellence, Septembre 2013					
	oui	oui	oui		
St GALLEN (Goldhirsch <i>et al</i>, 2013; Coates <i>et al</i>, 2015)					
Recommandé	oui	oui	oui	oui	oui
Valeur pronostique	à 5 ans	à 5 ans	à 5 ans	à 10 ans	à 5 ans
Valeur prédictive	oui	non	non	non	non
ESMO : European Society for Medical Oncology (Senkus <i>et al</i>, 2015)					
	oui	oui	oui	oui	non
Saint Paul de Vence, 2017					
Valeur pronostique	niveau IA (SR ≤ 10)	niveau IB	niveau IA	niveau IB	niveau II
Valeur prédictive	oui	non	non	non	non

I.3.4. Indication des tests génomiques

La conférence de consensus de St-Gallen 2019 [5] recommande l'utilisation des signatures génomiques pour les patientes avec une tumeur T1/T2 sans atteinte ganglionnaire (N0), mais également pour des tumeurs T3N0, et indépendamment du stade T, pour les patientes N+ avec 1 à 3 ganglions positifs.

Le groupe d'expert allemand ne recommande les signatures génomiques que si les paramètres cliniques classiques ne sont pas suffisants pour prendre une décision thérapeutique de chimiothérapie adjuvante.

I.3.4.1. uPA/PAI-1 – même principe que pour les signatures

L'uPA (urokinase activatrice du plasminogène) et PAI-1 (inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène) sont des protéases impliquées dans le système fibrinolytique de différentes pathologies et joue notamment un rôle important dans les cancers, en particulier celui du sein.

Ces deux enzymes sont impliquées dans les interactions entre la tumeur et son microenvironnement via la dégradation de la matrice extracellulaire, la régulation de protéines d'adhésion et ont un rôle important dans la prolifération cellulaire, l'invasion tumorale et le développement des métastases.

Valeur pronostique de uPA/PAI1

En 1988, Duffy et al. [61] ont constaté dans leur étude qu'un taux élevé d'uPA était en lien avec une baisse de la survie sans récurrence chez des patientes ayant un cancer du sein.

Plusieurs études cliniques ont permis par la suite de valider les marqueurs uPA/PAI-1 comme étant de niveau de preuve élevé (Level Of Evidence, LOE-I) concernant la valeur pronostique de la survie sans récurrence à 10 ans chez les patientes N0, et inclus dans les recommandations de l'ASCO et de l'INCa.

L'essai **Chemo-N0** est un essai allemand prospectif randomisé de 2001 qui incluait 556 patientes âgées de moins de 70 ans N0 et avec une taille tumorale comprise entre 1 et 5 cm.

Les patientes uPA-PAI1 bas ne recevaient pas de chimiothérapie. Celles avec des taux élevés étaient randomisées en 2 bras : observation ou chimiothérapie par CMF.

La première analyse intermédiaire [8] suggérait que les patientes à bas risque selon l'uPA/PAI-1 avait un taux de récurrence à 3 ans de 6,7% alors que celles à haut risque avaient un taux de récurrence de 14,7%, montrant de manière significative la valeur pronostique indépendante d'uPA et PAI-1.

L'analyse à 10 ans publiée en 2013 [62] montrait que le taux de récurrence à 10 ans chez les patientes du bras observation avec un uPA/PAI-1 élevé était de 23% contre seulement 12,9% chez les patientes avec uPA/PAI-1 faible, $p = 0,0011$.

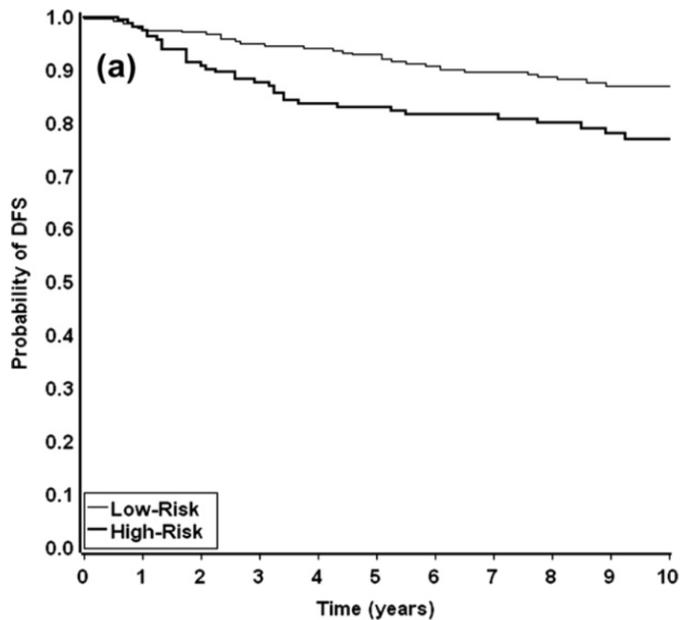


Figure 9 : Probabilité de récurrence à 10 ans chez les patientes du bras observation (sans chimiothérapie adjuvante) en fonction du statut de l'uPA/PAI-1. [62]

En 2002 a été publiée une méta-analyse de données groupées, rétrospective, menée par le groupe de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) incluant au total 8377 patientes (N0 et N+). [64]

Cette étude a montré que les valeurs hautes d'uPA et de PAI-1 étaient associées de façon indépendante et supérieure à tous les autres facteurs pronostiques (âge, taille tumorale, grade EE, RH), et à une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale. Cela confirme donc la valeur pronostique d'uPA/PAI-1. Chez les 3483 patientes N0, les résultats à 10 ans ont montré une différence entre le groupe à risque élevé et celui à bas risque, avec une plus faible survie sans récurrence et survie globale chez ceux avec valeurs d'uPA/PAI-1 élevées.

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

	Nombre de patients	Objectif principal	Conclusion
Harbeck et al. (2013)	647	Survie sans récurrence à 10 ans	Patientes uPA/PAI haut avec chimio : 26 % de survie sans récurrence en moins que patients sans chimio
Jänicke et al. (2001)	556	Taux de récurrence à 3 ans	Taux de récurrence à 3 ans : 6.7 % chez uPA/PAI bas, 14.7 % chez uPA/PAI haut. uPA/PAI haut : bras chimio 43.8 % de SSR en moins que bras non chimio
Harbeck et al. (2002)	3424	Survie sans récurrence	uPA/PAI haut : Bénéfice sur SSR de chimio adjuvante contrairement à uPA/PAI bas.
Borstnar et al. (2010)	1220	Survie sans récurrence à 3 ans	SSR à 3 ans, chimio par CMF : 87 % uPA/PAI bas, 77 % pour uPA/PAI haut. SSR à 3 ans, chimio par Anthracycline : Pas de différence

Dans l'essai Chemo-N0, les patientes à haut risque selon uPA/PAI-1 et qui avaient reçu une chimiothérapie par CMF bénéficiaient d'une probabilité plus faible de récurrence de la maladie, de l'ordre de 26%, inférieure à celles des patientes du bras observation, tirant donc un bénéfice significatif de la chimiothérapie dans l'analyse ajustée en fonction du stade et du grade de la tumeur [62, 63].

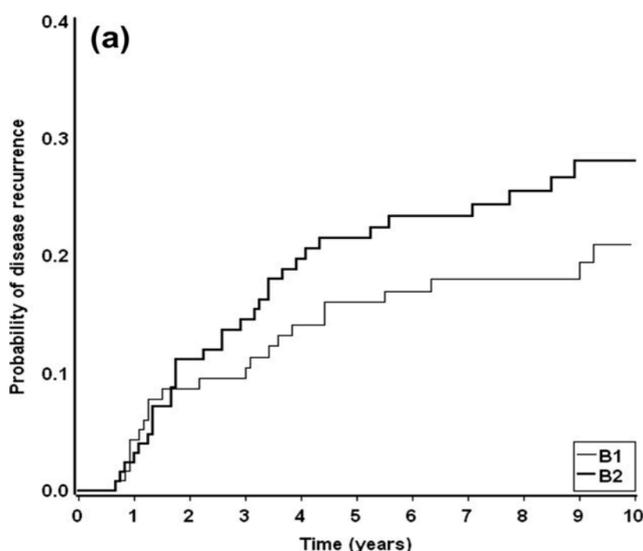


Figure 10 : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par CMF en termes de récurrence de la maladie chez les patientes à haut risque selon l'uPA/PAI-1. B1 : Bras avec chimiothérapie par CMF ; B2 : Bras sans chimiothérapie (observation). Analyse à 10 ans de l'essai Chemo-N0 [62].

L'utilisation de uPA et PAI-1 a permis de classer environ la moitié des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant localisé N0 en faible risque pour lesquelles la chimiothérapie adjuvante pouvait être évitée, et l'autre moitié en haut risque, tirant un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [8].

L'essai Chemo-N0 valide donc la valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base de CMF avec un niveau de preuve élevé (LOE IA selon Simon).

Cependant ces résultats sont à contraster avec le fait que les chimiothérapies à base de CMF ne sont plus un standard thérapeutique à l'heure actuelle.

Dans une étude de Harbeck de 2002, il a été montré dans une population de 3424 patientes qu'un niveau élevé d'uPA/PAI-1 prédisait un bénéfice significativement plus important de la chimiothérapie adjuvante par rapport à celles avec un niveau bas en termes d'amélioration de la survie sans progression, avec un hazard ration de 0,43 (0,31-0,59). [65]

Une étude rétrospective publiée en 2010 montrait que celles avec un uPA et/ou PAI-1 haut tiraient un bénéfice d'une chimiothérapie à base d'anthracycline comparé à celles à niveau faible.

La SSR à 3 ans dans le groupe chimiothérapie par CMF était de 87,1% chez les patientes uPA/PAI-1 faible, contre 77% chez les uPA/PAI-1 hauts ($p = 0,044$). Dans le bras chimiothérapie à base d'anthracycline, la SSR à 3 ans ne différait pas significativement entre le groupe uPA/PAI1 haut et le groupe uPA/PAI-1 bas.

Suivant les niveaux d'uPA/PAI-1, la différence entre chimiothérapie par CMF et chimiothérapie par anthracycline n'était pas statistiquement significative [66].

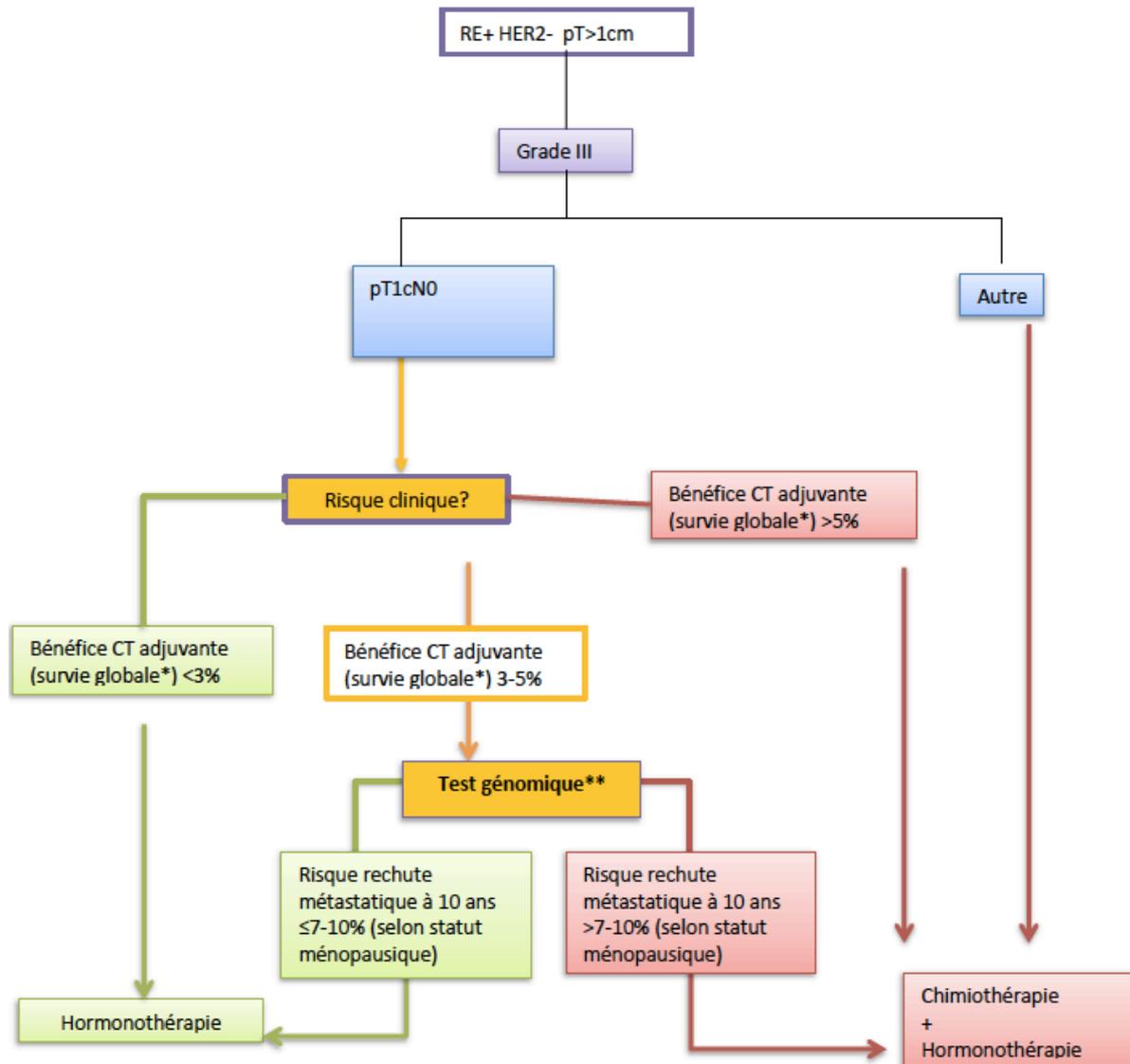
L'essai allemand NNBC-3 multicentrique (France et Allemagne), a inclus 2497 patientes N0 ayant eu le test uPA/PAI-1. L'objectif est l'utilisation de paramètres biologiques afin de définir le haut risque de rechute chez des patientes N0 et d'évaluer dans cette population une polychimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline, plus ou moins associé à du docetaxel.

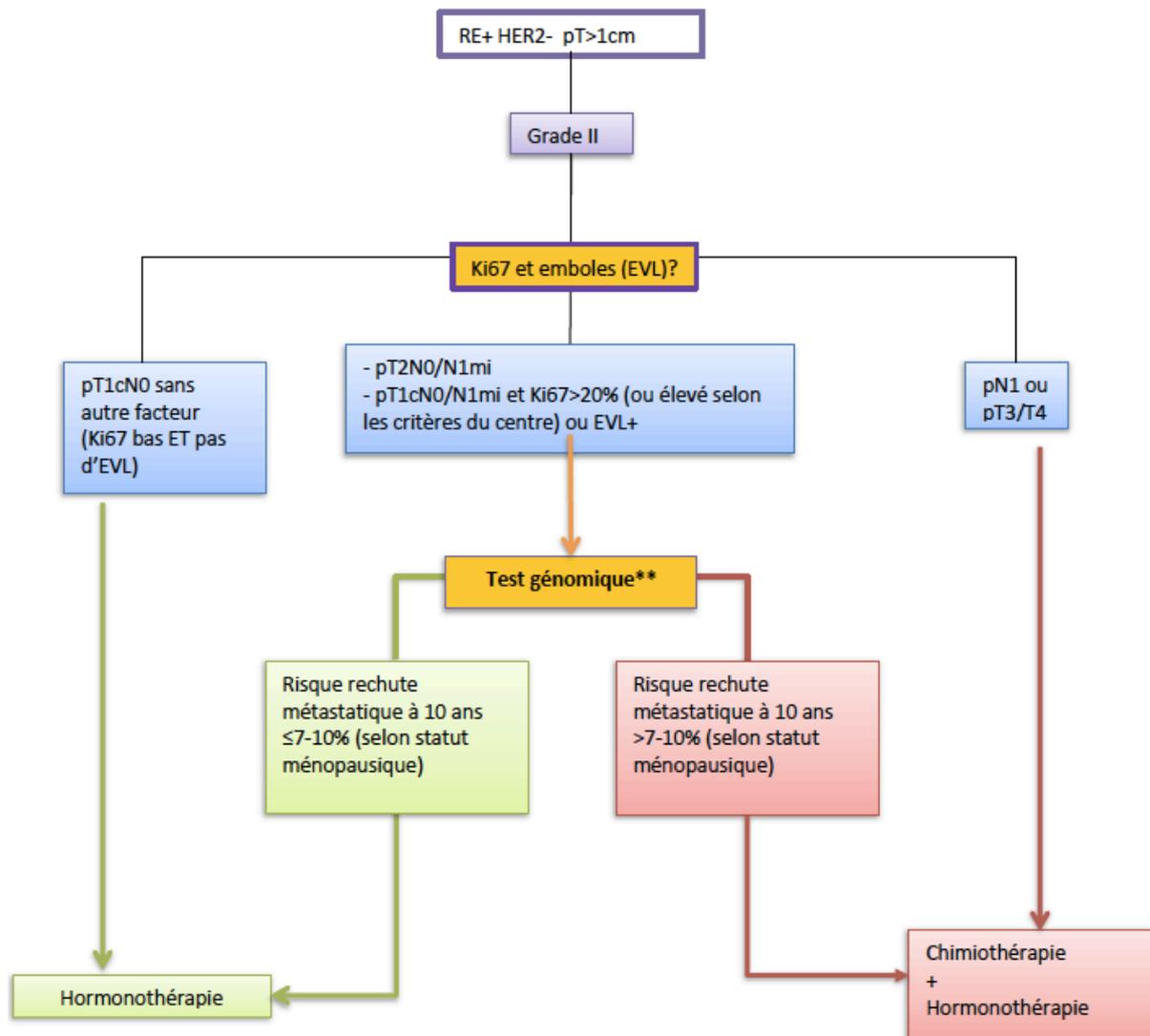
L'efficacité de la chimiothérapie et la comparaison de l'évaluation biologique du risque avec les critères clinico-pathologiques seront évaluées après un suivi toujours en cours. Cela permettra par une meilleure évaluation du risque potentiel, de réduire de manière significative les indications de chimiothérapie adjuvante. [67]

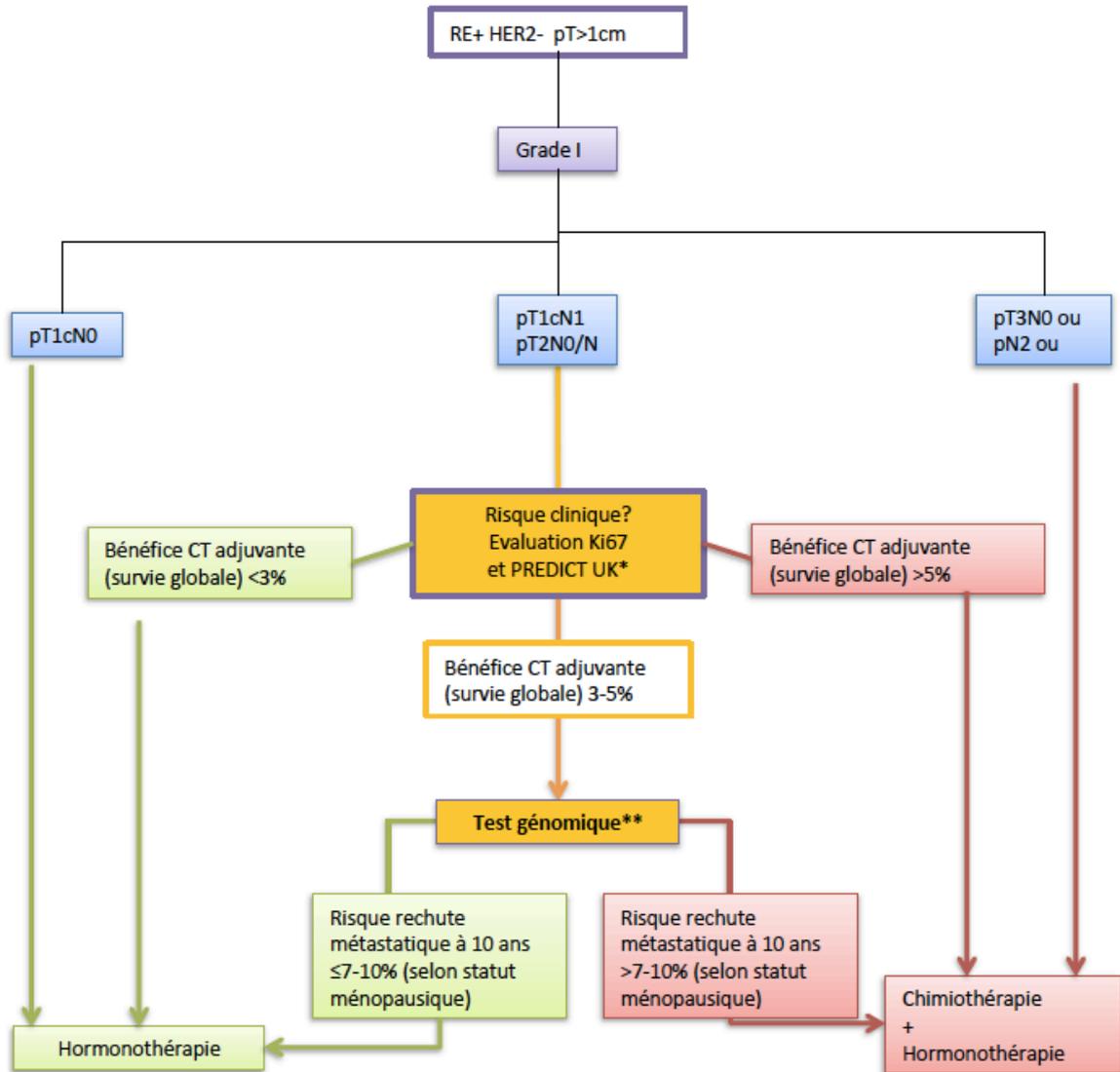
En conclusion, malgré son haut niveau de preuve, uPA/PAI-1 n'est pas pris en compte en routine en France dans les recommandations.

I.4. Indications de chimiothérapie adjuvante

Sont fonction du grade :







OBJECTIFS DE CETTE ETUDE

uPA/PAI-1 et PAM 50 sont deux tests de hauts niveaux de preuve mais jamais combinés dans les études.

Au CHU de Limoges, uPA/PAI-1 a été largement utilisé, durant plusieurs années pour la stratégie thérapeutique adjuvante et ce jusqu'en 2017 où le test PAM 50 a été de plus en plus mis en œuvre. Néanmoins, bien que moins utilisés, les tests uPA/PAI-1 ont été poursuivis.

A ce jour il n'existe pas d'étude évaluant la corrélation entre le test UPA-PAI1 et la signature PAM 50.

Objectif principal : Comparer l'impact de PAM50 et/ou de l'uPA/PAI-1 sur les décisions de chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Critère de jugement principal : Évaluation du taux de chimiothérapie en fonction du niveau de risque de récurrence faible/élevé dans les groupes : uPA/PAI-1 seul, PAM50 seul et uPA/PAI-1 et PAM50 combinés.

Objectifs secondaires

1. Caractéristiques dans chaque groupe de patientes
2. Caractéristiques dans chaque groupe de traitements adjuvants
3. Évaluer la survie globale (SG) et survie sans récurrence

Critères de jugements secondaires

1. Décrire les caractéristiques clinico-pathologiques
2. Évaluer l'iDFS, définie comme l'absence des éléments suivants : cancer du sein invasif ipsilatéral ou récurrence ou progression ipsilatérale, cancer du sein contralatéral, récurrence à distance, décès quelle qu'en soit la cause, deuxième cancer invasif (hors cancer du sein), carcinome in situ ipsilatéral ou contralatéral
3. Évaluer la survie globale (SG) définie comme la durée entre le début du diagnostic et le décès du patient quelle qu'en soit la cause, ou la date des dernières nouvelles.

II. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective utilisant les bases de données du PMSI, les dossiers des patientes porteuses d'un cancer du sein infiltrant localisé sans atteinte ganglionnaire, pris en charge au CHU de LIMOGES entre 2010-2019 inclus et ayant bénéficié soit d'une analyse d'uPA/PAI1 soit de PAM 50.

II.1. Recueil de données

Les données de 266 patientes porteuses d'un cancer du sein infiltrant localisé sans atteinte ganglionnaire, avec soit une analyse d'UPA-PAI-1 soit de PAM50, diagnostiquées au CHU de Limoges entre janvier 2010 et décembre 2019 inclus, ont été recueillies de manière rétrospective.

Pour chacune des patientes, il a été recueilli à l'aide du dossier médical informatisé, les données suivantes : date de naissance, âge au diagnostic, statut ménopausique, l'indice de masse corporel, les comorbidités, la date de diagnostic, les caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur sur la biopsie et la pièce opératoire (lobulaire/canalaire, grade histo-pronostique selon Elston et Ellis, niveau d'expression d'oestrogène, de progestérone, niveau d'expression d'HER2, Ki67, statut ganglionnaire N0 ou N+, taille de la tumeur (T), classification Luminale A, Luminale B, caractère uni ou bilatéral du cancer, résection R0/R1/R2 de la chirurgie, traitement reçu (type de chirurgie, hormonothérapie, chimiothérapie et si oui nombre de cycles reçus, radiothérapie), date de récurrence, type de récurrence, date de décès.

Ces données ont été extraites à partir de la base de données du PMSI, du logiciel CROSSWAY du CHU de Limoges. L'utilisation de ces données respecte la loi de bioéthique de 2004 (avis du comité d'éthique enregistré sous le n°421-2020-77).

II.2. Critères d'inclusions des patientes

Les **critères d'inclusion** de cette étude ont été définis comme suit :

- Âge de 18 ans ou plus
- Sexe féminin
- cancer du sein localisé sans atteinte ganglionnaire
- patientes avec dosage d'UPA/PAI-1 et/ou PAM50 disponibles

Quelque soit le traitement reçu

Les **critères d'exclusion** étaient :

- Patients de sexe masculin
- Maladie métastatique d'emblée
- Cancer du sein localisé avec atteinte ganglionnaire
- Patientes sans dosage d'uPA-PAI1 ou de PAM 50.
- cancer bilatéral

Sur les 364 dossiers étudiés, 266 patientes remplissaient les critères et ont été incluses dans l'analyse finale.

II.3. Analyse histologique

L'examen anatomopathologique des biopsies et/ou 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 statut HER2 était positif en immunohistochimie si l'expression était de 3+. En cas de score 2+, il était réalisé une amplification par FISH afin de confirmer ou infirmer la positivité. Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux RE et RP était fixé à 10%.

Le dosage du Ki67 a été réalisé via l'immunohistochimie avec un seuil de positivité fixé à 20% selon le laboratoire. Un Ki67 < 20% était bas, tandis qu'un Ki67 \geq 20% était élevé.

Le dosage d'uPA/PAI-1 a été réalisé grâce à la technique ELISA via le Kit FEMTELLE® sur un échantillon de tissus tumoral frais avec une quantité suffisante d'au moins 1cm. Le délai entre l'exérèse de la tumeur et sa congélation n'excédait pas 1 heure.

L'échantillon de tissu tumoral congelé était alors acheminé au laboratoire d'oncologie biologique de la faculté de médecine de Marseille où le test était réalisé dans un délai ne dépassant pas les 3 semaines au total.

Le résultat était rendu sous 10 jours. Des concentrations en dessous du seuil de 3 ng/mg pour uPA et de 14 ng/mg pour PAI-1 classaient les patientes dans un groupe à faible risque de récurrence. Des concentrations au-dessus de ce seuil les classaient en haut risque de récurrence.

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

Les patientes ont été classées selon les recommandations de St-Gallen de 2013 en haut risque et bas risque en excluant l'atteinte ganglionnaire.

Le dosage de PAM50 (Prosigna[®]) a été réalisé par technique de RT-PCR à partir d'ARN tumoral extrait grâce au système d'analyse nCounter[®]Dx (fabricant Nanostring Technologies) sur un bloc de tissus tumoral fixé au formol et inclus en paraffine. L'analyse se faisait au laboratoire d'oncologie biologique du centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand et le résultat était donné dans un délai de 10 jours.

La taille de la tumeur et l'état ganglionnaire (N) de la patiente étaient renseignés pour le dosage.

Les résultats obtenus étaient rendus avec les informations suivantes : Sous-type intrinsèque de l'échantillon du cancer du sein (Luminal A, Luminal B, HER2 enrichi, Basal-Like), estimation individuelle de la probabilité de récurrence à distance à 10 ans (de 0 à 100%), score ROR (risque de récurrence, valeur entière sur une échelle de 0 à 100) et catégorie de risque (faible, intermédiaire et élevé).

II.4. Traitement adjuvant

Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient : 6 cures de FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide), ou 3 FEC – 3 TAXOTERE pour 6 cycles, ou 4 cycles de TC (TAXOTERE – CYCLOPHOSPHAMIDE) chez les patientes âgées.

La radiothérapie effectuée chez certaines patientes était de type externe conformationnelle.

Les patientes RH+ bénéficiaient d'une hormonothérapie par tamoxifène ou anti-aromatase pendant une durée de 5 ans à 10 ans.

Les patientes qui surexprimaient HER2 recevaient une thérapie anti-HER2 par trastuzumab, initialement associée avec la chimiothérapie puis en traitement de maintenance par la suite.

Les traitements adjuvants étaient décidés lors de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) sénologie du CHU de Limoges.

II.5. Suivi

Évaluation de la survie sans maladie à distance (iDFS) qui est définie comme l'absence de cancer du sein invasif ipsilatéral ou de récurrence ou progression ipsilatérale, de cancer du sein controlatéral, de récurrence à distance, de décès quelle qu'en soit la cause, de deuxième cancer invasif (hors cancer du sein), de carcinome in situ ipsilatéral ou controlatéral.

Évaluation de la survie globale (SG) définie comme la durée entre le début du diagnostic et le décès du patient quelle qu'en soit la cause, ou la date des dernières nouvelles.

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® software (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and R software (3.5.1).

Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont données en nombre, médiane, minimum et maximum ou moyenne et écart-type. 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 : Chi2 de tendance et test exact de Fisher pour les variables qualitatives ordonnées.

L'analyse de la survie sans progression et la survie globale ont été réalisées par la méthode Kaplan Meyer.

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

III. Résultats

III.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes

Sur 456 patientes éligibles entre 2010 et 2019 années, 266 patientes ont été incluses dans l'étude (figure 11 : flow chart de sélection des patientes).

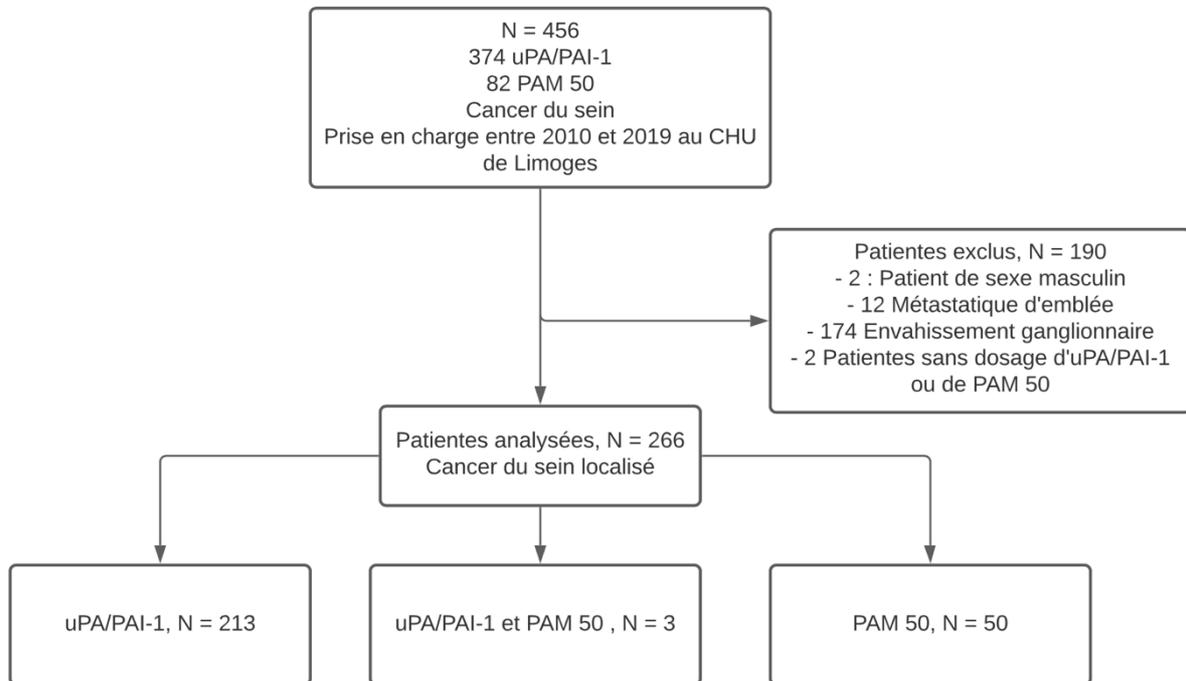


Figure 111 : Flow Chart de sélection des patientes

Les patientes avaient un âge médian de 64 ans (30-86 ans). La plupart avaient des comorbidités (77,9%) telles que principalement appendicectomie, HTA, surpoids et étaient ménopausées (77,5%).

La taille tumorale était majoritairement des T1 (59%) et T2 (38%).

Le grade SBR était essentiellement de type II (69,9%) et les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 93,7% des patientes.

Le score du Ki67 était bas (< à 20) chez 65,2% des patientes.

La très grande majorité des patientes avaient une tumeur dépourvue d'embolies vasculaires.

Les patientes N+ étaient exclues ce qui explique la présence de tumeurs pour l'essentiel N0 (230 patientes, 87,5%), ou ayant une atteinte micro-métastatique N0i+ et N1mi n'ayant pas d'impact reconnu dans le pronostic (« Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce » HAS janvier 2019) (Tableau 6) (cf. flow chart).

La majorité des patientes étaient de sous-type Luminal A (58% soit 152 patientes), puis Luminal B HER2 négatif (36%). Les patientes HER2 positives ne représentaient que 0,4% (une patiente) du total de la population de patientes à l'étude et les patientes triples négatives 4% (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes.

	Population globale (N=266)	Sous-groupe Upa-PAI1 (N=216)	Sous-groupe PAM50 (N=53)	p-values
Age (années), médiane (min-max)	64 (30 - 86)	63 (30 - 85)	66 (30 - 82)	0.8892
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)	
Comorbidités	N = 266	N = 216	N = 53	
Oui	207 (77,9)	168 (77,8)	44 (83)	0.4402
Non	59 (22,1)	48 (22,2)	9 (17)	
Ménopause	N = 262	N = 214	N = 52	
Oui	203 (77,5)	164 (76,6)	41 (78,8)	0.7132
Non	59 (22,5)	50 (23,4)	11 (21,2)	
Taille tumorale	N = 235	N = 194	N = 45	
T1	139 (59)	122 (62,9)	21 (46,7)	0.2021
T2	89 (38)	66 (34)	23 (51,1)	
T3	6 (2)	5 (2,6)	1 (2,2)	
T4	1 (1)	1 (0,5)	0 (0)	
Envahissement ganglionnaire (N)	N = 263	N = 216	N = 50	
N0	230 (87,5)	189 (87,5)	42 (84)	0.5263
N0i+	21 (8)	18 (8,3)	4 (8)	
N1mi	12 (4,5)	9 (4,2)	4 (8)	
Type histologique	N = 257	N = 216	N = 53	
CCI	176 (68,5)	97 (45)	27 (51)	0.4620
CLI	55 (42)	34 (15,7)	8 (15,1)	
CCI + CLI	7 (2,7)	9 (4,2)	0 (0)	
Autres	19 (7,5)	76 (35,1)	18 (33,9)	
Grade SBR	N = 226	N = 211	N = 51	
I	51 (22,6)	49 (23,2)	0 (0)	<0.0001
II	158 (69,9)	133 (63)	50 (98)	
III	17 (7,5)	29 (13,8)	1 (2)	
Récepteurs hormonaux	N = 264	N = 215	N = 53	
Positif	252 (93,7)	203 (94,4)	53 (100)	0.13
Négatif	12 (6,3)	12 (5,6)	0 (0)	
Statut Her2	N = 265	N = 213	N = 52	
Positif	9 (3,5)	9 (4,2)	0 (0)	0.2123
Négatif	256 (96,5)	204 (95,8)	52 (100)	

Ki67	N = 264	N = 215	N = 53	
Bas	161 (65,2)	73 (34)	20 (38)	0.7218
Haut	103 (34,8)	142 (66)	33 (62)	
Emboles vasculaires	N = 263	N = 215	N = 52	
Oui	22 (0,8)	17 (8)	5 (9,6)	0.7784
Non	241 (99,2)	198 (92)	47 (90,4)	
Classification	N = 262	N = 213	N = 53	
Luminal A	152 (58)	125 (58,7)	30 (56,6)	0.2416
Luminal B Her2 neg	93 (35,5)	71 (33,3)	23 (43,4)	
Luminal B Her2 pos	5 (2)	5 (2,3)	0 (0)	
Her2 pos	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	
Triple neg	11 (4,1)	11 (5,2)	0 (0)	

Concernant les sous-groupes uPA/PAI-1 et PAM50, il n'y avait pas de différence significative des caractéristiques clinico-pathologiques entre ces patientes pour les deux tests, à l'exception du grade SBR ($p < 0.0001$).

Pour le grade SBR en effet, il y avait 49 patientes (23,2%) dans le groupe uPA/PAI-1 avec un grade I alors qu'aucune n'a été recensé dans le groupe PAM50.

Vingt-neuf patientes (13,8%) du groupe uPA/PAI-1 avaient un grade III contre seulement 1 (2%) dans le groupe PAM50.

Le grade II représentait la majorité des patientes du groupe uPA/PAI-1 et du groupe PAM 50 (63% et 98% respectivement).

III.2. Traitements adjuvants pour la prise en charge des patientes

Toutes les patientes (N = 266) ont eu une chirurgie mammaire.

La majorité des patientes ont bénéficié d'une tumorectomie (83,8%), ce qui est en accord avec les tailles tumorales retrouvées, majoritairement T1 et T2 (Tableau 4). La chirurgie avait des limites saines dans la majorité des cas (85,6%), et une reprise chirurgicale a été effectuée dans seulement 13,2% des cas.

La chimiothérapie néo-adjuvante a été effectuée chez seulement 2 patientes (patientes suivies dans le cadre de l'essai NEOPAL).

La majorité des patientes (57,6%) n'a pas reçu de chimiothérapie adjuvante. En revanche, la radiothérapie et l'hormonothérapie étaient présentes chez la plupart d'entre elles (87,9% et 93,9% des patientes respectivement).

Parmi les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, le principal schéma utilisé était le schéma FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide) avec 6 cycles (47,7% des patientes), puis le schéma 3 FEC et 3 Taxotère (37,6%).

Le schéma TC (Taxotère et Cyclophosphamide) au nombre de 4 cycles était effectué chez des patientes âgées.

Concernant les groupes uPA/PAI-1 et PAM50, il n'y avait pas de différence significative des traitements reçus avec une population homogène de patientes pour les deux tests, à l'exception des protocoles de chimiothérapie utilisés ($p < 0.0001$) et de l'hormonothérapie ($p = 0.0476$).

Le protocole FEC a été utilisé pour la plupart des patientes du groupe uPA/PAI-1 (57,1%), alors que pour les patientes du groupe PAM 50, la grande majorité ont reçu la combinaison de chimiothérapie 3 FEC – 3 TAXOTERE (68,4%) (tableau 7).

En ce qui concerne l'hormonothérapie, toutes les patientes du groupe PAM50 (N = 51) ont bénéficié de ce traitement, tandis que 16 patientes (7,5%) dans le groupe uPA/PAI-1 ne l'ont pas eu.

Tableau 7 : traitements reçus

	Population globale (N=266)	Sous-groupe Upa-PAI1 (N=216)	Sous-groupe PAM50 (N=53)	p-values
Nombre (%)				
Type de chirurgie	N = 266	N = 216	N = 53	
Tumorectomie	223 (83,8)	182 (84,3)	44 (83)	0.9986
Mastectomie	43 (16,2)	34 (15,7)	9 (17)	
Limite saine	N = 263	N = 215	N = 52	
Oui	225 (85,6)	181 (84,2)	48 (92,3)	0.1994
Non	38 (14,4)	34 (15,8)	4 (7,7)	
Multifocalité	N = 265	N = 216	N = 53	
Oui	121 (45,7)	100 (46,3)	23 (39,6)	0.6571
Non	144 (54,3)	116 (53,7)	32 (60,4)	
Ganglion sentinelle	N = 266	N = 216	N = 53	
Oui	248 (93,2)	201 (93)	50 (94,3)	1.0000
Non	18 (6,8)	15 (7)	3 (5,7)	
Curage	N = 266	N = 216	N = 53	
Oui	13 (4,9)	11 (5,1)	2 (3,8)	1.0000
Non	253 (95,1)	205 (94,9)	51 (96,2)	

Reprise chirurgicale	N = 266	N = 216	N = 53	
Oui	35 (13,2)	31 (14)	4 (7,5)	0.2795
Non	231 (86,8)	186 (86)	49 (92,5)	
Chimiothérapie	N = 264	N = 216	N = 51	
Oui	112 (42,4)	92 (42,6)	22 (43,2)	0.9389
Non	152 (57,6)	124 (57,4)	29 (56,8)	
Type de chimiothérapie	N = 110	N = 91	N = 19	
FEC	52 (47,3)	52 (57,1)	0 (0)	<0.0001
FEC - TXT	41 (37,2)	28 (30,8)	13 (68,4)	
TAXOL	3 (2,7)	1 (1,1)	2 (10,5)	
TC	14 (12,7)	10 (11)	4 (21,1)	
Radiothérapie	N = 266	N = 214	N = 52	
Oui	244 (91,7)	194 (90,6)	50 (96,2)	0.2669
Non	22 (8,3)	20 (9,4)	2 (3,8)	
Hormonothérapie	N = 263	N = 215	N = 51	
Oui	247 (93,9)	199 (92,5)	51 (100)	0.0476
Non	16 (6,1)	16 (7,5)	0 (0)	
Herceptin	N = 266	N = 215	N = 51	
Oui	10 (3,8)	8 (3,7)	1 (2)	1.0000
Non	256 (96,2)	206 (96,3)	50 (98)	

III.3. Les tests génomiques Prosigna (PAM 50) et de l'uPA/PAI-1

L'uPA/PAI-1 a été largement utilisé au CHU de Limoges depuis 2010, ce qui explique que la majorité des patientes ont bénéficié de ce dosage (80%, 213 patientes au total), contrairement au test génomique Prosigna qui a été prescrit majoritairement depuis 2018 (19% des patientes soit 50). Enfin, une minorité des patientes ont bénéficié des deux tests (3 patientes soit 1%) (Figure 12).

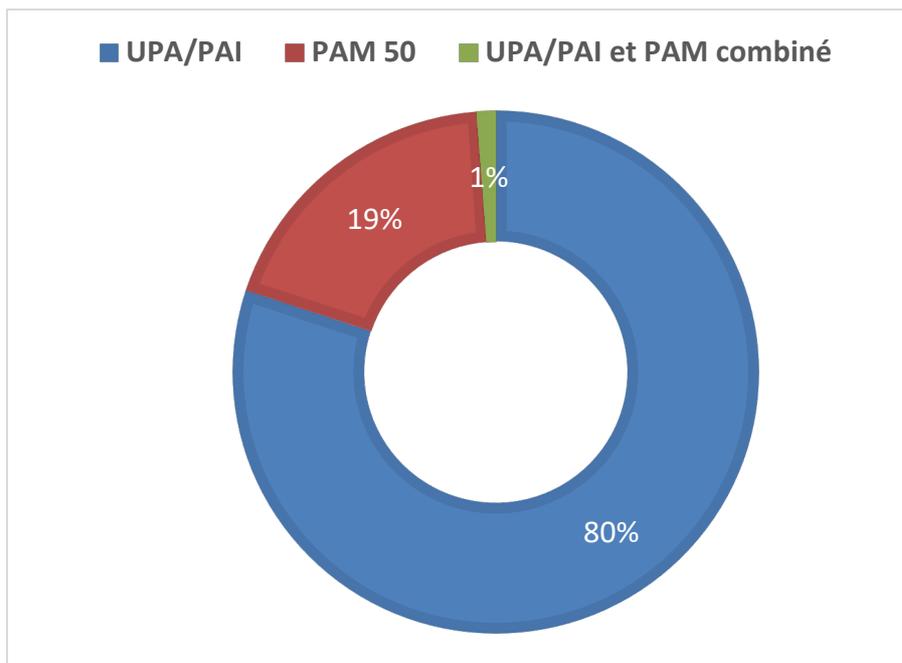


Figure 112 : Répartition du test Prosigna et d'uPA/PAI-1 dans la population de l'étude.

Parmi les patientes ayant bénéficié du dosage d'uPA/PAI-1, celui-ci était positif (uPA et/ou PAI-1 positif) dans 52% des cas (soit 112 patientes) et négatif (uPA et PAI-1) dans 48% des cas (104 patientes) (Figure 13).

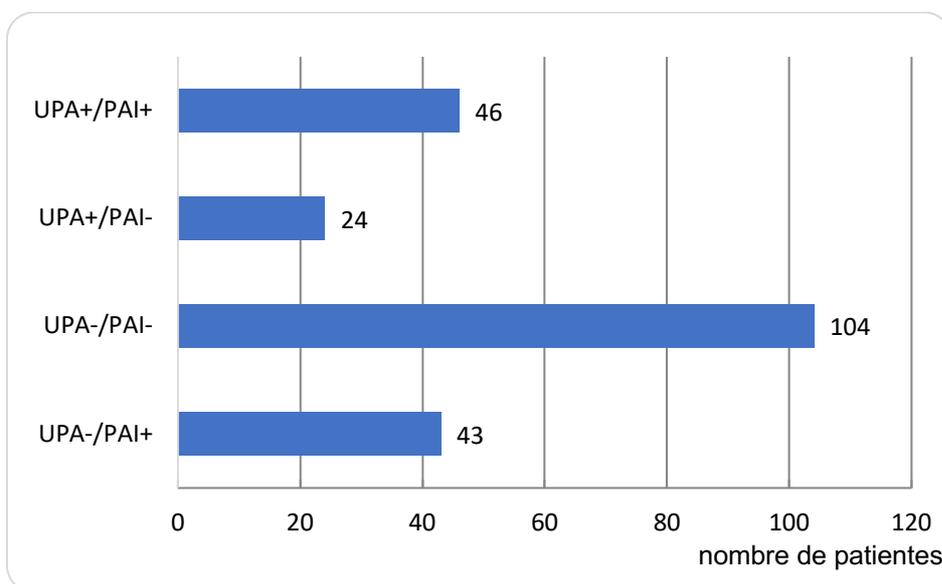


Figure 113 : Répartition selon uPA/PAI-1.

Parmi les patientes ayant bénéficié du test génomique PAM 50, le score de risque de récurrence à 10 ans (ROR) était intermédiaire dans la majorité des cas, soit 51% (27 patientes). Quant au risque faible et élevé, ils étaient à 25% dans les 2 cas respectivement (Figure 14).

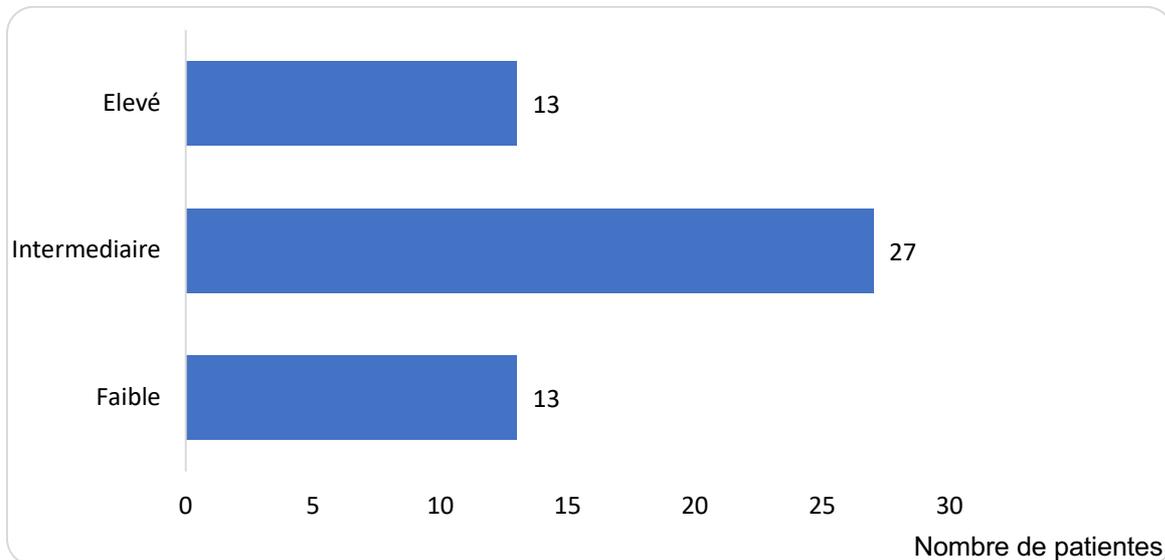


Figure 114 : Distribution des patientes suivant les scores de récurrence de PAM 50.

III.4. Caractéristiques clinico-pathologiques selon uPA/PAI-1

La taille tumorale était majoritairement T1 (59,3%) et T2 (36%) chez les uPA/PAI-1 bas et chez les uPA/PAI-1 haut (T1 66% et T2 29,1%), avec plus de T3 et T4 chez les uPA/PAI-1 haut (4% et 1% respectivement).

Il n'y avait pas plus de N0i+ et de N1mi chez les uPA/PAI-1 haut.

Le grade SBR III était retrouvé chez un peu plus de patientes avec un uPA/PAI-1 haut (17,1%) que celles avec un uPA/PAI-1 bas (10%).

Ki67 et uPA/PAI-1 étaient concordants dans 117 cas. Soixante-treize patientes avaient un Ki67 bas et un uPA/PAI-1 bas, 44 avaient un Ki67 haut et un uPA/PAI-1 haut. Quarante-sept avaient un Ki67 et un uPA/PAI-1 discordants. Soixante-huit avaient un Ki67 bas et un uPA/PAI-1 haut, 29 avaient un Ki67 haut et un uPA/PAI-1 bas.

Les tumeurs triples négatives étaient un peu plus présentes dans le sous-groupe uPA/PAI-1 élevé (7,2% versus 3% chez les bas). (Tableau 8).

Chez les UPA PAI faible, 16 patientes ont quand même eu de la chimiothérapie. Les raisons étaient la présence d'un grade SBR III, une taille tumorale T3 ou T4, la présence de limites non saines, un score Ki67 élevé > 20%, et un profil non Luminal (triple négatif ou Her2+++). Concernant le type de chimiothérapie utilisé, il y avait plus de patientes ayant reçu le protocole TC (11,8%) dans le sous-groupe uPA/PAI-1 haut que dans le sous-groupe bas.

Chez les UPA PAI élevée, 36 patientes n'ont pas eu de chimiothérapie (32,1%). Les raisons pour lesquelles ces patientes n'ont pas eu de chimiothérapie adjuvante ont été l'absence de facteurs de mauvais pronostic comme un grade SBR faible à 1, un Ki67 bas (<20%), une faible taille tumorale (T1).

Tableau 8 : Caractéristiques clinico-pathologiques et traitements reçus dans le groupe uPA/PAI-1.

	uPA/PAI-1 (N=216)	Sous-groupe Upa/PAI-1 bas (N=104)	Sous-groupe Upa/PAI-1 haut (N=112)
Age au diagnostic (ans) (médiane)	63 (30 – 85)	61 (30 – 85)	65 (35 – 85)
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)
Comorbidités	N = 216	N = 104	N = 112
Oui	168 (77,8)	78 (75)	90 (80)
Non	48 (22,2)	26 (25)	23 (20)
Ménopause	N = 214	N = 102	N = 112
Oui	164 (76,6)	76 (74,5)	88 (78,6)
Non	50 (23,4)	26 (25,5)	24 (21,4)
Taille tumorale	N = 194	N = 91	N = 103
T1	122 (62,9)	54 (59,3)	68 (66)
T2	66 (34)	36 (39,6)	30 (29,1)
T3	5 (2,6)	1 (1,1)	4 (3,9)
T4	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)
Envahissement ganglionnaire (N)	N = 216	N = 103	N = 112
N0	189 (87,5)	88 (85,4)	101 (89,4)
N0i+	18 (8,3)	10 (9,7)	8 (7,1)
N1mi	9 (4,2)	5 (4,8)	3 (3,5)
Type histologique	N = 216	N = 104	N = 112
CCI	97 (45)	66 (63,5)	82 (73,2)
CLI	34 (15,7)	25 (24)	16 (14,3)
CCI + CLI	9 (4,2)	4 (3,8)	6 (5,3)
Autres	76 (35,1)	9 (8,7)	8 (7,2)

Grade SBR	N = 211	N = 100	N = 111
I	49 (23,2)	26 (26)	23 (20,7)
II	133 (63)	64 (64)	69 (62,2)
III	29 (13,8)	10 (10)	19 (17,1)
Récepteurs hormonaux	N = 215	N = 103	N = 112
Positif	203 (94,4)	100 (97,1)	103 (92)
Négatif	12 (5,6)	3 (2,9)	9 (8)
Statut Her2	N = 213	N = 101	N = 112
Positif	9 (4,2)	3 (3)	6 (5,4)
Négatif	204 (95,8)	98 (97)	106 (94,6)
Ki67	N = 215	N = 102	N = 112
Bas	73 (34)	73 (71,6)	68 (60,7)
Haut	142 (66)	29 (28,4)	44 (39,3)
Emboles vasculaires	N = 215	N = 103	N = 112
Oui	17 (8)	7 (6,8)	10 (8,9)
Non	198 (92)	96 (93,2)	102 (91,1)
Classification	N = 213	N = 100	N = 112
Luminal A	125 (58,7)	61 (61)	63 (56,2)
Luminal B Her2 neg	71 (33,3)	34 (34)	37 (33,1)
Luminal B Her2 pos	5 (2,3)	2 (2)	3 (2,7)
Her2 pos	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,9)
Triple neg	11 (5,2)	3 (3)	8 (7,2)
Type de chirurgie	N = 216	N = 104	N = 112
Tumorectomie	182 (84,3)	88 (84,6)	94 (84)
Mastectomie	34 (15,7)	16 (15,4)	18 (16)
Chimiothérapie	N = 216	N = 104	N = 112
Oui	92 (42,6)	16 (15,4)	76 (67,9)
Non	124 (57,4)	88 (84,6)	36 (32,1)
Type de chimiothérapie	N = 91	N = 15	N = 76
FEC	52 (57,1)	7 (46,7)	45 (59,2)
FEC + TXT	28 (30,8)	7 (46,6)	21 (27,6)
TAXOL	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,3)
TC	10 (11)	1 (6,7)	9 (11,8)
Radiothérapie	N = 214	N = 104	N = 111
Oui	194 (90,6)	89 (85,6)	96 (86,5)
Non	20 (9,4)	15 (14,4)	15 (13,5)
Hormonothérapie	N = 215	N = 104	N = 111
Oui	199 (92,5)	98 (94,2)	101 (91)
Non	16 (7,5)	6 (5,8)	10 (9)
Herceptin	N = 215	N = 103	N = 112
Oui	8 (3,7)	3 (2,9)	5 (4,5)
Non	207 (96,3)	100 (97,1)	107 (95,5)

III.5. Caractéristiques clinico-pathologiques selon PAM50 :

La taille tumorale était majoritairement T1 et T2 dans les trois sous-groupes de risque de PAM 50.

Comme pour le groupe des uPA/PAI-1, le grade SBR était essentiellement de type II pour les 3 sous-groupes de PAM 50. On comptait un patient grade III chez les PAM 50 élevés.

Les récepteurs hormonaux étaient tous positifs chez les 3 sous-groupes.

Le score du Ki67 était haut (> à 20%) chez la plupart des patientes du sous-groupe PAM 50 élevé (84,6%) et des intermédiaires (66,7%). En revanche, il était bas dans la majorité des PAM 50 faibles (69,2%). Vingt patientes avaient un Ki67 concordant avec les valeurs de PAM 50 et seulement 6 patientes avaient une discordance entre les deux.

La majorité des patientes étaient de sous-type Luminal B Her2 négatif (92,3%) chez les PAM 50 élevés, mais étaient exclusivement Luminal A chez les PAM 50 faibles (100%). Les intermédiaires étaient partagés entre Luminal A (59%) et Luminal B Her2 neg (41%).

La majorité des patientes PAM élevés ont reçu de la chimiothérapie (92,3%) alors que chez les intermédiaires, seulement 36% en ont eu, et une patiente seulement chez les faibles risques (voir paragraphe I.7.) (Tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques clinico-pathologiques et traitements reçus dans le groupe PAM 50.

	PAM 50 (N=53)	Sous-groupe PAM50 faible (N=13)	Sous-groupe PAM50 intermédiaire (N=27)	Sous-groupe PAM50 élevé (N=13)
Age au diagnostic (ans)	64 (30 – 86)	67 (42 – 82)	60 (38 – 80)	66 (30 – 79)
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)
Comorbidités	N = 53	N = 13	N = 27	N = 13
Oui	44 (83)	11 (84,6)	24 (88,9)	9 (69,2)
Non	9 (17)	2 (15,4)	3 (11,1)	4 (30,8)
Ménopause	N = 52	N = 13	N = 26	N = 13
Oui	41 (78,8)	11 (84,6)	20 (76,9)	10 (76,9)
Non	11 (21,2)	2 (15,4)	6 (23,1)	3 (23,1)

Taille tumorale	N = 45	N = 13	N = 20	N = 12
T1	21 (46,7)	5 (38,5)	11 (55)	5 (41,7)
T2	23 (51,1)	8 (61,5)	8 (40)	7 (58,3)
T3	1 (2,2)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
T4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Envahissement ganglionnaire (N)	N = 50	N = 13	N = 25	N = 12
N0	42 (84)	12 (92,3)	19 (76)	11 (91,7)
N0i+	4 (8)	1 (7,7)	3 (12)	1 (8,3)
N1mi	4 (8)	0 (0)	3 (12)	0 (0)
Type histologique	N = 53	N = 13	N = 27	N = 13
CCI	27 (51)	9 (69,2)	20 (74)	8 (61,5)
CLI	8 (15,1)	3 (23,1)	5 (18,5)	1 (7,7)
CCI + CLI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autres	18 (33,9)	1 (7,7)	2 (7,5)	4 (30,8)
Grade SBR	N = 51	N = 12	N = 26	N = 13
I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
II	50 (98)	12 (100)	26 (100)	12 (92,3)
III	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)
Récepteurs hormonaux	N = 53	N = 13	N = 27	N = 13
Positif	53 (100)	13 (100)	27 (100)	13 (100)
Négatif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Statut Her2	N = 52	N = 13	N = 27	N = 12
Positif	0 (0)	13 (100)	27 (100)	12 (100)
Négatif	52 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ki67	N = 53	N = 13	N = 27	N = 13
Bas	20 (38)	9 (69,2)	9 (33,3)	2 (15,4)
Haut	33 (62)	4 (30,8)	18 (66,7)	11 (84,6)
Emboles vasculaires	N = 52	N = 13	N = 27	N = 12
Oui	5 (9,6)	1 (7,7)	3 (11,1)	1 (8,3)
Non	47 (90,4)	12 (92,3)	24 (88,9)	11 (91,7)
Classification	N = 53	N = 13	N = 27	N = 13
Luminal A	30 (56,6)	13 (100)	16 (59,2)	1 (7,7)
Luminal B Her2 neg	23 (43,4)	0 (0)	11 (40,8)	12 (92,3)
Luminal B Her2 pos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Her2 pos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Triple neg	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Type de chirurgie	N = 53	N = 13	N = 27	N = 13
Tumorectomie	44 (83)	11 (84,6)	22 (81,5)	11 (84,6)
Mastectomie	9 (17)	2 (15,4)	5 (18,5)	2 (15,4)
Chimiothérapie	N = 51	N = 13	N = 25	N = 13
Oui	22 (43,2)	1 (7,7)	9 (36)	12 (92,3)
Non	29 (56,8)	12 (92,3)	16 (64)	1 (7,7)
Type de chimiothérapie	N = 19	N = 1	N = 8	N = 10

FEC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FEC + TXT	13 (68,4)	0 (0)	5 (62,5)	8 (80)
TAXOL	2 (10,5)	1 (100)	1 (12,5)	0 (0)
TC	4 (21,1)	0 (0)	2 (25)	2 (20)
Radiothérapie	N = 52	N = 13	N = 26	N = 13
Oui	50 (96,2)	13 (100)	25 (96,2)	12 (92,3)
Non	2 (3,8)	0 (0)	1 (3,8)	1 (7,7)
Hormonothérapie	N = 51	N = 13	N = 25	N = 13
Oui	51 (100)	13 (100)	25 (100)	13 (100)
Non	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herceptin	N = 52	N = 13	N = 26	N = 12
Oui	1 (2)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Non	50 (98)	12 (92,3)	26 (100)	12 (100)

Chez les PAM 50 à ROR faible : Une patiente parmi les 13 du sous-groupe à faible risque a bénéficié d'une chimiothérapie du fait de l'expression d'Her2 +++ sur la biopsie mais pas sur la pièce opératoire (décision de RCP). Cette patiente a reçu l'association TAXOL et HERCEPTIN.

Chez les PAM 50 à ROR intermédiaire : Neuf patientes (36%) parmi le sous-groupe à risque intermédiaire ont eu de la chimiothérapie. Les raisons étaient la classification Luminale B avec un score Ki67 haut (N = 7), la multifocalité (N = 5), la présence chez deux d'entre elles d'un uPA/PAI-1 Haut en plus de PAM 50.

Chez les PAM 50 à ROR élevé : Une seule patiente n'a pas eu de chimiothérapie devant une pathologie chronique invalidante pour qui une chimiothérapie aurait été délétère.

III.6. Modification d'indication de chimiothérapie grâce à uPA/PAI-1 ou PAM50

En cas d'analyse d'uPA/PAI-1 :

Pour 81 patientes, la chimiothérapie était indiquée selon les critères classiques de St-Gallen. Parmi ces 81 patientes, l'uPA/PAI-1 était haut dans 50 cas et bas pour 31 cas.

Selon le résultat de l'uPA/PAI-1 bas, la chimiothérapie a été évitée dans 19 cas malgré l'indication sur les critères classiques (modification d'indication de chimiothérapie de 23,5%). Cependant, dans 12 cas avec uPA/PAI-1 bas, la RCP a maintenu la décision initiale de chimiothérapie (présence de Grade SBR III, Taille T2/T3, Ki67 haut > 20%).

Dans 135 cas, il n'y a pas eu d'indication de chimiothérapie selon les critères classiques. Parmi ceux-ci, 71 avaient un uPA/PAI-1 bas mais 63 avaient un uPA/PAI-1 haut. Dans le groupe à haut risque, 35 ont eu de la chimiothérapie malgré l'absence d'indication selon les critères classiques (modification d'indication de chimiothérapie de 26%). Pour 28 patientes, la chimiothérapie n'a pas été administrée malgré un uPA/PAI-1 haut (décision en RCP devant Grade I, âge).

La relation entre les critères classiques et les critères uPA/PAI-1 est significative ($p = 0.0363$) (Tableau 10).

Tableau 10 : Indication de CT selon les critères de St Gallen versus indication de CT selon Upa-PAI1 (N=216) et chimiothérapie effective (en rouge).

		Critères uPA-PAI1		P-value
		Pas d'indication de chimio (N=102)	Indication de chimio (N=113)	
Critères St Gallen	Pas d'indication de chimio (N=135)	71 (2)	63 (35)	0.0363
	Indication de chimio (N=81)	31 (12)	50 (43)	

En cas d'analyse de PAM50

Pour 35 patientes, la chimiothérapie était indiquée selon les critères classiques. Parmi les 35 patientes, PAM 50 était élevé dans 11 cas et faible dans 4 cas.

Selon le résultat du PAM 50 faible, la chimiothérapie a été évitée dans 3 cas (modification d'indication de chimiothérapie de 8,6%). Cependant, dans 1 cas seulement de PAM 50 faible, la RCP a maintenu la décision initiale de chimiothérapie (HER2 + sur la biopsie).

Dans 18 cas, il n'y a pas eu d'indication de chimiothérapie selon les critères classiques. Parmi ceux-ci, 9 avaient un PAM 50 faible et 2 avaient un PAM 50 élevé. Dans le groupe à haut risque, toutes les patientes ont eu de la chimiothérapie malgré l'absence d'indication selon les critères classiques (modification d'indication de chimiothérapie de 11%).

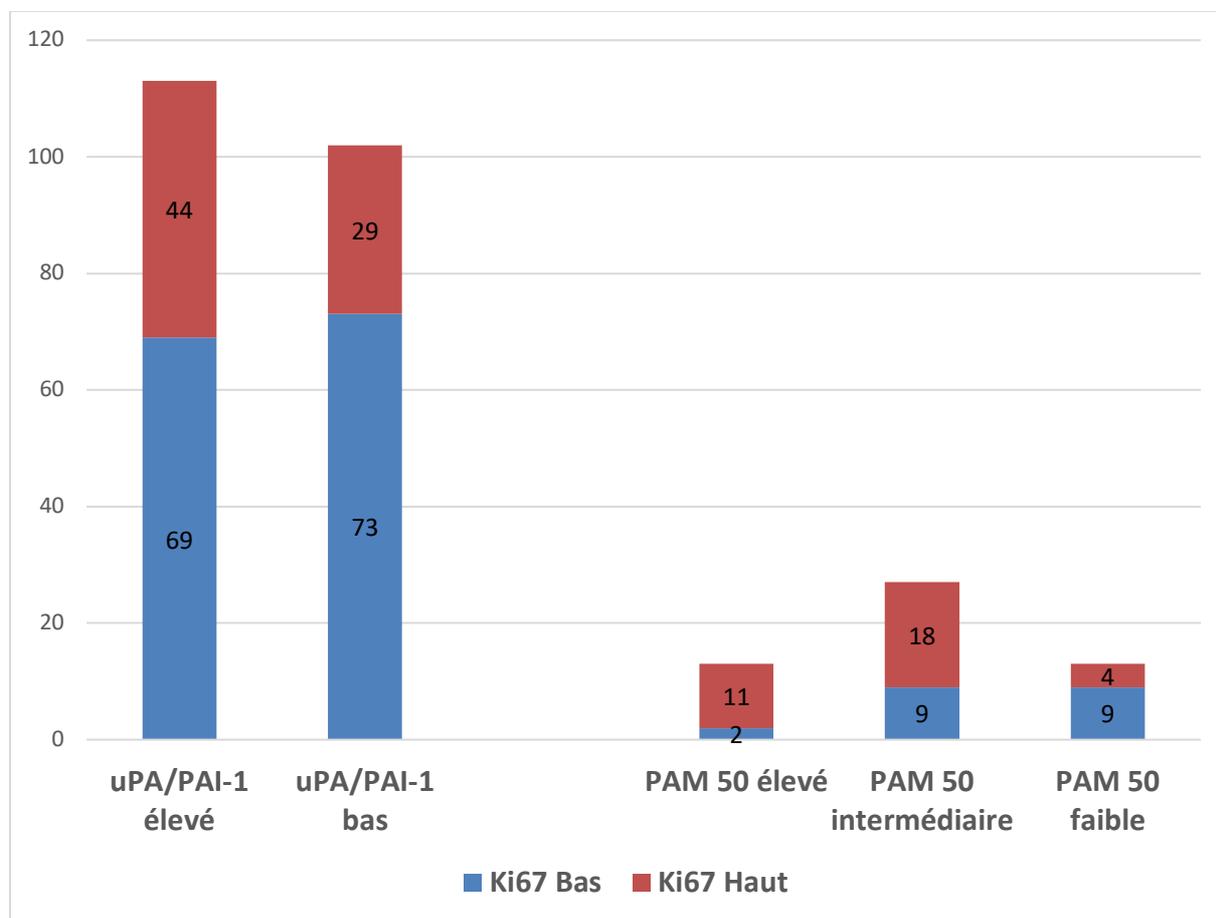
La relation entre les critères classiques et les critères PAM 50 est forte ($p = 0.0028$) (Tableau 11).

Tableau 11 : : Indication de CT selon les critères de St Gallen versus indication de CT selon PAM 50 (N=53) et chimiothérapie effective (en rouge).

		Critères PAM (N=51)		P-value
		Pas d'indication de chimio (N=27)	Indication de chimio (N=24)	
Critères St Gallen (N=53)	Pas d'indication de chimio (N=18)	15 (0)	3 (3)	0.0028
	Indication de chimio (N=35)	12 (1)	21 (17)	

III.7. Indice Ki67 en fonction d'uPA/PAI-1 et de PAM 50

Figure 15 : Indice Ki67 en fonction d'uPA/PAI-1 et de PAM 50.



Chez les patientes ayant eu un dosage d'uPA et/ou PAI-1 élevé, 69 patientes avaient un Ki67 bas (61%), versus 44 avec un Ki67 haut (39%) ($p = 0,1043$).

En revanche, chez les patientes ayant eu un test PAM 50, un Ki67 haut était surtout retrouvé chez les scores de risque élevés (11 patientes, 33,3%) et intermédiaires (18 patientes, 54,5%) ($p = 0,0144$) (Figure 15).

III.8. Suivi et caractéristiques des patientes ayant rechuté

Le délai de suivi moyen des patientes de la population à l'étude était de 73,7 mois, avec un délai médian de suivi de 86,2 mois (1,7 – 230,6).

Le délai de suivi moyen des patientes du groupe PAM 50 (N=53) était de 22,5 mois, avec un délai médian de 22,4 mois (2,3 – 38,8) alors que celui des patientes ayant eu le dosage

d'uPA/PAI-1 (n=217) était de 85,3 mois en moyenne, avec un délai médian de suivi de 96,4 mois (1,7 - 230,6).

Le délai moyen des rechutes était de 66 mois, avec une médiane à 77 mois (7-124).

Sur les 266 patientes de l'étude, seulement 11 ont présenté une rechute (4%).

La majorité de ces 11 patientes avaient un uPA et un PAI-1 élevé (7 patientes, 70%). Mais quatre patientes ont rechuté malgré un uPA et un PAI-1 bas (tableau 6).

Chez les 11 patientes ayant rechuté, 6 étaient ménopausées (54,5%), 5 (45,5%) avaient une tumeur T1, 5 (45,5%) une tumeur T2 et seulement 1 avait une tumeur T3 (9,1%) au diagnostic initial. Elles avaient un grade SBR à 2 (8 patientes, 72,7%) avec majoritairement une tumeur Luminal A (6 patientes, 54,5%) puis Luminal B (5 patientes, 45,5%).

Les caractéristiques des patientes ayant rechuté sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes ayant rechuté.

Récidives (N =11)	
Age au diagnostic (ans) 56 (médiane) 38-75 (min-max)	
	Nombre (%)
Comorbidités	N = 11
Oui	7 (63,6)
Non	4 (36,4)
Ménopause	N = 11
Oui	6 (54,5)
Non	5 (45,5)
Taille tumorale (en cm) n=10	N = 11
T1	5 (45,5)
T2	5 (45,5)
T3	1 (9,1)
T4	0 (0)
Envahissement ganglionnaire (N)	N = 11
N0	10 (90,9)
N0i+	1 (9,1)
N1mi	0 (0)
Type histologique	N = 11
CCI	4 (36,4)
CLI	3 (27,3)
CIC	1 (9,1)
CCI + CIC	3 (27,3)

Grade SBR	N = 11
I	2 (18,2)
II	8 (72,7)
III	1 (9,1)
Récepteur hormonaux	N = 11
Positif	11 (100)
Négatif	0 (0)
Statut Her2	N = 11
Positif	0 (0)
Négatif	11 (100)
Ki67	N = 11
Bas	6 (54,5)
Haut	5 (45,5)
Emboles vasculaires	N = 11
Oui	1 (9,1)
Non	10 (90,9)
Classification intrinsèque	N = 11
Luminal A	6 (54,5)
Luminal B HER2 négatif	5 (45,5)
HER2 positif	0 (0)
Triple négatif	0 (0)
Résultat uPA/PAI-1	N = 11
Bas	4 (36,4)
Haut	7 (63,6)
Type de Chirurgie n = 11	N = 11
Mastectomie	5 (45,5)
Tumorectomie	6 (54,5)
Type de Chimiothérapie n=11	N = 6
FEC	5 (83,3)
TAX + FEC	1 (16,7)
Radiothérapie n=11	N = 11
Oui	7 (63,6)
Non	4 (36,4)
Hormonothérapie n=11	N = 11
Oui	11 (100)
Non	0 (0)

Parmi les patientes ayant récidivé, 54,5% (N=6) avaient eu de la chimiothérapie et étaient uPA/PAI-1 haut. Parmi les 5 patientes qui n'avaient pas eu de chimiothérapie, 4 étaient uPA bas / PAI-1 bas. (Tableau 12).

Parmi ces 4 patientes, aucune n'avait reçu de chimiothérapie (pas d'indication retenue initialement).

Sept patientes avaient une indication théorique de chimiothérapie (uPA/PAI-1 haut) et ont récidivé, et parmi celles-ci, 6 ont reçu une chimiothérapie adjuvante et une n'en pas reçu pour cause de grade SBR I.

Les protocoles de chimiothérapie administrés étaient FEC pour 83,3% des patientes (N=5) et l'association FEC et TAXOTERE pour une patiente.

Parmi les patientes qui ont récidivé, Il n'y avait aucune patiente ayant eu un test PAM 50.

III.9. Données de Survie sans récidive.

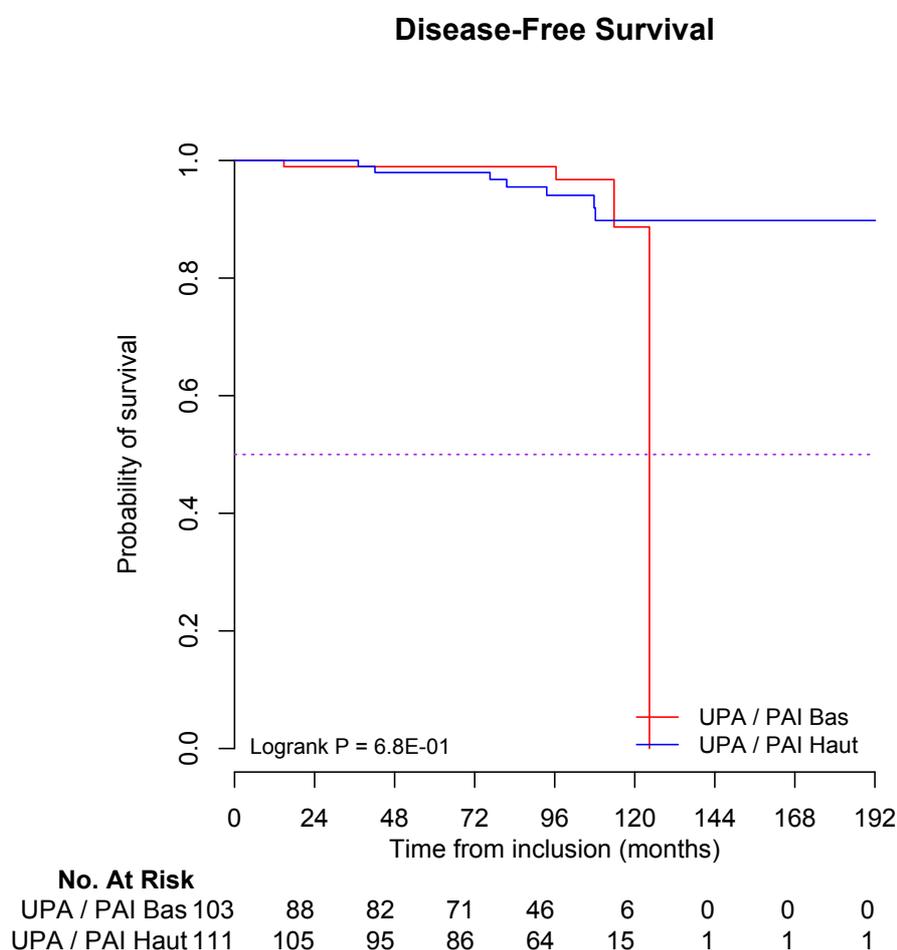


Figure 16 : Survie sans récidive.

Le groupe de patientes PAM 50 n'ayant pas présenté de récidive, les analyses de survie sans récidive ne comprennent que le groupe uPA/PAI-1.

Les seules patientes qui ont récidivé avaient soit un uPA et PAI-1 élevé, soit un uPA et PAI-1 faible.

Sur la figure 16, les patientes ayant un uPA et PAI-1 élevé avaient une moins bonne survie sans récurrence que les autres durant les 120 premiers mois puis, à partir de là se produit une baisse soudaine de la survie sans récurrence du groupe uPA/PAI-1 bas due à la récurrence de l'ensemble des 4 patientes de ce groupe.

III.10. Données de Survie Globale (SG)

Il y avait un total de 16 décès dans la population générale. Parmi les patientes qui ont récidivé, on dénombre 4 décès (36%).

La majorité des décès (93,8% 15 décès sur les 16 totaux) concernait les patientes du groupe uPA/PAI-1.

Les patientes décédées avaient pour la plupart un dosage d'uPA/PAI-1 bas (Figure 17).

La seule patiente décédée dans le groupe PAM 50 avait un score ROR élevé mais est décédée d'une autre pathologie chronique, non en lien avec son cancer.

Overall Survival

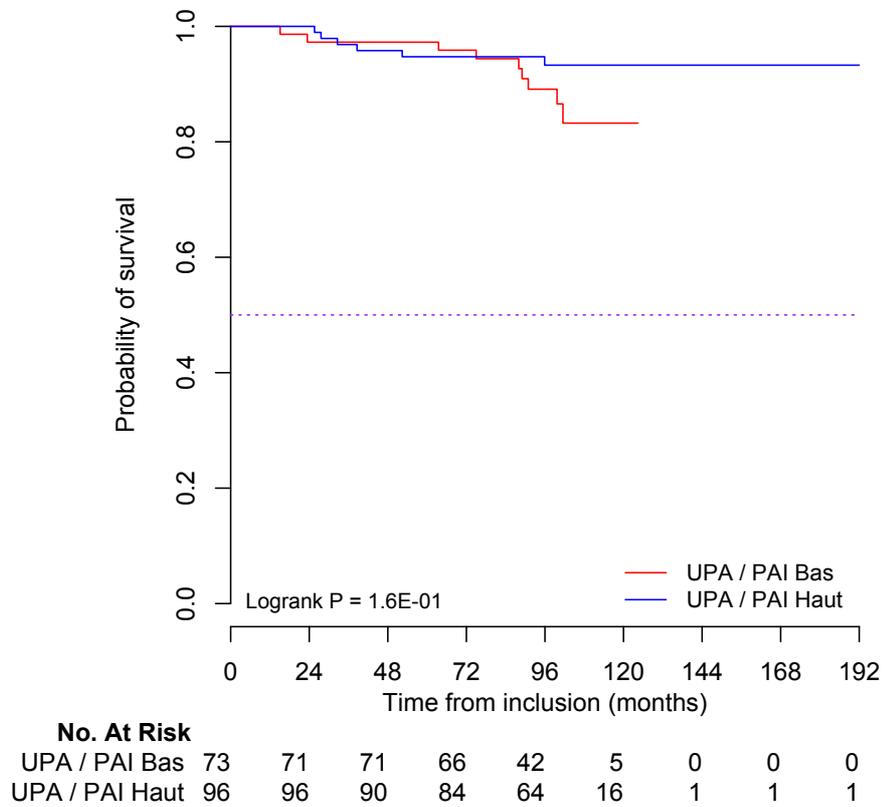


Figure 17 : Survie globale des patientes uPA/PAI-1.

Comme pour la survie sans récurrence, les données de Survie Globale ne comprennent que le groupe uPA/PAI-1 (un seul évènement (décès) dans le groupe PAM 50).

On remarque que jusqu'à environ 96 mois de suivi, la survie globale était plus faible dans le groupe de patientes uPA/PAI-1 haut, puis à partir de 96 mois on observe une baisse plus importante de la survie globale dans le groupe uPA/PAI-1 bas.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ($p > 0,05$).

La médiane de survie globale n'est pas atteinte en raison du faible nombre d'évènements.

IV. Discussion

Dans cette étude rétrospective comportant 266 patientes, il a été analysé 216 patientes avec un dosage d'uPA/PAI-1 et 53 patientes avec la signature génomique PAM 50. Trois patientes ont eu les deux dosages, uPA/PAI-1 + PAM 50.

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact d'uPA/PAI-1 et de PAM 50 dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant localisé, notamment dans les décisions de chimiothérapie, en recherchant l'existence d'un apport comparable entre les deux dosages dans des groupes homogènes de patientes (indication identique de prescription des tests) avec en postulat qu'une association des deux permettrait de mieux définir un sous-groupe de patientes qui pourrait bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante.

Caractéristiques des patientes

Dans notre étude, nous avons des populations relativement identiques entre les deux groupes UPAPAI-1 et PAM50 ce qui nous permet de comparer les indications de chimiothérapie entre les groupes. Cependant il faut noter que les patientes dans le groupe UPA/PAI-1 avaient plus de tumeurs de grade III.

Cette différence de 28 malades pourrait s'expliquer par l'émergence de PAM50. En effet, la réalisation de PAM50 n'est pas possible en cas de tumeur de grade III et il est possible qu'en cas de doute sur le bien-fondé d'une chimiothérapie, il nous ait incité à proposer un test uPA/PAI-1 à la place.

	Patientes (N)	uPA/PAI bas	uPA/PAI haut	Haut risque selon St-Gallen	Bas risque selon St-Gallen
Venat-Bouvet et al. (2014)	163	64 (39,7%)	99 (60,3%)	44,2% Haut risque selon St-Gallen : 48 (66,7%) uPA/PAI haut 24 (33,3%) uPA/PAI bas	55,8% bas risque selon St-Gallen : 51 (56%) uPA/PAI haut 40 (44%) uPA/PAI bas

Deluche et al. (2017)	347	135 (39%)	212 (61%)	26,8% Haut risque selon St-Gallen : 56 (60,2%) uPA/PAI haut 37 (39,8%) uPA/PAI bas	38,6% bas risque selon St-Gallen : 87 (65%) uPA PAI haut 47 (35%) uPA PAI bas
Thèse	216 (uPA/PAI-1)	104 (48%)	112 (52%)	37,5% Haut risque selon St-Gallen : 49 (60,5%) uPA/PAI haut 33 (40,7%) uPA/PAI bas	62,5% bas risque selon St-Gallen : 64 (47,4%) uPA/PAI haut 71 (52,6%) uPA/PAI bas

Le taux de répartition d'uPA/PAI-1 bas et haut était proche de celle de l'étude Chemo N0 [8], qui recensait 43,3% d'uPA/PAI-1 bas, contre 48% dans notre étude, et presque 40% dans l'étude de Venat et al. [68] et de Deluche et al. [69].

La répartition des patientes à haut risque selon St-Gallen est assez concordante entre l'étude de Deluche et al., celle de Venat-Bouvet et al. et notre travail. En revanche, dans le groupe à bas risque selon St-Gallen, nous avons une majorité de patientes à bas risque contrairement aux études de Deluche et al. et Venat et al.

Rôle de UPA/PAI-1 et PAM 50 sur les indications de chimiothérapie

Les tests uPA/PAI-1 et PAM 50 ont des hauts niveaux de preuve pour la prédiction du pronostic [64, 70]. Il est donc primordial de classer correctement les patientes qui tireraient bénéfice d'une chimiothérapie.

Nous avons mis en évidence dans notre étude que le taux de chimiothérapie adjuvante était similaire dans les deux groupes de patientes (42,6% chez les uPA/PAI-1, 43,2% chez les PAM 50).

Globalement, les indications de chimiothérapie ont été respectées en fonction des critères de PAM 50 et uPA/PAI-1. Concernant les sous-groupes de patientes à faible risque, on remarque que le taux de chimiothérapie chez les uPA/PAI-1 bas était de 15,4%, contre 7,7% chez les

PAM50 à faible risque alors que dans le sous-groupe des uPA/PAI-1 haut, le taux de chimiothérapie était de 68% contre 92,3% chez les PAM50 à risque élevé de récurrence.

On relève donc un taux de chimiothérapie avec une concordance plus élevée dans les sous-groupes de patientes ayant bénéficié du test PAM 50 que chez les patientes de l'autre groupe (uPA/PAI-1).

Il reste cependant difficile de comparer les pourcentages en raison du faible effectif dans le groupe PAM50.

Dans le sous-groupe de patientes uPA/PAI-1 avec une indication de chimiothérapie selon les critères de St-Gallen [19, 71], on note une modification d'indication de chimiothérapie dans 23,5% des cas contre 8,6% chez les PAM 50 (chimiothérapie indiquée mais finalement non reçue) en comparaison avec les critères classiques.

A l'inverse, chez les patientes uPA/PAI-1 sans indication de chimiothérapie selon les critères classiques, une modification est survenue dans 26% des cas (chimiothérapie finalement administrée) alors que chez les PAM 50, cette modification concernait seulement 11% des cas.

Cette modification de décision de chimiothérapie plus importante dans le groupe uPA/PAI-1 est due au fait que la décision finale de traitement prise en RCP dans le groupe de patientes uPA/PAI-1 n'a pas tenu compte que de la valeur d'uPA et/ou PAI1 mais également des facteurs pronostiques habituels : grade SBR, score Ki67, Taille tumorale, âge. Une des explications est la présence de deux paramètres pour définir le risque (uPA et PAI-1). Ainsi, en cas de dissociation dans UPA et PAI-1, les critères classiques ont pu jouer un rôle plus prédominant.

Nous retrouvons des raisons similaires de ces discordances entre critères classiques et uPA/PAI-1 avec l'étude de Venat-Bouvet et al. [68].

Un autre point est le gain en diminution d'indication de chimiothérapie par rapport aux seuls critères de St-Gallen. Dans l'étude de Venat-Bouvet et al. de 2014 [68], L'indication d'une chimiothérapie adjuvante décidée en RCP sur l'uPA/PAI-1 était faible, n'entraînant pas de diminution significative de chimiothérapie.

Dans notre étude, ce gain en diminution d'indication de chimiothérapie est plus important pour le groupe PAM 50.

En effet, la décision finale en RCP s'est surtout basée sur la valeur de PAM 50 pour décider d'une chimiothérapie adjuvante que sur les critères classiques (3 patientes sur 4 du groupe à faible risque, 19 patientes sur 33 chez les uPA/PAI-1 bas).

Mais ces résultats sont une fois de plus à contraster avec le faible effectif de la population de PAM 50.

En revanche, pour les risques intermédiaires selon PAM 50, il est plus difficile de tirer des conclusions. Trente-quatre pourcent des PAM intermédiaires ont eu une modification d'indication de chimiothérapie par rapport aux critères classiques (désescalade de traitement), et seulement 1 patient sur 7 a eu une indication de chimiothérapie en l'absence d'indication selon les critères classiques.

Dans notre étude, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante sur l'UPA/PAI-1 à haut risque était plus suivie (21% de patientes en moins ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante selon uPA/PAI-1) par rapport aux indications théoriques selon les critères de St Gallen.

Chez les UPA/PAI-1 bas, on note une diminution de 52% de la chimiothérapie adjuvante par rapport aux critères de St Gallen.

Concernant le PAM 50, on note que l'indication selon le test a été bien suivie et que celle-ci a permis d'entraîner une diminution significative de la chimiothérapie par rapport aux critères classiques selon St Gallen (diminution de 2% chez les patientes PAM 50 à haut risque et 8% chez celles à risque faible ayant une indication de chimiothérapie et 50% chez les patientes sans indication de chimiothérapie à risque faible).

Dans l'étude de Ohnstad et al. [55], en utilisant les critères du PREDICT tool (<http://www.predict.nhs.uk/>), 50% de leur population avait une indication de chimiothérapie dont 33% des patientes avec un ROR faible.

Dans notre étude, en utilisant les critères classiques selon St-Gallen, 66% avaient une indication de chimiothérapie chez les PAM 50 et 11% dans la population à ROR faible. Néanmoins, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur la pertinence du PREDICT Tool ou

des critères de St-Gallen dans notre cas devant le faible effectif de notre population de PAM 50.

Le taux de chimiothérapie adjuvante était donc similaire dans les deux groupes de patientes mais en ne prenant en compte que les tests uPA/PAI-1 et PAM50, on remarque que le taux de chimiothérapie est mieux respecté dans les sous-groupes faible/élevé du test PAM 50 que dans les sous-groupes uPA/PAI-1 bas/haut.

En prenant en considération les critères classiques, on remarque là encore que PAM 50 entraîne moins de modification de décision de chimiothérapie qu'uPA/PAI-1. Dans une étude de Gnant et al. [6], le risque de métastase à 10 ans était $< 3,5\%$ dans le groupe ROR à faible risque.

Nos résultats sont donc intéressants car si le test PAM 50 permet de mieux classer les patientes, cela aura comme effet de diminuer les indications inutiles de chimiothérapie qui n'apporteraient pas de bénéfice et qui engendreraient un coût non négligeable.

Corrélation entre UPA-PAI-1/PAM50 et les autres critères clinico-biologiques et/ou signatures

Ki67

Dans le groupe de patientes uPA/PAI-1, Ki67 et uPA/PAI-1 étaient concordants dans 117 cas et discordants dans 97 cas. Ces chiffres sont concordants avec ceux de l'étude de Deluche et al. [69].

Il y avait également une corrélation positive entre le score Ki67 et PAM 50. En effet, 20 patientes avaient un Ki67 concordant avec les valeurs de PAM 50 et seulement 6 patientes avaient une discordance entre les deux.

Dans une étude de 2017 [72], il a été montré qu'un Ki67 bas était principalement retrouvé chez les patientes avec un ROR faible (70,9%) et de Luminal A (65,6%). Ces données sont concordantes avec notre population de patientes : il y avait 69,2% de patientes avec un score Ki67 bas. En revanche, le cut-off du Ki67 bas était à 14% dans leur étude, différent du notre ($<20\%$).

Nos données sont encore une fois à contraster avec le faible effectif de patientes ayant eu PAM 50. Dans l'étude de Duffy et al. [73], ils ont établi un cut-off pour le Ki67 bas $< 10\%$ et haut $> 25\%$ qui pourrait être utilisé pour la détermination du pronostic.

De même dans le groupe PAM 50, le Ki67 ressort comme marqueur corrélé à la gravité du score PAM50. Les autres marqueurs, à considérer avec réserve sont la taille tumorale et l'histologie.

En effet, les critères de réalisation de PAM50 modifient l'interprétation de cette donnée. Dans la littérature, il a été montré dans une étude de Ohnstad et al. en 2017 [55] que le ROR de PAM 50 surperformait à la fois Ki67 et le grade en termes de prédiction de survie sans récurrence et globale.

Dans le sous-groupe des patientes uPAPAI-1, il semble que seul le Ki67 différencie les tumeurs de bas risque et haut risque. Ces résultats sont concordants avec la littérature [68, 69]

En effet, il existe des liens avec l'indice Ki67 comme l'a montré une étude de Deluche et al. [68]. Le Ki67 était bas (< 20%) chez les patientes uPA/PAI-1 bas contrairement aux uPA/PAI-1 hauts (p=0.04).

Kolben et al. [74] a également montré un lien entre uPA/PAI-1 et les critères clinico-pathologiques avec entre autres Ki67. Cependant, le cut-off du Ki67 utilisé dans cette étude était de 10-15%.

Tests génomiques et certains paramètres clinico-pathologiques

Dans la littérature, il a été montré des corrélations entre tests génomiques et certains paramètres clinico-pathologiques :

	Nombre de patients	Comparaison tests génomiques et paramètres clinico-pathologiques	Objectif principal	Conclusion
Cotter et al. (2017)	300	Oncotype Dx et NPI	Corrélation entre Oncotype Dx et NPI	Corrélation avec Oncotype Dx et le NPI (59%), notamment pour les patientes à faible risque
Tan et al. (2018)	58	Oncotype Dx et taille tumorale, grade SBR, emboles, Ki67	Corrélation entre Oncotype Dx, taille tumorale, grade SBR, emboles et Ki67	Pas de corrélation statistiquement significative entre le RS et les marqueurs pronostics

Sestak et al. (2013)	940	PAM 50, IHC4 (RH, Her2, Ki67)	Corrélation score ROR avec IHC4	Valeur pronostique significative seulement pour le score ROR
Nielsen et al. (2010)	786	IHC4 (RH, Her2, Ki67) et PAM 50	Corrélation score ROR et IHC4	Valeur pronostique supérieure de PAM 50 (surtout pour RH et Ki67) que IHC4
Deluche et al. (2017)	347	uPA/PAI-1, critère de St Gallen et Ki67	Comparaison du risque de récurrence entre uPA/PAI-1, critères de St Gallen et Ki67	Discordance entre uPA/PAI-1, critères de St Gallen et Ki67 analysés conjointement

Dans une étude de Tan et al., cependant [75], il n'y avait pas de corrélation entre le RS d'Oncotype Dx et les marqueurs clinico-pathologiques.

Pour Sestak et al. [76], seul le score ROR de PAM 50 avait une valeur pronostique contrairement à l'IHC4. Cette supériorité du ROR avait déjà été retrouvée 3 ans auparavant dans l'étude de Nielsen et al. [77].

Dans la littérature, plusieurs études ont comparé les tests génomiques entre eux. Certaines ont étudié la capacité de deux ou plusieurs de ces tests à classer les patientes suivant le niveau de risque avec une analyse de concordance entre les tests.

Quelques études ont analysé la corrélation entre uPA/PAI-1 et d'autres signatures génomiques. Outre la corrélation entre uPA/PAI-1 et EndoPredict, uPA/PAI-1 a été comparé à la signature Oncotype Dx dans plusieurs études.

uPA/PAI-1 et les signatures moléculaires

Avec la signature Oncotype DX

L'essai allemand WSG plan B montre sur 2268 patientes qu'il existe une faible corrélation entre uPA/PAI-1 et le Recurrence score (RS) du test Oncotype Dx [78]. Völker de 2018 [79] a analysé la corrélation entre Ki67, niveau d'uPA/PAI-1 et résultats du test Oncotype Dx chez 25 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé RH+/HER2-. Le but étant d'analyser

si une combinaison de Ki67 et de uPA / PAI-1 fournissait des indications sur le résultat du test Oncotype Dx.

Il a été montré dans cette étude qu'une combinaison de Ki67 et de uPA/PAI-1 représentait le RS attendu : avec un Ki67 < 14%, le RS était en moyenne à risque faible. RS était intermédiaire si Ki67 était > 14%.

Des valeurs basses d'uPA et de PAI-1 ont montré un Ki67 bas de l'ordre de 8,5% alors que des valeurs hautes montraient des ki67 aux alentours de 13,9%. Lorsque Ki67 était > 14% et que uPA et/ou PAI-1 était augmenté, on notait un RS intermédiaire.

Ces différences étaient significatives par rapport au cas où Ki67 < 14% avec uPA/PAI-1 bas. La limite importante de cette étude était la faible puissance.

Avec la signature EndoPredict

La première étude sortie en 2017 montre une supériorité du score EPclin par rapport à uPA/PAI-1 en termes d'impact sur la décision thérapeutique [80]. Dans notre étude, PAM 50 ressortait supérieur par rapport à uPA/PAI-1 en termes d'impact décisionnel.

Dans une récente étude de 2018, la signature génomique Endopredict a été comparée à uPA/PAI-1 et l'association avec les paramètres clinico-pathologiques [81].

La comparaison avec uPA / PAI-1 montre qu'EPclin s'est avéré plus conservateur concernant la corrélation avec les paramètres clinico-pathologiques, montrant notamment un résultat attendu dans 63,9% des cas, en attribuant les patientes du groupe luminal A au groupe à faible risque et les patientes du groupe luminal B au groupe à haut risque, contrairement à uPA/PAI-1 qui montrait des résultats attendus dans seulement 36,1% des cas.

Les résultats d'uPA/PAI-1 et d'EPclin étaient concordants entre eux dans seulement 38,9% des cas et discordants dans 61,1% des cas. Parmi les cas discordants, 79,5% montraient un score EPclin bas et un uPA/PAI-1 haut.

EPclin était également le seul paramètre significativement associé à la recommandation de chimiothérapie adjuvante parmi le groupe de uPA/PAI-1, le grade, le statut N, le sous-type moléculaire et l'âge.

Dans notre étude, uPA/PAI-1 montrait des discordances avec l'attribution du groupe luminal A et le sous-groupe uPA/PAI-1 haut (résultats attendus dans seulement 33% des cas). En revanche, pour uPA/PAI-1 bas, le Luminal A était présent dans 61% des cas.

PAM 50 et les signatures génomiques

Plusieurs études ont comparé la corrélation entre PAM 50 et une ou plusieurs signatures génomiques.

Tableau 13 : Corrélation entre PAM 50 et autres signatures génomiques.

	Nombre de patients	Tests génomiques comparés	Objectif principal	Conclusion
OPTIMA (2016)	330	Oncotype Dx, PAM 50, MammaPrint	Concordance décision de chimiothérapie	Taux de discordance entre les trois signatures est de 25 %. Concordance faible à modérée
Kelly et al. (2012)	108	Oncotype Dx et PAM 50	Concordance dans l'assignement des sous-groupe	Concordance élevée entre les 2 signatures pour l'assignement entre pronostic élevé et bas
Dowsett et al. (2013)	1017	Oncotype Dx, PAM 50 et IHC4	Test de rapport de vraisemblance (LR) et indice de concordance (indice C)	Le ROR fourni plus d'informations pronostique que le RS et de l'IHC4 (RH+, Her2 -, N0)
Alvarado et al. (2015)	52	Oncotype Dx et PAM 50	Concordance dans l'assignement des sous-groupes	Corrélation de 54 % entre les deux tests
IMPAKT (2012)		Oncotype DX, PAM 50, MammaPrint, BCI et EndoPredict	Validité analytique et clinique	Validité clinique pour Oncotype Dx et MammaPrint seulement
Sestak et al. (2018)	774	Oncotype Dx, PAM 50, BCI et EndoPredict	Comparaison des valeurs pronostique	Valeur pronostique pour ROR, BCI et EPclin

L'étude OPTIMA [82] est une étude prospective encore en cours. Des résultats préliminaires ont été publiés en 2016.

Oncotype Dx classait plus souvent les patientes à bas risque (82 %) que PAM 50 (65.5%) ou MammaPrint (61.4%). La chimiothérapie était donc plus souvent indiquée chez PAM 50 (34%) et MammaPrint (39%).

L'étude de Kelly et al. en 2012 [83] montre une bonne concordance entre les deux tests (Oncotype Dx et PAM 50). PAM a en revanche classé plus de patientes en bas risque (contrairement à l'étude OPTIMA).

L'étude de Dowsett et al. [7] concluait que le ROR avait une valeur pronostique plus importante que le RS avec une meilleure différenciation entre groupe intermédiaire et le groupe à haut risque.

Dans l'étude d'Alvarado et al. [84], plus de la moitié des ROR à haut risque avaient un RS faible selon Oncotype Dx. Cependant l'étude était de faible puissance. L'étude IMPAKT [85] est une méta-analyse ne montrant pas d'utilité clinique pour toutes ces signatures.

Sestak et al. [86] a montré une valeur pronostique en survie globale et en récurrence à distance seulement pour le ROR, le BCI et le score EPclin chez les N0. La concordance décisionnelle entre les signatures n'est pas rapportée par les auteurs.

Le test PAM 50 est un test génomique apportant des informations comme MammaPrint ou Oncotype DX mais diffère sensiblement du fait de l'ajout de l'information du sous-type intrinsèque du cancer du sein.

La signature PAM 50 a donc montré sa valeur pronostique à travers plusieurs études (Dowsett et al., Sestak et al.), avec une corrélation plus ou moins marquée avec le RS d'Oncotype Dx (Kelly et al., Alvarado et al.) et apporterait plus d'informations pronostiques que certains paramètres clinico-pathologiques (Dowsett et al.). Nous attendons les résultats finaux de l'étude OPTIMA comparant la concordance décisionnelle de chimiothérapie adjuvante entre plusieurs signatures.

Les limites des tests

Pour la signature génomique PAM 50, la catégorie de risque de récurrence intermédiaire entraîne plus de difficultés dans la prise de décision thérapeutique en matière de chimiothérapie.

En effet, en cas d'incertitude décisionnelle, cette catégorie de risque de récurrence diminuerait selon l'HAS 2019 [87], l'impact décisionnel thérapeutique et clinique plus le nombre de patientes dans cette catégorie est importante. Il diminuerait également la confiance des cliniciens envers cette catégorie à la différence d'un test comme uPA/PAI-1 (ou d'autres signatures génomiques comme EndoPredict ou MammaPrint) qui a soit un résultat bas ou haut et qui serait plus simple pour la décision thérapeutique.

Pour uPA/PAI-1, il faut que le test ELISA soit effectué sur du tissu frais ou congelé alors que pour PAM 50, il suffit de fixer le tissu en paraffine. Une taille tumorale d'au moins 1,3 cm de diamètre et un poids d'au moins 50mg sont nécessaires afin d'avoir assez de tissu pour l'analyse. Le délai nécessaire d'acheminement de la pièce opératoire ne doit pas excéder 1 heure, tout en maintenant une température avant congélation de 4°C.

Le tissu pour l'analyse d'uPA / PAI-1 doit être prélevé à distance d'une biopsie pour éviter les faux positifs dus à une lésion tissulaire. En effet le système plasminogène / plasmine est fortement impliqué dans le processus de cicatrisation et il est nécessaire d'attendre au moins 3 semaines après une biopsie [88]. L'analyse d'uPA/PAI-1 par la technique d'ELISA est peu adaptée si la taille tumorale est petite, contrairement au test PAM 50 qui est effectué en RT-PCR.

Pour uPA/PAI-1, l'analyse du test a un bénéfice économique. En effet, le dosage est peu onéreux comparé à PAM50 et plus généralement aux signatures génomiques en général. Le coût d'une analyse de PAM50 est d'environ 4000 Dollars contre seulement 285 euros pour uPA/PAI-1.

IV.7. Points forts et limites de cette thèse

Un des points forts de ce travail de thèse est que c'est la première fois à notre connaissance qu'une étude comparant l'impact d'uPA/PAI-1 et de PAM 50 est réalisée de manière simultanée en vie réelle.

Ce travail présente, par ailleurs, un effectif important et sur une période relativement courte de 7 ans. Peu de centres travaillent sur uPA/PAI-1 actuellement, ce travail est particulièrement original et permet de valider des impressions cliniques notamment sur le rôle de Ki67. Le critère de jugement principal (taux de chimiothérapie dans chaque groupe de patientes) est un critère adapté pour notre étude (rétrospective, de faible puissance notamment dans un des groupes) mais pas pour des études prospectives à grande puissance où il est préférable d'utiliser la survie sans maladie invasive (ou sans rechute) pour juger de l'impact thérapeutique d'une chimiothérapie adjuvante ou de la surveillance d'une maladie cancéreuse [87].

Notre étude comporte néanmoins des biais de par son caractère rétrospectif et monocentrique. Il existe une faible puissance du groupe PAM 50 (n = 53) comparé au groupe d'uPA/PAI-1 (n = 216).

Ce biais de puissance est lié d'une part au fait que nous avons un recul beaucoup plus important vis-à-vis du dosage d'uPA/PAI-1 au CHU de Limoges. En effet, il a été réalisé depuis de nombreuses années dans notre service, contrairement aux autres tests, peu ou pas réalisés en dehors d'essais.

Actuellement et ce depuis fin 2017, le test génomique PAM 50 est utilisé en majorité pour l'aide décisionnelle de chimiothérapie en RCP.

Enfin il a existé aussi en début d'année 2020 et ce pendant plusieurs mois une rupture des stocks de réactifs nécessaire à la réalisation du test uPA/PAI-1 et qui n'était donc pratiquement plus fabriqué par la chine.

Malgré la réapparition progressive depuis quelques mois de la possibilité d'effectuer ce test en 2020, les habitudes changent au CHU de Limoges au profit de la signature PAM 50, nécessitant moins de contrainte dans la réalisation de l'analyse, malgré un coût nettement plus important qu'uPA/PAI-1 (mais prise en charge partielle au titre du référentiel des actes innovants hors nomenclature RIHN).

A cette faible puissance il en découle un nombre d'évènements (Survie sans récurrence et Survie Globale) faible. En effet seulement 11 patientes ont récidivé et parmi ces récurrences, on dénombre 3 décès.

Pour cela, il faudrait inclure un plus grand nombre de patientes afin d'avoir plus d'évènements car ces tumeurs RH+ HER2- sans envahissement ganglionnaire sont de nature à être d'excellents pronostics (94-97% de survie à 5 ans chez les RH+ bas grade, 83,5-90% chez les RH+ de haut grade) [89].

La médiane de suivi des patientes uPA/PAI-1 était de 96 mois (2-231 mois), contre 22 mois dans le groupe de patientes ayant eu le test PAM 50. Cette médiane de suivi est trop courte pour les patientes ayant bénéficié du test génomique PAM 50 pour évaluer correctement l'iDFS et la survie globale. Pour que la survie globale (SG) et l'iDFS soient correctement analysées, il faudrait en pratique un nombre important de sujets et un suivi clinique particulièrement long.

Conclusion

Cette thèse permet d'augmenter la compréhension de ces 2 tests en pratique courante, notamment en montrant que les tests sont assez bien corrélés aux indications de chimiothérapie sur les critères classiques bien qu'il semble que PAM50 soit plus corrélé qu'uPA/PAI-1.

Cependant le caractère rétrospectif de notre étude nous permet seulement de montrer une tendance qu'il serait intéressant d'approfondir à plus grande échelle, notamment avec la population de PAM 50. En effet, aucune étude prospective n'a comparé l'impact de ces deux tests de niveau de preuve élevé sur le devenir clinique de la patiente, notamment en termes de survie globale et de survie sans progression.

Le dosage d'uPA/PAI-1 est néanmoins plus fastidieux à réaliser nécessitant des techniques d'analyse contraignantes à respecter afin de garantir un résultat optimal. Le choix résiderait plus dans un accès facilité pour PAM 50. Un autre élément à prendre en compte est la possibilité pour PAM50 de donner un profil moléculaire qui est fort intéressant et peut aider à la prise de décision en routine, en épargnant le plus de patientes pour qui la chimiothérapie n'aurait pas de bénéfice.

Enfin, bien que l'association des deux tests uPA/PAI-1 et PAM 50 serait intéressant et pertinent pour étudier plus finement une corrélation, la mise en œuvre se limiterait au coût engendré non négligeable.

Références bibliographiques

1. Ferlay et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 2019 144, 1941–1953.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, 2019.
3. [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0\\$1-FR\\$4-2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-7\\$2-All\\$CEstByCancer\\$X0_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1_8-3\\$X1_9-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0$1-FR$4-2$3-All$6-0,85$5-2008,2008$7-7$2-All$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27)
4. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(2):102-107.
5. Balic M, Thomssen C, Würstlein R. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103–110.
6. Gnant et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of Oncology* 2014 25: 339–345.
7. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2013 31:2783-2790.
8. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, 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*. 2001;93(12):913-920.
9. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:5287–5312.
10. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013, 24:vi7–vi23.
11. Elston CW, Ellis IO. 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*. 1991;19(5):403-410.
12. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9707):2055-2063.

13. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037>
15. Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology* 48:674–682.
16. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319-1329.
17. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-750.
18. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 2011;6(2):136-141.
19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, 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.* 2013;24(9):2206-2223.
20. Nielsen TO, Polley M-YC, Leung SCY, et al. An international Ki-67 reproducibility study. Presented at the 35th San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2012. Abstr S4–6.
21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, 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.* 2015;26(8):1533-1546.
22. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):363-371.
23. Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, G. *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer* 96, 1504–1513 (2007).
24. Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M. *et al.* 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* **153**, 477–491 (2015).
25. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):174-183.
26. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2809-2815.
27. Sonnenblick A, Francis PA, Azim HA Jr, et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of

adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1481-1489.

28. Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24:41–47.
29. 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.
30. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(2):245-254.
31. Rakha EA, Martin S, Lee AH et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2011;118:3670–3680.
32. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846.
33. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3543]. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-2795.
34. Bellocq JP. et al. (2013) 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. In: *Acquis et limites en sénologie / Assets and limits in breast diseases*. Springer, Paris.
35. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, et al. Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France [2014 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol*. 2014;34(5):352-365.
36. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
37. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-1691.
38. Dowsett M, Cuzick J, Wale C 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. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1829-1834.
39. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2341-2349.

40. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726–3734.
41. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:55–65.
42. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-2014.
43. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
44. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(3):367-374.
45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037>.
46. Cardoso F, Van't Veer L, Poncet C et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2020; 38: 506-506.
47. Vlieg S.B, Retel V, Drukker C et al. 10 years follow up of the RASTER study; implementing a *genomic* signature in daily practice. *Annals of Oncology*, Volume 28, v46.
48. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer : understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006 ; 98 : 262-272.
49. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive/HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 640-647.
50. Martin M, Brase JC, Calvo L 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* 2014; 16: R38.
51. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics.* 2015;8:54. Published 2015 Aug 22.
52. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160-1167.
53. Filipits M, O. Nielsen T, Rudas M 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.

54. 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.
55. Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS, et al. Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):120. Published 2017 Nov 14.
56. Jensen, M., Lænkholm, A., Balslev, E. *et al.* The Prosigna 50-gene profile and responsiveness to adjuvant anthracycline-based chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *npj Breast Cancer* 6, 7.
57. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400567>.
58. https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03197805?V_2=View.
59. Barton S, Zabaglo L, A'Hern R, et al. Assessment of the contribution of the IHC4+C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1760-1765.
60. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):e184]. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1067-1076.
61. Duffy MJ et al. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer.* 1988;62:531-3.
62. 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.
63. 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.
64. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, 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.* 2002;94(2):116-128.
65. Harbeck N et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res.* 2002;62:4617-22.
66. 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.
67. 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.
68. Venat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S et al. Adjuvant Chemotherapy in Node-negative Breast Cancer: UPA/PAI-1 Determinations for 163 Cases. *Anticancer Research March 2014 vol. 34 no. 3 1213-1217*.
 69. Deluche, E., Venat-Bouvet, L., Leobon, S. et al. Assessment of Ki67 and uPA/PAI-1 expression in intermediate-risk early stage breast cancers. *BMC Cancer* **17**, 662 (2017).
 70. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25(2):339-345.
 71. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007;18:1133–44.
 72. Fernandez-Martinez A, Pascual T, Perrone G, et al. Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(13):21930-21937.
 73. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:284-298.
 74. Kolben T, Augustin D, Armbrust R, et al. Impact of guideline-based use of uPA/PAI-1 on patient outcome in intermediate-risk early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):109-115.
 75. Tan AC, Li BT, Nahar K, et al. Correlating Ki67 and other prognostic markers with Oncotype DX recurrence score in early estrogen receptor-positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(2):e161-e166.
 76. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(19):1504-1511.
 77. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5222-5232.
 78. Harbeck et al. Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35: 504-504.
 79. Völker H-U, Weigel M, Strehl A et Frey L. Levels of uPA and PAI-1 in breast cancer and its correlation to Ki67-index and results of a 21-multigenearray. *Diagnostic Pathology* 2018; 13 :67.
 80. Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, et al. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: Prospective comparison of molecular

marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183917. Published 2017 Sep 6.

81. Jakubowicz E, Martin B, Hoffmann R, et al. EndoPredict versus uPA/PAI-1 in breast cancer: Comparison of markers and association with clinicopathological parameters. *Breast J*. 2019;25(3):450-454.
82. John M. S. Bartlett, Jane Bayani, Andrea Marshall et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 108, Issue 9, September 2016.
83. Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S, et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX®) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier™ in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(4):492-498.
84. Alvarado MD, Prasad C, Rothney M, et al. A Prospective Comparison of the 21-Gene Recurrence Score and the PAM50-Based Prosigna in Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Adv Ther*. 2015;32(12):1237-1247.
85. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*. 2013;24(3):647-654.
86. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):545-553.
87. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
88. Hildenbrand R, Schaaf A. The urokinase-system in tumor tissue stroma of the breast and breast cancer cell invasion. *Int J Oncol*. 2009;34(1):15-23. ; Haas S, Park TW, Hahne JC, Fischer HP. Influence of preoperative core biopsies on uPA/PAI-1 expression in breast cancer tissue. *Virchows Arch*. 2008;452(3):277-283.
89. Thomas, Alexandra et al. "Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000-2015." *JNCI cancer spectrum* vol. 3,3 pkz040. 7 Jun. 2019.

Annexes

Annexe 1. Classification TNM, stades UICC et AJCC.....	108
Annexe 2. Niveaux de preuve	110

Annexe 1. Classification TNM, stades UICC et AJCC

Classification TNM (Tumeur, envahissement ganglionnaire, métastases)

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ

- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon

T1 : tumeur \leq 2 cm

- T1mic : \leq 1 mm
- T1a : 1 mm < T \leq 5 mm
- T1b : 5 mm < T \leq 1 cm
- T1c : 1 cm < T \leq 2 cm

T2 : 2 cm < T \leq 5 cm

T3 : T > 5 cm

T4 : 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 pas être évalué

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires \leq 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micro-métastases > 0,2 mm et \leq 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 (pN1a + pN1b)

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 ou 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 : La présence de métastases à distance ne peut être évaluée

M0 : Pas de métastases à distance

M1 : Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

Stade AJCC 8ème édition (2018)

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	METASTASES (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	
IIB	T2 T3	N1 N0	
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	

Annexe 2. Niveaux de preuve

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 des résultats concordants. Échantillons provenant d'essais cliniques différents.
LOE IIB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique.	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants.
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre).	Deux études ou plus avec des résultats concordants.
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre).	Aucune étude ou une étude avec des résultats concordants ou non concordants.
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles.	Non applicable.

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 le plus fréquent chez la femme. L'évaluation du risque de récurrence passe par des critères classiques clinico-pathologiques. D'autres paramètres ont été étudiés indépendamment afin d'avoir une analyse plus fine du risque de récurrence, comme uPA/PAI-1 et la signature génomique PAM 50, qui ont tous deux un haut niveau de preuve. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact d'uPA/PAI-1 et de PAM 50 dans la prise en charge des patientes sans atteinte ganglionnaire, notamment dans les décisions de chimiothérapie. Nous avons mené une étude rétrospective comportant 266 patientes sans atteinte ganglionnaire macro-métastatique, avec 216 patientes ayant eu un dosage d'uPA/PAI-1 et 53 le test PAM 50. Nous avons mis en évidence un taux de chimiothérapie adjuvante similaire dans les deux groupes de patientes (42,6% pour uPA/PAI-1, 43,2% pour PAM 50, $p=0.94$), un taux de chimiothérapie avec une concordance plus élevée dans les sous-groupes de patientes PAM 50 que chez les uPA/PAI-1. En prenant en compte les critères classiques, PAM 50 entraîne moins de modification de décision de chimiothérapie qu'uPA/PAI-1. Nous retrouvons également une corrélation positive entre le Ki67, uPA/PAI-1 et PAM 50. Cette thèse permet donc d'augmenter la compréhension de ces 2 tests en pratique courante, en montrant que ceux-ci sont bien corrélés aux indications de chimiothérapie sur les critères classiques, bien que PAM50 le soit plus. Néanmoins, ces résultats sont à confirmer par une étude prospective avec un plus grand effectif de PAM 50.

Mots-clés : uPA, PAI1, PAM50, chimiothérapie, Ki67, corrélation

Impact of uPA/ PAI-1 and PAM 50 in the management of breast cancer patients: a retrospective study.

Breast cancer is the most common cancer in women. The risk of recurrence is primarily evaluated through classic clinical-pathological criteria. Other parameters have been studied independently to provide a more accurate analysis of the risk of recurrence, such as uPA/PAI-1 and the genomic signature PAM 50, which both show a high level of evidence. The objective of our study was to assess the impact of uPA/PAI-1 and of PAM 50 in the management of node negative patients, particularly in chemotherapy decisions. We led a retrospective study of 266 macro-metastasis node negative patients, with 216 patients who had a dosage of uPA/PAI-1, and 53 patients who had the test PAM 50. We have highlighted a similar rate of adjuvant chemotherapy in both groups of patients (42.6% for uPA/PAI-1, 43.2% for PAM 50, $p=0.94$), a rate of chemotherapy with a higher correlation in the sub-groups of patients PAM 50 than in uPA/PAI-1 ones. Taking classic criteria into account, PAM 50 brings about less modification of chemotherapy decisions than uPA/PAI-1. We also have a positive correlation between ki67, uPA/PAI-1 and PAM 50. This thesis will enhance the understanding of the two tests in current practice, indicating that they align well with the classic criteria to indicate chemotherapy, with PAM 50 showing higher correlation. However, these results should be confirmed by a further study with a larger range of PAM 50 patients.

Keywords : uPA, PAI1, PAM50, chemotherapy, Ki67, correlation

