



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**TUMEURS MAMMAIRES DE GRADE HISTOPRONOSTIQUE 1 :
CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES, TRAITEMENTS ET
FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE GLOBALE.**

Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2013

Par Marie ALT

Jury

Président : Monsieur le Professeur BONNETERRE

**Asseseurs : Monsieur le Professeur HEBBAR
Monsieur le Professeur LEROY
Madame le Docteur CHAUVET**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur BONNETERRE

Liste des abréviations et Acronymes :

ADN: Acide désoxyribonucléique

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ARN: Acide ribonucléique

ASCO: American Society Of Clinical Oncology

DIM: Département d'information médicale

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Groupe

EGFR: Epidermal growth factor receptor

ERPI: Prognostic index for RE positive tumeurs

FEC: Fluorouracyle-Epirubicine-Cyclophosphamide

FISH: Hybridation fluorescente in situ

GATA 3: GATA binding protein 3

GHP: Grade histopronostique

HES: Hematoxyline eosine safran

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HR: Hazard ratio

IC: Intervalle de confiance

IHC: Immunohistochimie

iNPI : Improved Index pronostic de Nottingham

N-: Absence d'envahissement ganglionnaire

N+: Envahissement ganglionnaire

Nx: Ganglions régionaux non évalués

Nmi+: Micrométastase

NPI: Index pronostique de Nottingham

OMS: Organisation mondiale de la santé

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor type 1

RE: Récepteurs aux œstrogènes

ROR: Risk of Recurrence

RP: Récepteurs à la progestérone

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction

SBR: Scarff Bloom Richardson

TFF3: Trefoil factor 3

uPA: Urokinase-type plasminogen activator

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
I. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS	12
1. L'envahissement ganglionnaire	13
2. La taille tumorale.....	14
3. Le grade histopronostique.....	14
4. L'histologie de la tumeur	16
5. Les récepteurs hormonaux.....	17
6. La surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.....	17
7. Les embols péritumoraux	20
8. L'index de prolifération Ki 67	20
9. L'âge.....	20
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	21
PATIENTS ET MÉTHODES.....	22
I. CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTES	22
II. PARAMETRES RECUEILLIS	23
III. ANALYSE STATISTIQUE	25
RÉSULTATS.....	26
I.NOMBRE DE PATIENTES INCLUSES.....	26
II. DESCRIPTION DE LA POPULATION ET DES CARACTERISTIQUES TUMORALES	27
1. Données anthropométriques	27
2. Répartition selon le type histologique.....	27
3. Données de la chirurgie.....	28
III. TRAITEMENT	35
1. Traitement chirurgical	35
2. Traitements adjuvants.....	35
IV. SURVIE	37
DISCUSSION	43
I.SYNTHESE DES RESULTATS.....	43
II. LIMITES	44
1. Reproductibilité du grade histopronostique	44
2. Détermination du statut des récepteurs hormonaux.....	46
3. Statut HER2.....	48
4. Index de prolifération Ki 67	48
III. ANALYSES DES RESULTATS.....	48
1. Caractéristiques tumorales.....	48
a) Age des patientes présentant un cancer du sein de grade histopronostique 1.....	49
b) Répartition des types histologiques des cancers de grade histopronostique 1.....	50
c) Hormonosensibilité	51
d) Multifocalité.....	52
e) Position des tumeurs de grade histopronostique 1 dans la classification moléculaire	53
2. Traitement	54
a) Chirurgie.....	54
b) Chimiothérapie	55

c) Radiothérapie	57
d) Hormonothérapie	58
3. Survie	59
a) Survie globale	59
b) Facteurs pronostiques	64
4. Perspectives	65
a) Sous-types moléculaires	65
b) Facteurs pronostiques	70
c) Signatures moléculaires	71
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE.....	75
ANNEXES	87

INTRODUCTION

Véritable enjeu de santé publique, le cancer du sein concerne plus de 49000 nouveaux cas par an (soit 31,5% de l'ensemble des cancers) en France (1). S'il devance en terme d'incidence le cancer pulmonaire et le cancer colorectal, le cancer du sein est également le premier en terme de mortalité puisque 11800 décès lui sont imputés par an sur le territoire national.

L'incidence a augmenté de façon constante et importante entre 1980 et le milieu des années 2000; le taux d'incidence standardisé à la population mondiale a presque doublé passant de 56,3 pour 100 000 femmes en 1980 à 97,8 pour 100 000 femmes en 2005 (1).

L'augmentation de cette incidence associée à l'hétérogénéité de la maladie rend nécessaire l'affinement des facteurs pronostiques et prédictifs afin de mieux déterminer les patientes requérant un traitement systémique de celles ne le justifiant pas.

Leur potentielle agressivité justifie l'étude de leurs facteurs pronostiques et de leurs survies. De plus, la réalisation d'un traitement adjuvant systémique, qu'il s'agisse d'une chimiothérapie et/ou d'une hormonothérapie, est décidée en fonction de paramètres cliniques et anatomopathologiques. L'importance respective de ces paramètres a évolué depuis quelques années. De nombreuses équipes se sont intéressées aux cancers du sein de grade histopronostique 3, dont les récurrences sont plus fréquentes. Les cancers du sein de grade histopronostique 1 étant de meilleur pronostic, peu d'équipes les ont étudiés. Pourtant, les tumeurs de grade histopronostique 1 représentent près de 29% des tumeurs mammaires diagnostiquées(2).

I. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS

La moitié des récurrences des cancers du sein ont lieu dans les 10 ans suivant le diagnostic initial. Si la majorité des récurrences se situe durant les cinq premières années, il n'est pas exceptionnel qu'une rechute apparaisse à très long terme.

Les facteurs pronostiques permettent, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie (risque de rechute et de décès). Les facteurs prédictifs évaluent la capacité de réponse tumorale à un traitement médical. Une démonstration d'interaction est nécessaire pour valider un facteur prédictif. Certains facteurs sont mixtes et peuvent être pronostiques et prédictifs.

Les risques encourus avec la réalisation d'un traitement sont toujours mis en balance avec les bénéfices attendus. Afin de cerner au mieux les patientes pouvant tirer un bénéfice des thérapeutiques proposées, les décisions médicales s'appuient sur certains facteurs pronostiques et prédictifs.

Les indications d'un traitement médical adjuvant sont posées grâce à l'étude et à la prise en compte de plusieurs facteurs pronostiques (3,4,5) :

- l'envahissement ganglionnaire
- la taille tumorale
- le grade histopronostique
- l'histologie de la tumeur
- la présence de récepteurs hormonaux
- la surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)
- le Ki 67
- l'âge

Ils permettent d'avoir une évaluation plus fiable des bénéfices et des risques encourus par le traitement au niveau individuel, et non pas au niveau populationnel.

1. L'envahissement ganglionnaire

C'est un des facteurs pronostiques le plus important. L'étude de l'envahissement ganglionnaire axillaire est effectuée via le curage axillaire, qui, pour être représentatif, doit comporter l'étude d'au moins dix ganglions.

Dès le début des années 1980, Fisher et al ont montré que la survie sans récurrence était inversement corrélée au nombre de ganglions envahis (6). Gerber et al ont montré, dans une analyse, que la prévalence de métastases augmentait en fonction du nombre de ganglions envahis, indépendamment des autres facteurs pronostiques étudiés (l'âge, l'indice de masse corporelle, le grade histopronostique ou le statut hormonal) (7). Plus récemment, la méta-analyse de The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Groupe (EBCTCG) a confirmé ces données en montrant que le risque d'évolution métastatique à 5 ans chez des patientes de moins de 50 ans sans atteinte ganglionnaire axillaire était de 27.4% tandis qu'il était de 55.2% lorsqu'il existait une atteinte ganglionnaire axillaire (8).

L'existence d'une rupture de la capsule ganglionnaire est un facteur de gravité. En effet, l'impact de la rupture capsulaire d'un ganglion axillaire sur le pronostic a été démontré chez les patientes ayant trois ou moins de trois ganglions atteints, alors qu'aucune différence n'a pu être mise en évidence pour un nombre de ruptures capsulaires égal ou supérieur à quatre (9).

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire s'est affinée avec la mise en évidence potentielle de micrométastase (sixième édition de la classification TNM en 2002). Une micro-métastase est définie par sa taille uniquement, comprise entre 0,2 et 2 mm.

2. La taille tumorale

Il s'agit de la taille tumorale macroscopique mesurée avant la réalisation de la fixation. En cas de différence avec la taille microscopique, c'est cette dernière qui sera retenue. La classification TNM de *l'International Union Against Cancer* permet d'appréhender l'étendue de la tumeur en prenant en compte celle-ci selon sa taille (T), l'existence d'un envahissement ganglionnaire (N) et l'existence de métastase(s) (M), la taille de la composante infiltrante de la tumeur est alors la seule prise en considération pour le calcul de la taille tumorale.

Il s'agit également d'un facteur pronostique important notamment chez les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. La survie globale à 5 ans est inversement corrélée à la taille de la tumeur (10). La survie sans récurrence à 20 ans diminue également en fonction de cette augmentation (11).

3. Le grade histopronostique

La classification originale de Scarff Bloom Richardson (SBR) s'applique à tous les carcinomes invasifs. Elle a été modifiée par Elston et Ellis et adoptée dans le cadre des critères de Nottingham (12).

Ce grading est basé sur trois critères histologiques différents, visibles en coloration hématoxyline – eosine – safran (HES) :

- l'architecture de la tumeur (via la différenciation tubuloglandulaire des cellules mammaires) :

- Cotée à 1 lorsque la tumeur apparaît bien différenciée (sur plus de 75% de la surface tumorale)
- Cotée à 2 lorsque cette dernière est moyennement différenciée
- Cotée à 3 lorsque cette dernière est peu différenciée (sur moins de 10% de la surface tumorale)

- l'anisonucléose ou pléomorphisme nucléaire reflète la différence de taille entre les noyaux analysés sur la population cellulaire dominante :

- Cotée à 1 lorsqu'il existe une régularité entre les noyaux et que leur taille n'excède pas deux fois la taille d'un noyau d'une cellule normale.
- Cotée à 3 lorsque les noyaux sont irréguliers entre eux et/ou que leur taille est supérieure à trois fois celles des noyaux des cellules normales.

- la prolifération tumorale (via l'index mitotique). L'index mitotique (coté de 1 à 3) correspond au nombre de mitoses par mm^2 au fort grossissement 400x. Il convient de choisir la zone la plus mitotique qui se trouve le plus fréquemment en périphérie de la tumeur, le comptage doit porter sur au moins dix champs consécutifs. Il paraît être un élément pertinent permettant l'évaluation de la prolifération tumorale (13).

Tableau 1 : Critères histologiques du grade histopronostique

Score	Différenciation architecturale	Anisonucléose	Index Mitotique
1	Formation glandulaire > 75% de la tumeur	Noyaux petits et réguliers	0 à 6 mitoses pour 10 champs
2	Formation glandulaire entre 10 et 75% de la tumeur	Noyaux modérément irréguliers	7 à 12 mitoses pour 10 champs
3	Formation glandulaire < 10% de la tumeur	Noyaux volumineux irréguliers	> 12 mitoses pour 10 champs

Un score de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Le grade histopronostique (GHP) résulte de l'addition de ces scores (14):

- Grade 1: score entre 3 et 5 (cancers bien différenciés)
- Grade 2: score entre 6 et 7 (cancers moyennement différenciés)
- Grade 3: score entre 8 et 9 (cancers indifférenciés)

Plus le grade est élevé, plus la présence d'une micro-infiltration (définie comme la présence d'un ou plusieurs foyers infiltrant de 1 mm ou moins) est fréquente.

4. L'histologie de la tumeur

Tous les carcinomes mammaires sont gradés avec le même score histopronostique ; ils se développent à partir de l'unité ductulo-lobulaire (15). En 2012 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a décrit différentes tumeurs épithéliales mammaires (16). Les carcinomes infiltrants peuvent ainsi être canaux, lobulaires, mucineux, médullaires, papillaires, cribriformes, tubuleux, neuro-endocrines, apocrines, à cellules acineuses... Les carcinomes infiltrants canaux et lobulaires

correspondent aux deux sous-types histologiques les plus fréquents, représentant 75% et 5 à 15% respectivement des cancers mammaires (17).

5. Les récepteurs hormonaux

La recherche de récepteurs aux œstrogènes (RE), puissants facteurs de croissance des cellules tumorales mammaires, et des récepteurs à la progestérone (RP) par immunohistochimie (IHC) fait partie du bilan systématique du cancer du sein. L'immunohistochimie permet un dosage quantitatif via des molécules radio marquées se liant avec une très haute affinité aux récepteurs hormonaux (18).

L'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) définit par conséquent le statut hormonal. Cette évaluation tient compte de l'intensité du marquage nucléaire (réparti en absent, faible, intermédiaire et fort) et du pourcentage de cellules tumorales, marquées à l'aide d'anticorps monoclonaux pour former un score dit d'Allred (19).

Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas un facteur pronostique puissant mais l'existence d'une tumeur hormonosensible, aussi bien pour les RE que pour les RP, est le facteur prédictif le plus important pour déterminer la réponse à une hormonothérapie adjuvante (20).

6. La surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Appartenant à la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique (ERB), le Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) est impliqué dans les voies de signalisation intracellulaire contrôlant notamment la prolifération cellulaire. Le

gène codant pour la protéine HER2 est amplifié dans 18 à 20% des cancers du sein non métastatique (21,22).

La recherche de la surexpression de HER2 est systématique et est déterminée au niveau du carcinome infiltrant. L'immunohistochimie met en évidence une surexpression semi-quantitative de la protéine HER2 dont le gène a été identifié sur le chromosome 17 ; le marquage est réalisé à partir d'un anticorps monoclonal qui reconnaît la protéine. L'évaluation est ensuite effectuée en combinant l'analyse de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées et est cotée en nombre de croix (1+,2+,3+).

Lorsque le statut est estimé à deux croix, il convient de vérifier ce résultat par hybridation fluorescente in situ (FISH) (23). Dans la littérature, le taux de concordance entre IHC et FISH est compris entre 79% et 100% lorsque le score est de trois croix et entre 6% et 36% lorsqu'il est de deux croix (24,25).

Tableau 2 : Détermination du statut HER2

	IHC	
Pièce opératoire	+	Absence de surexpression de HER2
	++	Réalisation d'une FISH (détermination d'une amplification ou non de HER2)
	+++	Surexpression de HER2

L'amplification de HER2 est recherchée par FISH qui permet l'étude de l'ADN, grâce à sa propriété de reconnaissance et d'appariement spécifique des brins complémentaires en nucléotides. Cette technique identifie et localise les anomalies

chromosomiques et représente actuellement la référence pour déceler une amplification génique de HER2 (26).

Basée sur le score de l'American Society Of Clinical Oncology (ASCO) établi en 2007, cette évaluation peut être établie par étude de HER2 ou par étude de HER2 associée à celle du centromère 17 (26). Cotée en nombre de croix, elle est définie selon les critères suivants :

- absence d'amplification de HER2 si le nombre de copie est inférieur à 4 ou que le rapport entre le nombre de spot HER2 et le nombre de spot correspondant au centromère 17 est inférieur à 1,8.
- zone équivoque si le nombre de copie de HER2 est compris entre 4 et 6, ou rapport compris entre 1,8 et 2,2.
- amplification si le nombre de copie de HER2 est égal ou supérieur à 2 ou si le rapport est supérieur à 2,2.

A noter également le risque de faux positifs sur les pièces de biopsies concernant la surexpression du statut HER2. La surexpression cotée à trois croix en IHC au niveau de la biopsie est revérifiée en FISH. La vérification du statut HER2 sur la pièce opératoire est réalisée de manière systématique dans les autres cas.

Facteur pronostique indépendant, la surexpression de HER2 est associée à de faibles taux de survie sans récurrence et de survie globale en l'absence de traitement systémique adjuvant (26). La surexpression de HER2 est le facteur prédictif concernant le bénéfice clinique pouvant être apporté par l'administration d'un anticorps monoclonal anti-HER2 (trastuzumab) (27). Cette surexpression conditionne la réalisation d'un tel traitement.

7. Les embols péricancéreux

La présence d'embols vasculaires ou lymphatiques péricancéreux apparaît comme étant un facteur pronostique important de survie sans récurrence à 20 ans notamment chez les patientes présentant un cancer du sein localisé et sans envahissement ganglionnaire (10,28).

8. L'index de prolifération Ki 67

L'anticorps Ki 67 est un des marqueurs de prolifération tumorale permettant de prédire la sensibilité de la tumeur aux agents cytotoxiques. Il fixe de manière spécifique un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération. Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un taux élevé de cellules marquées par Ki 67 (29,30,31). Toutefois, la valeur pronostique du Ki 67 par rapport à celle de l'index mitotique est encore mal définie. Des procédures de standardisation de lecture et du seuil de positivité restent à réaliser pour définir la place exacte de ce marqueur.

9. L'âge

Les patientes d'âge inférieur à 40 ans présentent plus souvent des tumeurs agressives, non hormonosensibles avec un index de prolifération Ki 67 élevé par rapport aux tumeurs rencontrées chez les patientes âgées de plus de 50 ans (32). L'influence de l'âge apparaît aujourd'hui controversée à partir d'un certain âge ; il n'existe actuellement pas de consensus concernant les femmes entre 35 et 40

ans(33). Un âge jeune est de moins bon pronostic. De plus, un âge de survenue jeune est un facteur de risque indépendant concernant la survie sans progression (34).

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

De nombreuses études portent sur les caractéristiques tumorales des cancers du sein, notamment ceux considérés comme agressifs, ainsi qu'à leurs facteurs pronostiques et prédictifs. Peu d'entre elles concernent les cancers du sein de GHP 1. Si Chia a confirmé que les cancers de grade histopronostique 1 présentent la meilleure survie sans récurrence et la meilleure survie spécifique aussi bien à 5 ans qu'à 10 ans dans une population sans envahissement ganglionnaire initial, certains points restent à éclaircir (35).

Quelles sont les caractéristiques tumorales des patientes ayant un cancer du sein de grade histopronostique 1. Quels ont été leurs prises en charge thérapeutiques et leurs suivis ? Il a été démontré que 10 à 15 % des cancers du sein de GHP 1 développent des métastases (36). Quels sont les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de ces cancers mammaires présentant une récurrence tumorale ? Peut-on en faire ressortir des facteurs pronostiques spécifiques ?

L'objectif principal de notre travail rétrospectif est l'étude des caractéristiques histologiques des tumeurs de grade histopronostique 1.

Les objectifs secondaires portent sur la survie globale des patientes présentant une telle tumeur ainsi que la recherche des facteurs pronostiques.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTES

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique sur une période de 12 ans réalisée sur des données cliniques et anatomopathologiques.

Notre étude a été réalisée chez des patientes traitées pour un cancer du sein non métastatique, âgées de 18 ans et plus lors de la prise en charge initiale. Le diagnostic initial de cancer du sein a été posé entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2004 au Centre Oscar Lambret à Lille (Nord - Pas - de - Calais), où elles ont été prises en charge chirurgicalement.

Le cancer du sein de grade histopronostique 1 devait avoir été prouvé histologiquement et avoir un caractère infiltrant.

Les patientes ayant des tumeurs du sein de type histologique tubuleux ainsi que des formes mixtes à prédominance tubuleuse ont été exclues. En effet, il apparaît que ce type histologique exprime souvent les récepteurs aux œstrogènes sans amplification de HER2. Les carcinomes tubuleux présentent une survie sans récurrence augmentée et un pronostic plus favorable que celui des carcinomes canaux de grade histopronostique 1; nous ne les avons pas inclus car ils auraient entraîné une surestimation de la survie globale des tumeurs de GHP 1 (37,38).

De la même façon ont été exclus :

- les cancers du sein bilatéraux si l'un des deux cancers était de grade histopronostique 2
- les patientes ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante
- l'existence d'un grade différent sur les pièces opératoires en cas de reprise chirurgicale
- les antécédents personnels de carcinome (primitif mammaire ou autre).

II. PARAMETRES RECUEILLIS

Les données ont été recueillies à partir des dossiers numérisés au Centre Oscar Lambret. Les données suivantes ont été collectées :

- Données anthropométriques :
 - L'âge lors du diagnostic

- Données histologiques :
 - Le type histologique (canaire, lobulaire, mucineux, mixte canalaire et lobulaire, cribriforme, papillaire)
 - Le caractère uni ou multifocal
 - La taille de chaque lésion
 - La taille totale des lésions si la lésion est bifocale ou multifocale
 - Le nombre total de ganglions prélevés
 - Le nombre total de ganglions envahis
 - L'existence de micrométastase

- L'existence de macrométastase
- Le pourcentage et l'intensité des récepteurs aux œstrogènes
- Le pourcentage et l'intensité des récepteurs à la progestérone
- Le grade histo-pronostique (différenciation, anisonucléose, index mitotique)
- Le statut HER2 (déterminé par IHC, FISH si nécessaire)
- Le taux de Ki 67
- L'existence d'embols péritumoraux (vasculaires et/ou lymphatiques)

Dans notre étude, en cas de doute concernant le GHP ou le type histologique, les lames ont été relues par un anatomopathologiste du centre. De la même façon, une relecture a été faite concernant les patientes présentant une récurrence et pour lesquelles la surexpression de HER2 n'avait pas été recherchée initialement.

- Histoire de la maladie :

- La date de premier diagnostic de cancer du sein (déterminé par la date du diagnostic histologique, obtenu sur une pièce opératoire)
- La date de la récurrence
- La localisation de la première récurrence (locale, locorégionale, contralatérale ou à distance)

Le diagnostic histologique a été posé antérieurement, lors de la réalisation de biopsie et confirmé, dans un second temps, par l'étude histologique de la pièce opératoire.

- Traitements :
 - Le type de chirurgie réalisée (mastectomie partielle ou mastectomie totale)
 - La réalisation d'un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie)

- Survie globale :
 - La date des dernières nouvelles
 - L'état de la patiente aux dernières nouvelles (vivante ou décédée)

III. ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé grâce au logiciel STATA. Afin de mieux décrire la population étudiée, les caractéristiques histologiques et les traitements administrés, des statistiques descriptives ont été effectuées.

Les analyses de survie globale ont été établies depuis la date du diagnostic du cancer du sein jusqu'à la date de décès ou de dernières nouvelles selon l'analyse de Kaplan-Meier.

L'analyse des facteurs pronostiques a été déterminée selon le test du log rank pour les données catégorielles et selon le modèle de Cox pour les variables continues et pour l'analyse multivariée. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

I.NOMBRE DE PATIENTES INCLUSES

En 2012, le Département d'information médicale (DIM) du Centre Oscar Lambret a effectué une enquête auprès des mairies de naissance des patientes pour lesquelles la surveillance avait été effectuée hors du Centre Oscar Lambret. Ceci a permis de mettre à jour les données de 271 patientes :

- 48 décès
- 223 patientes vivantes

Au terme de cette enquête, 342 dossiers ont pu être inclus. Vingt cas correspondaient à dix patientes, présentant soit un cancer bilatéral d'emblée soit un cancer controlatéral dans un délai court par rapport au premier cancer détecté. Il a été décidé de choisir pour chacune de ces dix patientes soit le cancer le plus avancé en taille (en cas de détection simultanée) soit le premier cancer en cas de détection différée.

Ainsi, 332 patientes ont été incluses. La répartition par année de prise en charge initiale a été rapportée sur la figure 1.

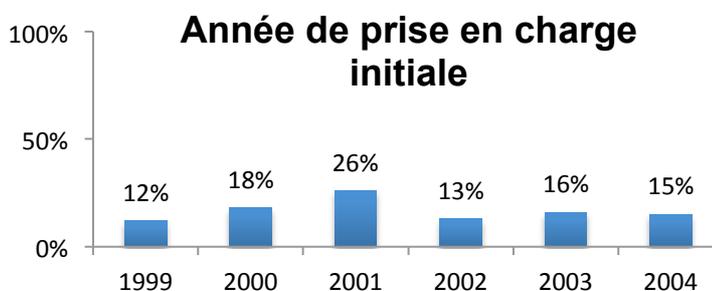


Figure 1 : Répartition en fonction de l'année de prise en charge

Nous notons un taux de prise en charge relativement constant (oscillant entre 12 et 18%) entre les différentes années, excepté pour l'année 2001, où il existe, de façon surprenante, un pic à 26%. Aucune explication n'a pu être mise en évidence.

II. DESCRIPTION DE LA POPULATION ET DES CARACTERISTIQUES TUMORALES

L'analyse statistique a permis de décrire les données anthropométriques et histologiques des patientes incluses dans notre étude.

1. Données anthropométriques

L'âge moyen au diagnostic est de 59 ans (\pm 11 ans). L'âge médian est de 57,5 ans (34 à 93 ans).

2. Répartition selon le type histologique

Le carcinome canalaire est le type histologique le plus fréquemment retrouvé (219 patientes, 66%). Un carcinome lobulaire est mis en évidence chez 61 patientes (18,4%). La répartition des autres types histologiques est notifiée dans la figure 2. A noter qu'aucun carcinome papillaire n'a été retrouvé.

Histologie

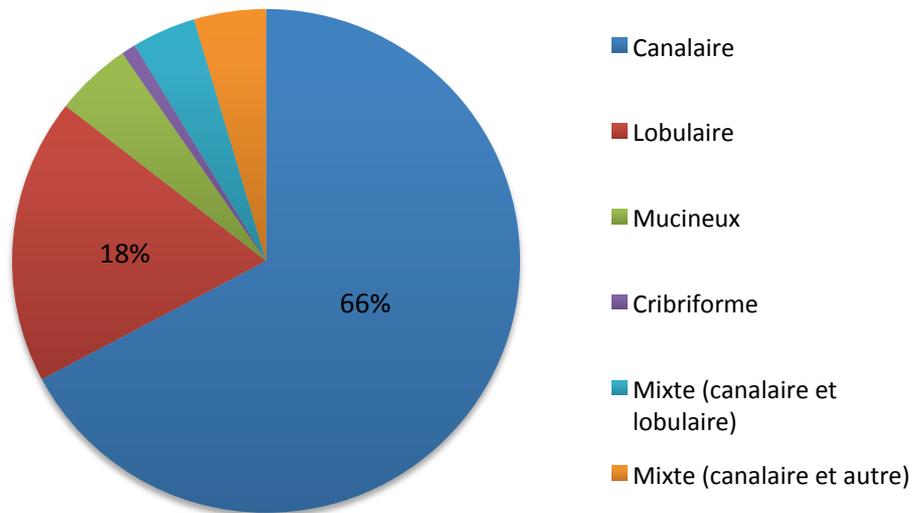


Figure 2 : Répartition selon le type histologique des tumeurs

3. Données de la chirurgie

Deux cent soixante-six patientes (80%) présentaient une tumeur dont la taille était inférieure ou égale à 20 mm (T1), 58 patientes (17,5%) dont la taille tumorale était comprise entre 21 et 50 mm (T2) et 8 patientes (2,5%) dont la taille tumorale était supérieure à 50 mm (T3) (Figure 3). La taille tumorale totale moyenne est de 16 mm (\pm 11mm), ce qui correspond au stade T1c. La taille médiane est de 14.5 mm (de 1 à 70 mm).

Taille tumorale

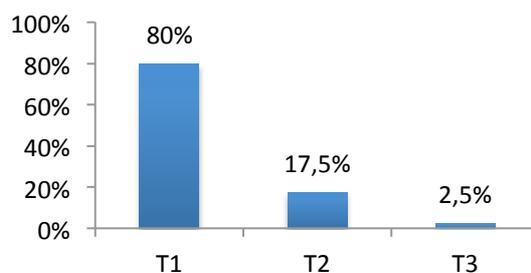


Figure 3 : Répartition selon la taille tumorale

La tumeur est le plus souvent unifocale (282 patientes, 85%), mais elle peut également être bifocale (25 patientes, 7.5%) ou multifocale (25 patientes, 7.5%).

Un curage axillaire a été réalisé chez 289 patientes (87%) et a été retrouvé positif chez 86 patientes (30%). Parmi elles, vingt-six patientes (30%) présentaient des micro-métastases seules (pNmi+) et ont été considérées comme présentant un envahissement ganglionnaire.

Un taux de récepteurs aux œstrogènes supérieur à 10% est retrouvé dans 325 tumeurs (98%) et inférieur à 10% pour 7 cas (2%) (Figure 4). Le taux de récepteurs à la progestérone est également supérieur à 10% chez 281 patientes (85%) et inférieur à 10% chez 51 patientes (15%) (Figure 5).

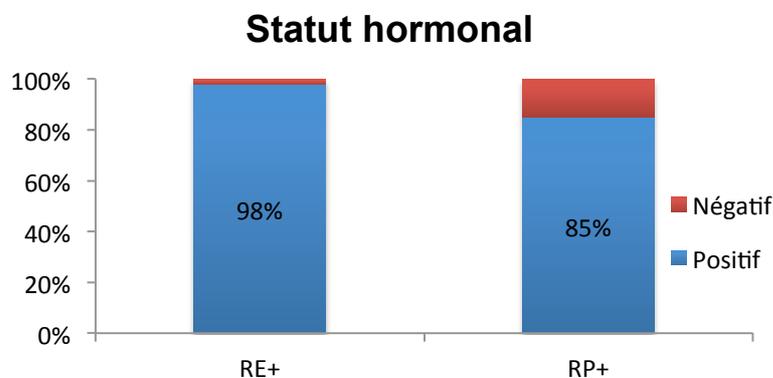


Figure 4 : Répartition selon le statut hormonal (Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone)

Les tumeurs de 278 patientes (84%) présentent conjointement des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Quarante-sept tumeurs (14%) ne présentent que des RE, 3 tumeurs (1%) ne présentent que des RP et 4 tumeurs (1%) n'expriment aucun des deux récepteurs (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone

	RE+	RE-	
RP+	278	3	281
RP-	47	4	51
	325	7	

Statut hormonal

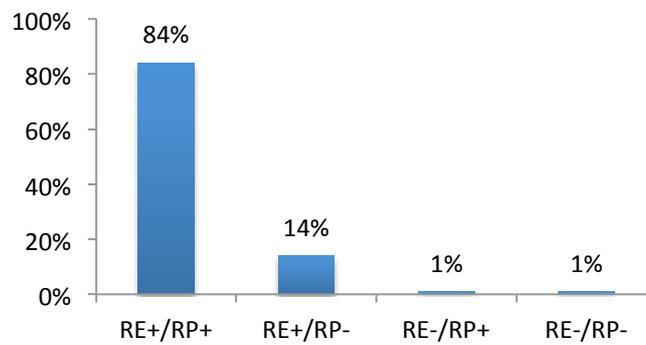


Figure 5 : Répartition selon l'association des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone

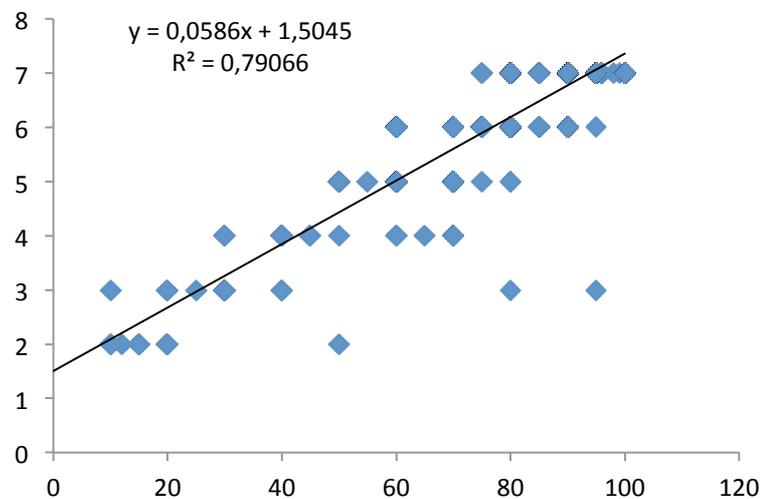


Figure 6 : Relation entre le pourcentage de cellules marquées (RE) et l'intensité du marquage

Il existe une corrélation forte entre le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (coefficient de corrélation $r = 0.89$). Les cellules marquées RE+ le sont intensément.

Cinquante-huit patientes (17%) ont une tumeur bien différenciée (différenciation tubuloglandulaire cotée à 1), 205 (62%) moyennement différenciée (cotée à 2), et 69 (21%) une tumeur peu différenciée (cotée 3). L'anisonucléose est évaluée à 1 chez 132 patientes (40%), à 2 chez 198 patientes (59%) et à 3 chez 2 patientes (1%). L'index mitotique est estimé à 1 chez 325 patientes (98%) et à 2 chez 7 patientes (2%). (Figure 7,8 & 9).

Différenciation

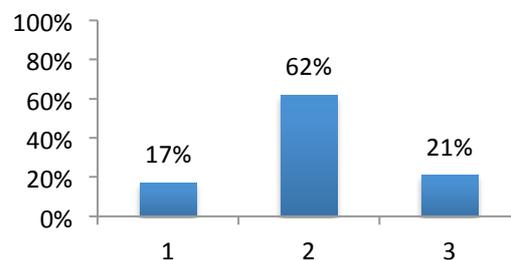


Figure 7 : Répartition en fonction du score attribué à la différenciation

Anisonucléose

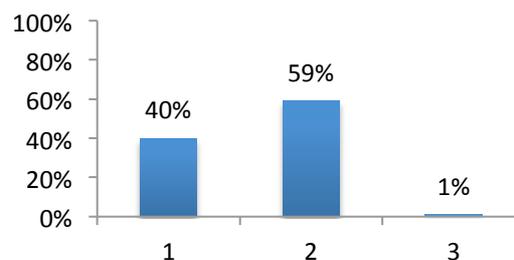


Figure 8 : Répartition en fonction du score attribué à l'anisonucléose

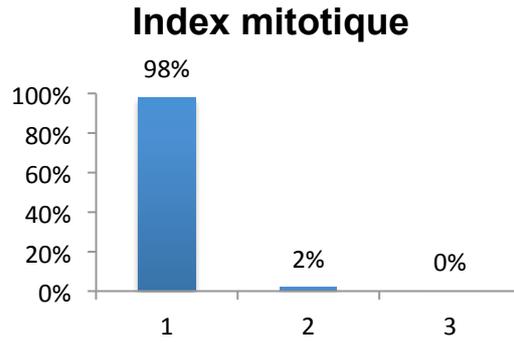


Figure 9 : Répartition en fonction du score attribué à l'index mitotique

Les tumeurs de GHP 1 sont préférentiellement des tumeurs ayant une différenciation tubuloglandulaire entre 10 et 75%, des noyaux modérément irréguliers et moins de 6 mitoses pour 10 champs. Aucune tumeur de GHP 1 n'exprime plus de 12 mitoses pour 10 champs.

Plus de 70% des tumeurs de GHP 1 ont un score de 5. Moins de 4% des tumeurs ont un score de 3, c'est-à-dire que chacun des trois paramètres (différenciation tubulo-glandulaire, anisonucléose, index mitotique) est coté à 1 (Figure 10).

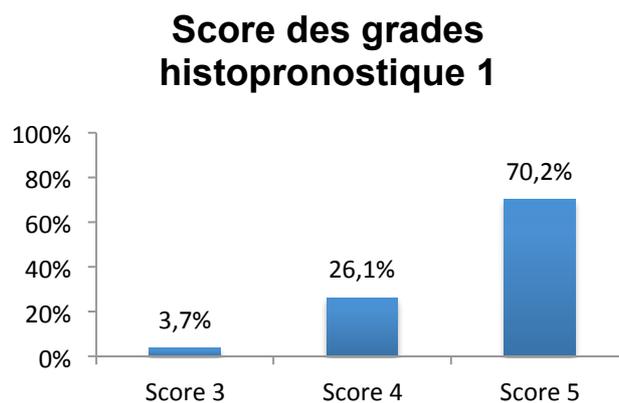


Figure 10 : Répartition des GHP 1 en fonction de leur score

La surexpression de HER2 n'a pu être recherchée que chez 150 patientes (45,2%) et seules 7 (4,8%) d'entre elles présentent une surexpression de HER2.

La recherche de l'index de prolifération Ki 67 a été effectuée chez 13 patientes (4%). De ce fait, l'index de prolifération Ki 67 n'a pas pu être étudié dans notre série.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de mastectomie a mis en évidence l'existence d'embol péri-tumoral chez 45 patientes (13%). Aucun embol n'est noté chez 287 patientes (87%).

Tableau 4 : Caractéristiques tumorales

	N	%
Taille tumorale		
T1 ≤ 20 mm	266	80
T2 21-50 mm	58	17.5
T3 >50 mm	8	2.5
Statut ganglionnaire *		
pN+	86	26.0
pN-	203	61.0
Nx	43	13.0
Type histologique		
Canalaire	219	66.0
Lobulaire	61	18.4
Mucineux	17	5.1
Cribriforme	3	0.9
Mixte (canalaire et lobulaire)	15	4.5
Mixte (canalaire et autres)	17	5.1

Focalité		
Unifocal	282	85.0
Bifocal	25	7.5
Multifocal	25	7.5
RE		
Positif	325	98.0
Négatif	7	2.0
RP		
Positif	281	85.0
Négatif	51	15.0
Différenciation		
1	58	17.0
2	205	62.0
3	69	21.0
Anisonucléose		
1	132	40.0
2	198	59.0
3	2	1.0
Index mitotique		
1	325	98.0
2	7	2.0
3	0	0.0
HER2 **		
Positif	7	4.8
Négatif	143	95.2
Embols péritumoraux		
Présence	45	13.0
Absence	287	87.0

* : Curage ganglionnaire réalisé chez 289 patientes (87% de l'ensemble des patientes)

** : Surexpression de HER2 recherchée chez 150 patientes (45,2% de l'ensemble des patientes)

III. TRAITEMENT

1. Traitement chirurgical

Toutes les patientes incluses ont eu un traitement chirurgical. Les mastectomies partielles et totales ont été réalisées respectivement chez 259 patientes (78%) et 73 patientes (22%) (Figure 11).

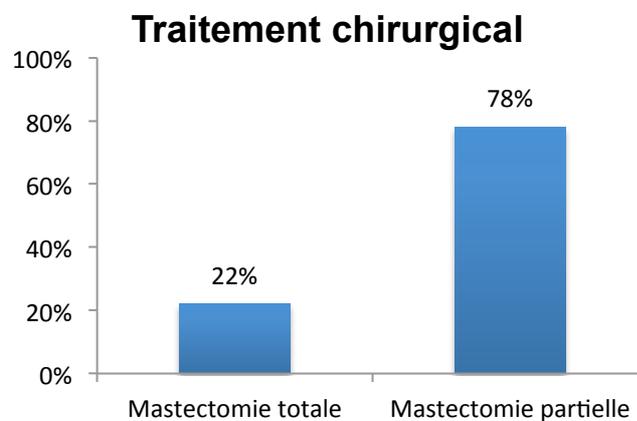


Figure 11 : Répartition selon le geste chirurgical réalisé

2. Traitements adjuvants

La chirurgie a été suivie :

- d'une radiothérapie associée à une hormonothérapie dans 173 cas (52,2%),
- d'une chimiothérapie associée à une radiothérapie et à une hormonothérapie dans 38 des cas (11,4%),
- d'une hormonothérapie seule dans 24 cas (7,2%)
- d'une radiothérapie seule dans 14 cas (4,2%),
- d'une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie dans 5 cas (1,5%),
- d'une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie dans 2 cas (0,6%).
- d'aucun traitement complémentaire dans 15 cas (4,5%).

Nous ne disposons pas d'information concernant un éventuel traitement adjuvant chez 61 patientes (18,4%).

Tableau 5 : Caractéristiques des traitements

	N	%
Traitement chirurgical		
Mastectomie partielle	259	78.0
Mastectomie totale	73	22.0
Curage axillaire		
Réalisé	289	87
Non réalisé	43	13
Chimiothérapie		
Réalisée	47	14.1
Radiothérapie		
Réalisée	230	69,5
Hormonothérapie		
Réalisée	237	71.6
Absence de traitement		
	15	4,5
Données manquantes ou incomplètes		
	61	18.5

IV. SURVIE

L'analyse montre une survie globale de 93% à 5 ans (95% IC 89.7 - 95.3) et de 84.2% à 10 ans (95% IC 79.2 - 88.0) (Figure 12).

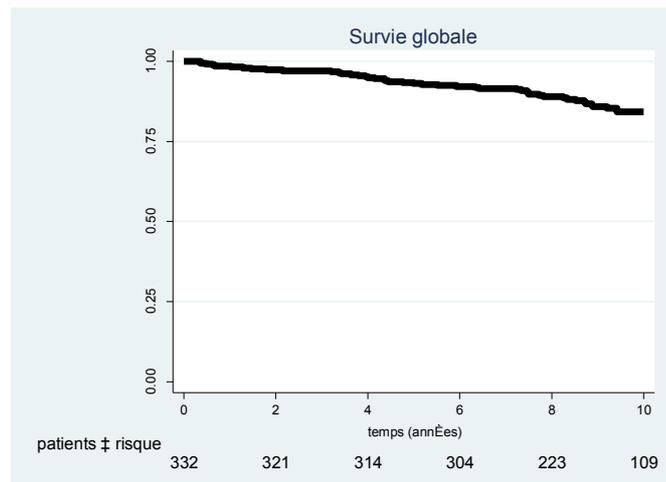


Figure 12 : Survie globale

Les patientes présentant une tumeur mammaire dont la taille est inférieure ou égale à 20 mm (classées T1) ont une survie globale de 95.5% à 5 ans (95% IC 92.2 – 97.4) et de 87.8% à 10 ans (95% IC 82.5 – 91.6).

Bien que le statut HER2 n'ait pas été défini pour plus de la moitié des patientes et ne soit par conséquent que partiellement représentatif, il apparaît que 2 patientes (28%) parmi les 7 présentant une surexpression de HER2 sont décédées de l'évolution de leur pathologie tumorale.

En analyse multivariée, la différenciation tubuloglandulaire ($p = 0,72$), l'anisonucléose ($p = 0,25$) et l'index mitotique ($p = 0,31$) n'apparaissent pas être des

facteurs pronostiques statistiquement significatifs pour la survie globale (Figure 13, 14 & 15).

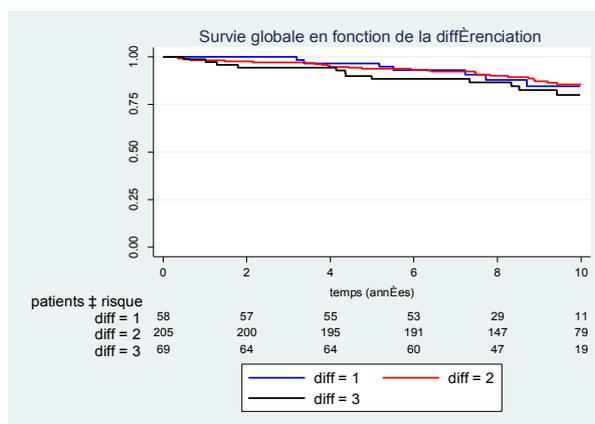


Figure 13 : Survie globale en fonction de la différenciation tubuloglandulaire

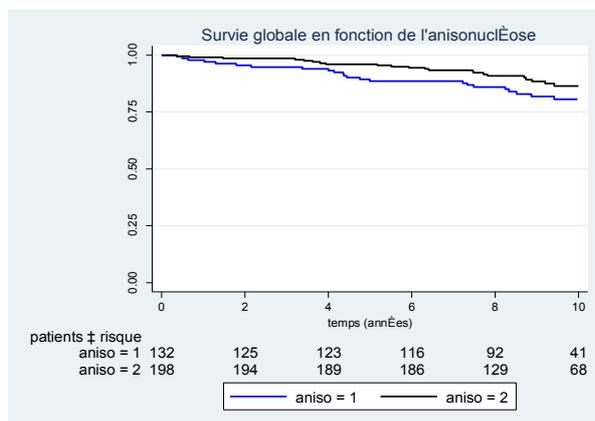


Figure 14 : Survie globale en fonction de l'anisonuclÉose

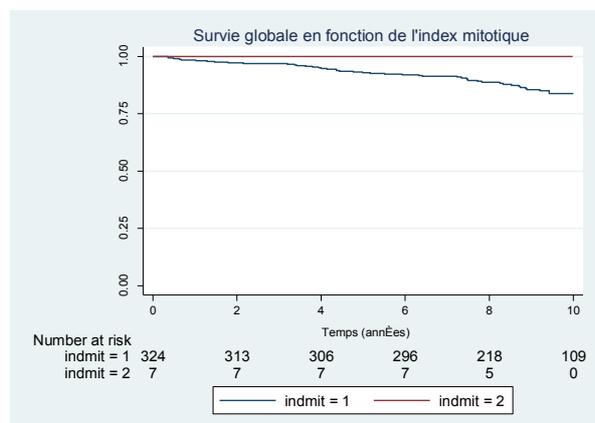


Figure 15 : Survie globale en fonction de l'index mitotique

En analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale sont l'âge élevé de la patiente au moment du diagnostic (≤ 50 ans vs > 50 ans ; $p < 0.001$), le caractère multifocal de la tumeur ($p = 0.02$), le taux élevé de RE (≤ 70 ans vs $> 70\%$; $p = 0.01$), l'importance de la taille tumorale totale ($p < 0.001$), la réalisation d'une mastectomie totale ($p = 0.0007$) (Figure 16, 17, 18 & 19).

En analyse multivariée, la taille tumorale et la focalité ne sont pas des variables totalement indépendantes. En revanche, l'âge est un paramètre indépendant qui reste significatif quel que soit le paramètre auquel il est comparé.

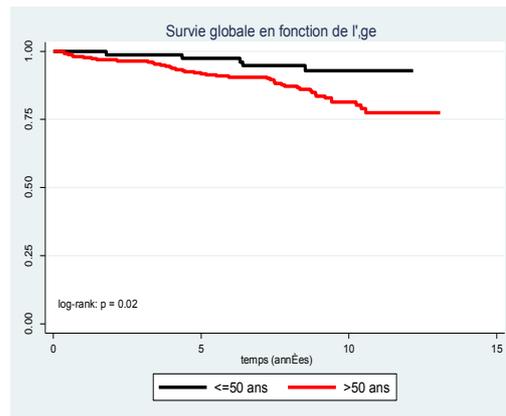


Figure 16 : Survie globale en fonction de l'âge

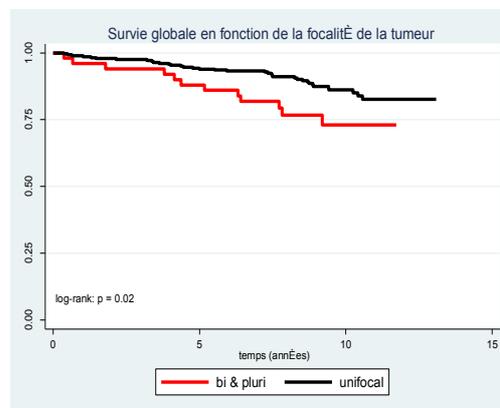


Figure 17 : Survie globale en fonction de la focalité

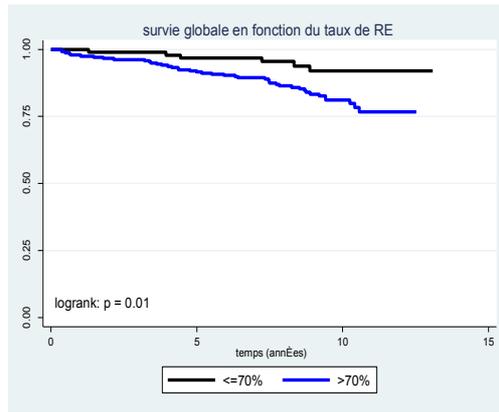


Figure 18 : Survie globale en fonction du taux de RE

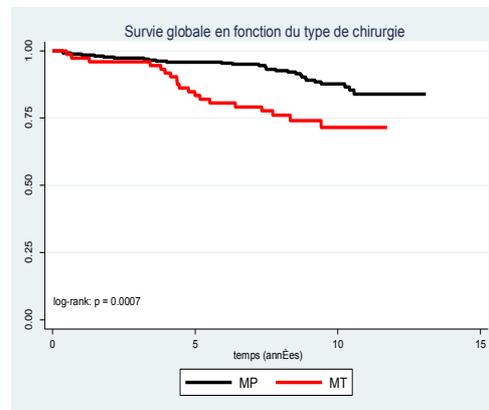


Figure 19 : Survie globale en fonction du geste chirurgical effectué

En analyse multivariée, l'histologie (canaire versus lobulaire, $p = 0.35$), la positivité du curage axillaire ($p = 0.16$), la présence de micrométastases ($p = 0.59$), les RE (positif vs négatif) ($p = 0,93$), les RP (positif vs négatif) ($p = 0,35$) le taux de RP en pourcentage ($p = 0.62$), la différenciation tubuloglandulaire ($p = 0.72$), l'anisonucléose ($p = 0,25$), l'index mitotique ($p = 0,31$), l'existence d'embols ($p = 0,89$), l'âge (cut off à 40 ans ; $p = 0.70$ ou à 45 ans, $p = 0.26$) et un traitement par chimiothérapie ($p = 0.79$) n'apparaissent pas statistiquement significatifs sur la survie globale. A noter que 13% des patientes seulement présentaient une tumeur avec des embols péri-tumoraux.

Une enquête téléphonique a été réalisée auprès des médecins traitants des 48 patientes décédées. Cinq décès n'étaient pas imputables au cancer tandis que 24 étaient liés à une progression tumorale. Pour 19 patientes, les causes exactes n'ont pu être déterminées avec précision mais sont très probablement en rapport avec la pathologie tumorale.

Tableau 6 : Survie globale en fonction des caractéristiques de la patiente et de la tumeur, analyse multivariée des facteurs pronostiques significatifs.

Survie globale				
	à 5 ans	95% IC	à 10 ans	95% IC
Toutes les patientes	93.0	89.7 – 95.3	84.2	79.2 – 88.0
Age (années) au diagnostic		p < 0.001		
≤ 50 ans	97.4	90.0 – 99.3	92.9	83.5 – 97.0
> 50 ans	91.7	87.6 – 94.5	81.4	75.2 – 86.1
Focalité de la tumeur		p = 0.02		
Unifocale	93.9	90.4 – 96.2	86.1	80.8 – 90.2
Plurifocale	88.0	75.2 – 94.4	73.1	56.8 – 84.1
Taux de RE		p = 0.07		
≤ 70 %	96.7	90.2 – 98.9	92.0	82.8 – 96.4
> 70 %	91.6	87.2 – 94.5	81.1	74.8 – 86.0
Chirurgie mammaire		p = 0.0007		
Partielle	95.7	92.4 – 97.6	87.7	82.3 – 91.5
Totale	83.4	72.6 – 90.2	71.5	58.6 – 81.1

Les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée sont :

- la focalité (p = 0.02)
- le taux de RE (p = 0.007)

- le cut off à 50% pour le taux de RE ($p = 0.03$)
- le cut off à 70% pour le taux de RE ($p = 0.01$)
- l'âge de la patiente au moment du diagnostic ($p < 0.001$)
- le cut off à 50 ans au moment du diagnostic ($p = 0.02$)
- la taille tumorale totale en mm ($p < 0.001$)
- le type de chirurgie ($p = 0.0007$)
- les traitements adjuvants (radiothérapie, hormonothérapie) ($p = 0.05$).

Concernant les traitements adjuvants, la même significativité ($p = 0.05$) a été retrouvée que les 61 cas pour lesquels les données étaient incomplètes ou manquantes soient inclus ou non.

Le suivi des patientes en vie aux dernières nouvelles est supérieur à 6 ans pour plus de 99% d'entre elles (2 patientes uniquement ont été perdues de vue à respectivement 0.9 et 1.3 ans).

DISCUSSION

I.SYNTHESE DES RESULTATS

Notre étude permet de noter que les cancers du sein de GHP 1 sont le plus souvent des carcinomes canaux infiltrants, unifocaux et de petite taille lors du diagnostic. La quasi-totalité des tumeurs sont hormonosensibles : 99% d'entre elles sont RE+ et/ ou RP+, 98% sont RE+.

Conformément aux recommandations actuelles préconisant un traitement chirurgical initial pour les tumeurs mammaires localisées, toutes les patientes incluses ont bénéficié de ce traitement chirurgical, qu'il soit conservateur ou radical.

Une chimiothérapie a été réalisée dans 14,1% des cas, une radiothérapie dans près de 70% des cas et une hormonothérapie dans 71,6% des cas (sous réserve de 18,5% de données manquantes). Plus de la moitié des patientes (52,3%) ont bénéficié conjointement d'une radiothérapie et d'une hormonothérapie.

Les facteurs corrélés à un mauvais pronostic en terme de survie globale sont le caractère multifocal, le taux élevé de RE, l'âge élevé lors du diagnostic, l'importance de la taille tumorale, la réalisation d'une mastectomie totale et l'existence d'un traitement adjuvant autre que la radiothérapie associée à l'hormonothérapie.

La survie globale de ces patientes reste bonne puisqu'elle est de 84,2% à 10 ans.

II. LIMITES

1. Reproductibilité du grade histopronostique

Si de nombreuses études ont montré la valeur pronostique indépendante du GHP, certains auteurs ont discuté la reproductibilité de ce GHP (12,39,40,41).

Une des limites de notre étude concerne la reproductibilité du GHP. En effet, le diagnostic histologique a été posé par le même anatomopathologiste. En cas de doute, les lames ont été relues par un autre anatomopathologiste.

L'attribution du grade de la tumeur va dépendre des conditions de prélèvement, de fixation et de préservation de la pièce opératoire (42). Un niveau suboptimal de fixation peut entraîner, selon Rakha et al, une perte de visibilité des mitoses, qui est l'un des trois paramètres évalués pour déterminer le GHP (43).

Theissig et al se sont intéressés, dès le début des années 1990, à la reproductibilité des paramètres utilisés pour le grading selon Bloom et Richardson. Cent soixante-six carcinomes canaux infiltrants ont été étudiés ; dans 72.3% des cas, le même GHP a été retrouvé par trois anatomopathologistes différents. Dans cette même étude, le GHP a été surclassé dans 9% des tumeurs, tandis qu'il a été sous-estimé dans 18.7% des tumeurs (44).

Les taux de concordance du GHP entre deux pathologistes travaillant dans deux hôpitaux différents oscillaient entre 73,5% et 83,3% pour les 50 tumeurs mammaires étudiées dans l'étude de Robbins (42). Dans l'étude de Paik, qui porte sur 668 tumeurs, la concordance d'évaluation du GHP entre deux pathologistes était comprise entre 59% et 65% ; elle était de 43% lorsque trois pathologistes effectuaient une lecture (45).

Dans l'étude de Frierson, les trois paramètres du GHP de 75 carcinomes canaux ont été comparés entre six anatomopathologistes différents: l'anisonucléose est le critère connaissant le plus de disparité dans sa cotation (46). Afin d'augmenter la reproductibilité intra-individuelle et interindividuelle de la gradation du GHP, Elston et Ellis ont modifié le grade de SBR (12,46,47).

Afin de mieux déterminer le risque de décès par cancer du sein et pallier ainsi à la reproductibilité imparfaite du GHP, deux autres facteurs pronostiques anatomopathologiques (la taille tumorale ainsi que l'atteinte ganglionnaire axillaire) ont été combinés pour former l'index pronostique de Nottingham (NPI = Grade + (Taille en cm x 0,2) + Stade N (N1 à N3)).

Le NPI a permis de définir initialement trois groupes de patientes en fonction de leur pronostic (bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic), puis plus récemment en six groupes (39,48). Les différences de survie globale des patientes à 10 ans sont statistiquement significatives entre les six catégories, ce qui confirme le caractère discriminant du NPI. Il subsiste néanmoins quelques limites émanant de certaines imprécisions (le nombre de ganglions atteints, l'existence d'une rupture capsulaire...)

Walker et al ont montré que la valeur pronostique du NPI était équivalente à celle de l'envahissement ganglionnaire quand il est considéré seul (49). Par ailleurs, Galea et al ainsi que Sundquist et al ont noté que la valeur pronostique du NPI était supérieure à celle de la taille tumorale (39,50). Malgré de nombreuses modifications, le GHP n'est pas considéré comme critère définissant le stade des cancers du sein de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). La variabilité des scores du GHP est

encore trop importante. De plus, il pourrait exister une corrélation positive entre le GHP et l'importance de la taille tumorale, notamment pour les tumeurs de petite taille (T1 et T2) (51,52).

Les Recommandations de Bonnes Pratiques en anathomopathologie ont été publiée (53). Ceci devrait permettre au GHP d'être une méthode plus précise pour évaluer les caractéristiques biologiques et le pronostic d'un patient (43).

2. Détermination du statut des récepteurs hormonaux

Selon les recommandations de l'ASCO (2010), le nombre de cellules tumorales ayant des récepteurs aux oestrogènes doit être supérieur ou égal à 1 % pour que la tumeur soit considérée positive pour les RE et/ou les RP (54). Ce seuil est néanmoins très discuté : le seuil de positivité en France est définie comme étant supérieur ou égal à 10%, quelle que soit l'intensité du marquage sur les cellules en immunohistochimie (55).

La variabilité du statut des récepteurs hormonaux est estimée entre 10 et 20% dans la littérature. Il peut également exister une hétérogénéité tissulaire de l'expression des récepteurs hormonaux dans les tumeurs (56,57). La détermination du statut des RE n'est pas totalement reproductible. Le temps écoulé entre la coupe et la fixation de la tumeur, le choix de la solution de fixation et la durée de la fixation ne sont pas sans conséquence sur la mesure du taux des récepteurs (58,59,60).

Ainsi, Gruvberger et al se sont intéressés plus particulièrement aux tumeurs mammaires sans envahissement ganglionnaire pour lesquelles le résultat du statut

des RE apparaissait discordant en immunohistochimie. Des puces à ADN ont permis l'étude du profil d'expression de 6728 gènes dans 58 tumeurs. Une liste de gènes a été établie, permettant de distinguer les tumeurs selon leur statut RE. Ainsi, les tumeurs RE+ expriment des gènes tels que *GATA binding protein 3 (GATA 3)*, *Trefoil factor 3 (TFF3)* ou encore la *cycline D1*. Il n'a pu être établi quel phénotype (RE+ ou RE-) reflétait la carcinogenèse et si ces différences apparaissaient durant le processus tumoral ou même si ces phénotypes différaient déjà à l'état physiologique (61).

Par ailleurs, des disparités entre la mise en évidence des récepteurs hormonaux au niveau de la biopsie mammaire et de la pièce opératoire de mastectomie peuvent exister. Ainsi, le taux de concordance entre la biopsie et la pièce opératoire était estimé à 86% pour les RE et à 83% pour les RP (62). En l'absence de mise en évidence de récepteurs hormonaux sur les biopsies mammaires, une réévaluation de ce statut doit être effectuée sur les pièces opératoires.

Le gold standard est l'évaluation du statut des récepteurs hormonaux au niveau de la pièce opératoire, raison pour laquelle nous n'avons pas tenu compte des résultats obtenus à partir des biopsies mammaires dans notre étude (62).

Il convient également de ne pas négliger l'hétérogénéité tumorale, le marquage des récepteurs hormonaux étant plus intense en périphérie de la tumeur. Cette hétérogénéité, estimée entre 8 et 18% selon les auteurs, existe également entre la tumeur primitive et les métastases métachrones. Cela n'intervient pas dans la prise en charge initiale de notre étude, mais doit être pris en compte lors de récurrences en réalisant une réévaluation du statut hormonal au niveau des sites de récurrences (62,63,64).

3. Statut HER2

Notre étude concerne les cancers du sein de GHP 1 dont le diagnostic et la prise en charge initiaux ont eu lieu durant la période 1999 – 2004. De nouvelles recommandations sont apparues durant la période d'étude de 12 ans, avec notamment la recherche systématique de la surexpression de HER2, dès 2006, pour tout cancer mammaire infiltrant diagnostiqué (65). Ceci explique que le statut HER2 n'a pas été évalué chez 182 patientes (55%).

4. Index de prolifération Ki 67

La recherche de l'index de prolifération Ki67 n'a pas été réalisée pour la quasi – totalité des patientes (96%). En effet, ce n'est qu'à partir de 2011 que l'évaluation du taux de Ki67 a été incluse plus largement dans le bilan effectué lors de la découverte d'un cancer du sein (66).

III. ANALYSES DES RESULTATS

1. Caractéristiques tumorales

Dans notre étude, une différenciation tubuloglandulaire est cotée à 2 dans 62% des cas. Dans 17% des tumeurs, cette différenciation est cotée à 1. Tan et al dans leur série relèvent 60% des carcinomes de GHP 1 ayant une différenciation tubuloglandulaire cotée à 1. Cette différence par rapport à notre étude peut être expliquée par l'inclusion de carcinomes tubuleux dans l'étude de Tan, qui par

définition ont une différenciation cotée à 1 (c'est-à-dire une formation glandulaire dans plus de 75% de la tumeur) (36).

Quatre-vingt pour cent des tumeurs de GHP 1, tout type histologique confondu, sont diagnostiquées alors qu'elles mesurent moins de 20 mm dans notre étude. Ce pourcentage important a été retrouvé par Rakha et al (2010), qui ont montré, sur leur série de 212 carcinomes canauxaires de GHP 1, que 90% d'entre eux mesurent moins de 20 mm (33).

Un geste chirurgical radical a été effectué chez 56% des patientes de l'étude de Rakha (2010), versus seulement 22% des patientes dans notre étude (38).

Le stade d'une tumeur est défini en partie par sa taille (Classification TNM). Plus une tumeur a un GHP élevé, plus sa taille et par conséquent son stade, lors du diagnostic, risque d'être importante. Il en est de même pour les tumeurs de bas GHP diagnostiquées à des tailles inférieures. Ugnat et al ont ainsi montré que 59,5% des 346 cancers du sein de GHP 1 sont diagnostiqués au stade I (T1N0M0) de la classification UICC (Union for International Cancer Control) (67).

a) Age des patientes présentant un cancer du sein de grade histopronostique 1

L'âge médian (57,5 ans) dans notre étude est identique à celui retrouvé dans l'étude de Rakha (56 ans) concernant 212 patientes présentant un carcinome canalaire infiltrant de GHP 1 (38).

La relation entre l'âge des patientes lors du diagnostic et la survie a été étudiée par Ho et al sur plus de 57 000 femmes présentant un cancer du sein tout GHP et toute type histologique confondus. Ces auteurs ont noté une diminution du taux de survie relative à partir de l'âge de 50 ans (68). Ugnat et al ont mis en évidence dans une population de 346 patientes ayant une tumeurs de GHP 1 un meilleur taux de survie relative chez les femmes âgées de 40 à 49 ans (67). Nous observons des valeurs similaires dans notre étude : nous notons une diminution de la survie chez des patientes dont le diagnostic est posé au-delà de l'âge de 50 ans.

Par ailleurs, les résultats de notre étude montrent que l'âge lors du diagnostic reste un paramètre pronostique indépendant statistiquement significatif quel que soit le paramètre auquel il est comparé (taille tumorale, taux de RE, focalité)

b) Répartition des types histologiques des cancers de grade histopronostique 1

La survie globale diffère en fonction du sous-type histologique. Il est établi que certains types histologiques ont un meilleur pronostic comme les carcinomes tubuleux, mucineux ou cribriformes (38,69).

Notre étude a permis de relever 219 carcinomes canalaire et 61 carcinomes lobulaires. Aucune différence de survie entre ces deux types histologiques n'a été mise en évidence. Il est difficile de conclure sur la répartition des types histologiques des cancers de GHP 1, les études s'y intéressant n'incluent quasiment que des carcinomes canalaire (36,38).

c) Hormonosensibilité

Le nombre important de tumeurs présentant des RE (98%) dans les tumeurs mammaires de GHP 1 de notre étude corrobore les données d'autres études. En effet, Tan et al ont montré que les 149 carcinomes canauxaires de GHP 1 étudiés exprimaient dans 88,6% et 88% respectivement des RE et des RP (36). Nadji et al ont étudié le statut des récepteurs hormonaux de 1151 tumeurs de GHP 1 et ont relevé que la totalité de ces tumeurs exprimaient des RE (70). Plus récemment, Rakha et al ont décrit les cancers du sein de GHP 1 comme presque invariablement RE+, sans mentionner leur taux exact (43).

La présence ou l'absence de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone ont été étudiées dans plus de 4000 tumeurs mammaires par Ferno et al. Dans cette étude, le taux de RE était positivement corrélé à l'âge des patientes. Les patientes d'âge supérieur à 50 ans présentaient des tumeurs ayant un taux de RE plus important. La situation est différente pour les RP. Une augmentation du taux des RP est notée chez les patientes de moins de 50 ans ; on note un taux plus faible de RP pour les patientes entre 50 et 59 ans (71). Ceci est confirmé dans notre étude où les patientes sont majoritairement âgées de plus de 50 ans avec des taux importants de RE.

Une des explications possibles de ces différences de taux en fonction de l'âge serait que les RE et les RP existeraient sur des cellules différentes (72).

Dans notre étude, les RP n'apparaissent pas comme étant un facteur pronostique statistiquement significatif pour la survie globale, qu'ils soient considérés comme variable continue ($p = 0.62$) ou comme données catégorielles ($p = 0.35$).

Néanmoins, plusieurs auteurs se sont intéressés à la valeur prédictive des RP. Baehner et al ont montré que le taux de RP avait une valeur pronostique chez les patientes n'ayant pas eu d'hormonothérapie et que ce taux n'était pas prédictif d'un bénéfice obtenu par l'hormonothérapie (Tamoxifène) (73). Viale et al ont confirmé que le taux de RP n'ajoutait pas de valeur prédictive à l'hormonothérapie (letrozole) chez les patientes ayant une tumeur RE+ (74). Ces données sont controversées puisque d'autres études ont montré que le statut RP a une valeur prédictive additionnelle indépendante du taux des RE (75,76).

d) Multifocalité

Dans notre série, 282 (85%) des patientes présentent une tumeur unifocale, seules 50 patientes (15%) ont une tumeur bifocale ou multifocale. Dans la série de Andea qui porte sur 101 tumeurs multifocales, les tumeurs de GHP 1 représentaient 9.3% des tumeurs (77).

La bifocalité ou la multifocalité est un facteur prédictif de récurrence cutanée après la réalisation d'une mastectomie partielle pour les cancers du sein, raison pour laquelle une mastectomie totale est recommandée (78).

La décision d'un geste radical ou conservateur est dictée en grande partie par la taille tumorale. Il existe une corrélation positive entre la focalité et la taille tumorale; ceci a été retrouvé dans notre étude (coefficient de Spearman $r = 0,21$, $p=0,001$) (79). Les patientes avec une tumeur mammaire bifocale ou multifocale ont plus souvent eu un geste radical qu'un geste conservateur ($p < 0,001$).

e) Position des tumeurs de grade histopronostique 1 dans la classification moléculaire

Les tumeurs lumineales A sont le plus souvent définies en fonction de leur statut hormonal mis en évidence en immunohistochimie (RE+/RP+) et de leur absence d'expression d' HER2 (80,81,82). Certains auteurs s'aident également du Ki 67 avec une valeur de Cut off définie à 14% par Cheang, tandis que d'autres auteurs s'appuient sur le GHP qui peut être de 1 ou de 2 (32,66,83,84,85).

Les caractéristiques descriptives des différents sous-types moléculaires ont été étudiées par Dawood et al sur 1945 cancers du sein. Les tumeurs mammaires de GHP 1 représentaient 30,1% des tumeurs lumineales A de cette étude (RE, RP, HER2, cytokératine 5/6 et EGFR définis par des critères d'IHC). Les tumeurs lumineales B, les tumeurs HER2 et les tumeurs basal like étaient constituées de respectivement 2,5%, 2,2% et 3% de tumeurs de GHP 1 (84).

2. Traitement

a) Chirurgie

La chirurgie est un des piliers du traitement du cancer mammaire, notamment dans une optique curatrice. Toutes les patientes incluses dans notre étude ont bénéficié d'un traitement chirurgical, conservateur dans 78% des cas.

Les mastectomies totales ont été pratiquées chez les patientes ayant une taille tumorale importante ($p \leq 0.0001$), une tumeur bi- ou plurifocales ($p \leq 0.001$), présentant un envahissement ganglionnaire ($p = 0.01$) et étant plus âgées ($p = 0.03$).

Chez les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, la réalisation d'une mastectomie partielle, contrairement à la mastectomie totale, implique la réalisation d'une radiothérapie adjuvante. La radiothérapie est délivrée quotidiennement les jours ouvrés durant plusieurs semaines, ce qui peut être fatiguant passé un certain âge.

La mastectomie totale est réalisée en tenant compte de l'âge de la patiente et est effectuée plus volontiers chez les patientes âgées car elle permet de surseoir à la radiothérapie.

Le curage axillaire n'a pas été réalisé chez 43 patientes (13%) de notre étude. Parmi ces patientes, 20 présentaient une tumeur de taille inférieure à 11 mm, raison pour laquelle le curage axillaire a pu être évité. Nous n'avons pas retrouvé d'explication à l'absence de la réalisation d'un curage axillaire chez les 23 autres patientes, dont la taille tumorale oscille entre 11 et 56 mm. Barth et al ont montré que le GHP était un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire dans les tumeurs

mammaires T1 et que le risque d'envahissement ganglionnaire chez une patiente présentant une tumeur de GHP 1 de taille inférieure ou égale à 10 mm n'excède pas 3% (86).

L'évaluation du risque de récurrence locorégionale homolatérale en fonction du sous-type moléculaire et de la chirurgie réalisée a été faite par Lowery et al (87). Les tumeurs lumineuses présenteraient ainsi un risque moins important de récurrence locorégionale, après mastectomie partielle ou totale, que les tumeurs dites triple négative ou celles surexprimant HER2.

b) Chimiothérapie

L'analyse de facteurs tels que l'âge, la taille tumorale, le GHP, l'envahissement ganglionnaire, les embols vasculaires et le statut des récepteurs hormonaux a conduit à des recommandations de traitement adjuvant systémique. L'hormonothérapie et/ou la chimiothérapie sont administrées pour 85% environ des patientes présentant une tumeur mammaire sans atteinte ganglionnaire. La réalisation d'un traitement adjuvant systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) a ainsi contribué à une diminution de la mortalité (88).

Les recommandations de St- Gallen de 2009 évaluent les indications de chimiothérapie adjuvante (Protocole FEC 100 – Taxotère) en considérant le GHP, notamment s'il s'agit d'un GHP 1 ou d'un GHP 3 (89).

Ainsi, les patientes ayant une tumeur de GHP 1 de taille inférieure à 20 mm, sans envahissement ganglionnaire et avec un taux élevé de RE et de RP peuvent y surseoir.

Quarante-sept patientes (14,1%) de notre étude ont eu une chimiothérapie adjuvante ; 34 d'entre elles (72,3%) présentaient un envahissement ganglionnaire. Vingt-huit patientes (59,6%) étaient classées N1 (entre 1 et 3 ganglions envahis), 3 patientes étaient classées N2 (entre 4 et 9 ganglions envahis) et 3 patientes étaient classées N3 (plus de 10 ganglions envahis). Trois patientes (6,4%) n'avaient pas eu de curage axillaire durant le temps opératoire. Les 10 patientes (21,3%) exemptes de localisation ganglionnaire, et ayant eu de la chimiothérapie présentaient une tumeur multifocale (3 patientes) et/ ou une tumeur peu hormono-sensible (7 patientes). Pour la quasi-totalité des patientes, l'association de ces trois caractéristiques tumorales a motivé la réalisation d'une chimiothérapie. Pour deux patientes, aucune explication n'a pu être trouvée.

Le nombre de patientes ayant eu une chimiothérapie dans notre étude (14,1%) est nettement supérieur au nombre de patientes (1%) dans l'étude de Rakha, qui ne concernait que des carcinomes canalaire. Etonnamment, 17,5% des patientes de cette étude présentaient un envahissement ganglionnaire (au moins un ganglion envahi) (38). L'équipe de Rakha a montré la même année que les patientes ayant une tumeur de GHP 1 pouvaient avoir de longues survies sans avoir à subir la toxicité d'une chimiothérapie (43). Ceci peut très probablement expliquer le faible pourcentage de patientes avec un GHP 1 ayant de la chimiothérapie dans leur étude.

La survie globale n'est pas significativement différente que les patientes aient eu ou non de la chimiothérapie. Notre série confirme, par conséquent, les données de l'équipe de Rakha concernant le bénéfice incertain d'une chimiothérapie pour les patientes présentant une tumeur de GHP 1 hormonosensible sans envahissement

ganglionnaire ou celles présentant un faible envahissement ganglionnaire (N1) (43). Notre étude abonde également dans le sens de l'étude de Brewster, qui a mis en évidence dans une population de tumeurs RE+, l'absence de différence en terme de récurrence que les patientes aient été traitées par chimiothérapie associée à de l'hormonothérapie ou par de l'hormonothérapie seule (90).

c) Radiothérapie

Conformément aux recommandations actuelles, la réalisation d'une mastectomie partielle a été complétée plus fréquemment par une irradiation mammaire que la mastectomie totale ($p < 0.001$) (91,92). La réalisation d'une radiothérapie adjuvante après un geste conservateur permet de réduire de 70% le risque de récurrence locale, ce qui correspond à une diminution de 5% de la mortalité à 15 ans (92).

Wang et al ont classé 2118 cancers du sein en différents sous-types moléculaires et se sont intéressés à leurs caractéristiques biologiques tumorales et à leurs réponses aux traitements. Les sous-types moléculaires, notamment le sous-type luminal A, ont été définis selon leurs statuts RE, RP, HER2, l'expression des cytokératines 5/6 et de l'epidermal growth factor receptor (EGFR) en immunohistochimie. Il semblerait, dans cette étude, que la réalisation d'une radiothérapie chez les patientes présentant un cancer de sous-type luminal A diminuerait de manière statistiquement significative le risque de rechute (82).

d) Hormonothérapie

Les patientes dont les tumeurs présentent des récepteurs hormonaux, quel que soit leur statut ganglionnaire, traitées par hormonothérapie voient ainsi diminuer leurs risques de récurrence ou de décès de plus de 30% (8). Les patientes présentant une tumeur RE+ sans envahissement ganglionnaire traitées par hormonothérapie, ne bénéficient pas d'une réduction du risque de récurrence statistiquement significative avec la réalisation d'une chimiothérapie (93).

Selon les recommandations de Saint Gallen, les tumeurs lumineales A peuvent être traitées uniquement par hormonothérapie. En effet, le risque de récurrence, notamment dans la première année, est faible (83).

De plus, l'équipe de Cheang a démontré que le taux de Ki 67 ainsi que la surexpression du statut HER2 pouvaient être utilisés pour évaluer le risque de récurrence chez les patientes présentant un cancer hormonosensible et ayant été traitées par tamoxifène et chimiothérapie en situation adjuvante (66). Il existe un intérêt évident à distinguer les patientes avec une tumeur hormonosensible mais considérées à haut risque de récurrence des patientes à bas risque, chez qui une hormonothérapie seule peut être administrée.

Plus de la moitié des patientes de notre étude (52.1%) ont eu un traitement par radiothérapie associée à une hormonothérapie. Il existe une synergie potentielle de ces deux thérapeutiques, décrite par Azria et al (94).

Dans notre étude, 34 patientes (10,3%) n'ont pas bénéficié d'hormonothérapie alors que seules 4 patientes (1%) sont décrites comme n'ayant pas de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (RE-/RP-). La réalisation d'un traitement par hormonothérapie n'est pas stipulée dans le logiciel informatique du Centre Oscar Lambret, mais il n'est pas exclu que ce traitement ait été instauré par un médecin extérieur au Centre Oscar Lambret.

3. Survie

a) Survie globale

Dès 1957, Bloom et al ont mis en évidence une différence prononcée entre les taux de survie à 5, 10 ou 15 ans des patientes ayant un cancer de GHP 1 exemptes de localisation axillaire par rapport à celles présentant un GHP 3 avec envahissement ganglionnaire (14). Le GHP donne par conséquent une indication précise des pourcentages de survie globale, de surcroît lorsqu'il est corrélé à l'envahissement ganglionnaire.

Plus récemment, Héry et al ont étudié la survie sans métastase de 647 patientes ayant un carcinome mammaire de GHP 1 tout type histologique confondu : celle-ci apparaît statistiquement significative avec un taux de 86,4% à 10 ans ($p = 0,0001$). (95). Ce taux est similaire à celui observé dans notre étude, puisque la survie globale à 10 ans y est de 84,2%.

Ces données ont été confirmées quelques années plus tard par d'autres équipes. Les tumeurs de GHP 1 ont un taux plus bas de récurrence tumorale à 10 ans que les GHP 2 ou 3 (96,97). Le GHP est, par conséquent, corrélé fortement avec le

pronostic ; les tumeurs de GHP 1 ont également un meilleur taux de survie spécifique (12,35,69).

Ugnat et al se sont intéressés au taux de survie relative définie comme le taux de survie ajusté par rapport aux autres causes de décès qui pourraient être attendues. Le taux de survie relative des GHP 1 est de 97,2% à 5 ans (67).

La survie des patientes ayant une tumeur de grade histopronostique 1 a également été étudiée en fonction de la différenciation tubuloglandulaire, de l'anisonucléose et de l'index mitotique. Si aucun de ces paramètres définissant le GHP n'a une valeur pronostique dans notre étude, ce n'est pas le cas dans l'étude de Héry. En effet, l'anisonucléose ($p < 0,0001$), la différenciation tubuloglandulaire ($p < 0,03$) et l'index mitotique ($p < 0,03$) ont été décrits comme étant à haut facteur prédictif de l'apparition de métastases (95).

Le GHP est un facteur pronostique indépendant de la survie dans certains sous-groupes spécifiques de cancer du sein, notamment chez les patientes présentant une tumeur RE+ (98).

Pour les tumeurs RE+ sans surexpression de HER2 (par extension pouvant correspondre à un sous-type luminal A), le GHP et notamment l'index mitotique sont des facteurs statistiquement significatifs sur la survie sans récurrence chez les 638 tumeurs analysés en multivariée (99). Des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Ainsi, Hensen et al ont mis en évidence que les tumeurs de GHP 1 mesurant moins de 2 cm (stade T1) avaient un excellent pronostic (99% de survie à 5 ans) indépendamment de leur statut ganglionnaire (100). Ces chiffres ne sont pas retrouvés dans notre étude où les patientes ayant un cancer du sein de moins de 2 cm lors du diagnostic présentent un taux de survie globale inférieur (95.5% à 5 ans).

L'équipe de Tan a confirmé quelques années plus tard que la taille tumorale était un facteur de mauvais pronostic sur une série de 149 carcinomes canauxaires de GHP 1 (36). Cette équipe a également mis en évidence que les carcinomes ayant un taux élevé de E-cadhérine étaient associés à une moins bonne survie. Ce résultat est sujet à controverse. Les cellules tumorales mammaires ayant perdu l'expression de l'E-cadhérine sont associées à une augmentation de leur potentiel métastatique via la facilitation de la transition épithélio-mésenchymateuse (101,102).

Plus récemment, Héry et al ont mis en évidence que le risque de métastase(s) à 10 ans augmentait avec la taille tumorale quel que soit le GHP de la tumeur. Pour les tumeurs de GHP 1, le risque de métastase était de 8,4% si la taille tumorale \leq 10mm, de 15,4% si la taille tumorale était comprise entre 11 et 19 mm et de 17% si la taille tumorale \geq 20 mm (95).

Le taux de survie en fonction du statut ganglionnaire a été étudié. Rakha et al ont ainsi noté que les tumeurs de GHP 1 sans envahissement ganglionnaire exprimant des RE avaient un risque de récurrence de 7% à 10 ans. Des carcinomes ayant les mêmes caractéristiques tumorales mais avec envahissement ganglionnaire ont été étudiés : le taux de récurrence à 10 ans est de 5% pour les GHP 1, alors qu'il est de 24% pour les GHP 2 et de 43% pour les GHP 3. L'envahissement ganglionnaire, qui est associé à la survie des patientes présentant un GHP 2 ou 3, n'apparaît pas être un facteur pronostique pour les tumeurs de GHP 1 (103). Ceci a été retrouvé dans notre étude où l'existence d'un envahissement ganglionnaire n'est pas un facteur pronostique de survie globale ($p = 0,16$).

Les patientes ayant une tumeur canalaire de GHP 1 présentant des métastases ou décédant sans développer de cancer mammaire de haut grade sont rares et

évaluées à 25%, avec seulement 9% de décès imputables au cancer sur les 212 carcinomes canaux dans l'étude rétrospective de Rakha (38). Dans cette étude, la surveillance sur une durée de plus de 10 ans confirme le faible taux de décès secondaire aux tumeurs mammaires de GHP 1. Si, dans notre étude, le taux de décès secondaire aux cancers est plus important (13%) le taux de récurrence à 10 ans est inférieur (13%). Concernant le taux de récurrence, la cause la plus probable de cette différence pourrait être le très faible pourcentage de réalisation de traitement adjuvant dans la série de Rakha (1% de chimiothérapie, 29% de radiothérapie et seulement 14% d'hormonothérapie) sans qu'une raison de ce choix n'ait été avancée.

Le statut des récepteurs hormonaux s'avère être un indicateur potentiel concernant le délai de survenue de la récurrence. S'ils sont globalement de pronostic plus favorable, les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux sont susceptibles de rechuter tardivement, parfois même plus de 10 ans après le diagnostic initial (104). Anderson et al ont confirmé l'existence d'une récurrence tardive chez les patientes avec une tumeur RE+. Il apparaît que les tumeurs RE+ ont un meilleur pronostic que les tumeurs RE- durant les sept premières années. Passé ce délai, la présence de RE et de RP est un facteur de risque de récurrence tardive (105).

Plus récemment, Nishimura et al ont étudié les facteurs intervenant lors de récurrences tardives (au-delà de 10 ans) chez 4774 ayant un cancer du sein (63). Passé 10 ans, la présence de RE et de RP devient un facteur impactant la survie sans récurrence en analyse univariée. A noter que dans l'étude de Nishimura, les RE sont analysés en données catégorielles, et non en variables continues, comme c'est le cas dans notre étude.

Les équipes d'Anderson et Nishimura ont mis en évidence la positivité des RE comme facteur de mauvais pronostic pour une récurrence tardive (entre 7 et 10 ans après le diagnostic initial) (63,105). Dans une moindre mesure, ceci corrobore les résultats de notre étude où nous mettons en évidence que la valeur du taux de RE (analysée en variable continue et non la présence ou absence de RE comme dans les études d'Anderson et Nishimura) est de mauvais pronostic concernant la survie globale.

L'existence de récurrence tardive, survenant préférentiellement en cas de tumeurs RE+ et RP+, est un argument pour l'administration d'une hormonothérapie durant 10 ans (106). L'essai ATLAS confirme ces données (107).

La récurrence tardive, présentée par les patientes avec une tumeur RE+, peut être en partie expliquée par les fonctions des RE. En effet, ces récepteurs sont d'importants facteurs de croissance et de différenciation de la glande mammaire. Ils ont également un rôle essentiel dans le développement et la progression du cancer du sein (61). Plus récemment, le gène C6ORF211, étroitement lié au gène codant pour les RE, a été identifié. Le gène C6ORF211 impliqué dans la croissance tumorale, est co-exprimé avec celui des RE, ce qui confirme le rôle dans la progression tumorale des RE (108).

Le mauvais pronostic des patientes présentant une tumeur avec un taux élevé de RE pourrait également être expliqué par d'autres hypothèses. Les tumeurs considérées comme très hormonosensibles (taux de RE très élevé) le seraient à tort. En effet, les RE mis en évidence et comptabilisés comme positifs sont peut-être des récepteurs de faible affinité ou des récepteurs inactifs. Le taux des RE mis en évidence n'est peut-être pas synonyme de leur réel niveau fonctionnel...

Afin de mieux guider les thérapeutiques proposées aux patientes présentant une tumeur RE+, Castellano et al ont mis au point un index pronostique (prognostic index for RE positive tumors, ERPI). Cet index prend en compte les variables indépendantes pour la survie sans récurrence chez 496 cancers mammaires RE+ (taille tumorale, nombre de ganglions envahis et l'expression de récepteurs aux androgènes). Il permet de classer les tumeurs en bon ou mauvais pronostic. Essentiellement utilisé pour les tumeurs luminales et les tumeurs de GHP 2, l'ERPI ne reste pas moins un outil utile pour prédire le pronostic des tumeurs présentant des RE+ (109).

b) Facteurs pronostiques

De nouveaux facteurs apparaissent pronostiques pour les carcinomes mammaires de GHP 1. Si l'impact pronostique de la taille tumorale (10), la focalité et le statut hormonal de la tumeur ne sont plus à démontrer, le taux de RE de la tumeur n'était pas considéré comme un facteur pronostique pour les tumeurs de GHP 1. De la même façon, il est important de noter que ni l'envahissement ganglionnaire (les macrométastases comme les micrométastases) ni les embols péri-tumoraux n'influent sur la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein de GHP 1, contrairement aux tumeurs de GHP 3 (110,111). Ces nouvelles données devront être intégrées dans la décision thérapeutique.

En plus des facteurs pronostiques habituellement pris en compte et du NPI, deux outils plus récents sont à la disposition des oncologues. Van Belle et al ont créé à partir du NPI initial un « improved NPI » (iNPI) considérant en plus de la taille

tumorale, du grade histopronostique et du statut ganglionnaire, le statut HER2 et le statut du RP. Le iNPI apparaît être un outil plus discriminant que le NPI concernant la survie globale à 5 ans (112).

Adjuvantonline!, accessible sur internet, est un logiciel permettant de calculer le risque de décès et le risque de récurrence à 10 ans des patientes ayant un cancer du sein en prenant compte leur âge, leur état général, les caractéristiques tumorales (taille tumorale, atteinte ganglionnaire axillaire, le grade histo – pronostique et le statut hormonal). Il guide ainsi la décision, souvent complexe, de la prise en charge thérapeutique (113).

4. Perspectives

a) Sous-types moléculaires

L'étude de l'expression des gènes dans le cancer mammaire a confirmé qu'il n'existe pas une entité simple de cancer du sein mais bien un groupe de maladies distinctes sur le plan biologique. Si cela peut expliquer en partie les difficultés de prédiction d'évolution, cela représente également une opportunité thérapeutique non négligeable avec la possibilité d'un traitement individualisé.

Jusqu'à la fin des années 1990, les cancers du sein ont été classés en fonction de leurs données cliniques et histologiques. Les années 2000 ont vu l'émergence de techniques génomiques permettant la caractérisation moléculaire des tumeurs grâce aux puces à ADN.

Les méthodes de classification des sous-types moléculaires de cancer du sein sont liées à l'histologie de l'épithélium mammaire. Mieux comprendre les mécanismes régissant l'épithélium de manière physiologique est d'une aide précieuse pour comprendre les processus de carcinogenèse. L'épithélium mammaire est composé de cellules luminales et de cellules myoépithéliales, situées à proximité de la membrane basale. Ces deux types cellulaires expriment des marqueurs différents :

- les cellules luminales expriment les RE et les RP, ainsi que certaines cytokératines (8 et 18), des facteurs de transcriptions (GATA 3) et des marqueurs de différenciation comme le gène anti – apoptotique Bcl2.
- les cellules myoépithéliales, également nommées basales, expriment les cytokératines 5 et 6. Elles expriment également des métallo-protéases qui sont responsables de la destruction de la membrane basale.

Cinq cent gènes ont été étudiés et ont permis d'identifier des profils moléculaires. L'étude de ces profils génomiques a apporté une classification moléculaire de la maladie avec la distinction de cinq sous-types majeurs selon la classification de Perou et Sorlie (114,115). Parmi les tumeurs présentant des récepteurs hormonaux, l'étude du profil tumoral a permis de distinguer deux sous-types : les tumeurs luminales A et B.

- Tumeurs luminales A

En plus de la présence de RE et/ou de RP et de l'absence de HER2, les tumeurs luminales A expriment les cytokératines luminales (8 et 18) et le facteur de transcription GATA-3. Une expression élevée de GATA 3 pourrait être une signature des cancers luminaux peu envahissants (116,117). Le taux de Ki 67 faible (inférieur à

14%) est en faveur d'une faible prolifération tumorale (66). Le gène suppresseur de tumeur P53 est muté dans 13% des cas. Les tumeurs lumineales A sont souvent de GHP 1 ou 2. (83,84,85,118).

La prévalence des tumeurs lumineales A apparaît moins importante chez les femmes jeunes. En effet, l'âge médian lors du diagnostic d'une tumeur lumineale A varie entre 52 ans dans l'étude de Carey et 58 ans dans l'étude de Dawood, ce qui se rapproche du résultat de notre étude (57,5 ans) (84,119).

L'impact de la présence des RE et des RP a été étudié par Park et al dans une série de 1180 tumeurs lumineales A. Leurs résultats suggèrent l'existence d'une hétérogénéité parmi ce sous-type moléculaire ; les patientes avec une tumeur lumineale A sans RE ou RP ont ainsi un pronostic plus sombre (120).

- Tumeurs lumineales B

La tumeur est RE et/ou RP+. Les tumeurs lumineales B peuvent être définies avec ou sans surexpression du statut HER2 selon les auteurs (66,82). Dawood et al se sont servis du GHP pour classer les cas litigieux. Ils ont considéré qu'une tumeur RE+ et/ou RP+, sans surexpression de HER2 mais avec un GHP élevé correspondait à une tumeur lumineale B (84).

A la différence des tumeurs lumineales A, le Ki 67 est généralement élevé (supérieur à 14%) témoin d'une prolifération tumorale (66). Le gène suppresseur de tumeur P53 est muté dans 40% des cas.

Les tumeurs lumineales B regroupent des carcinomes mammaires moins différenciés et plus prolifératifs que les tumeurs lumineales A. Elles regroupent souvent des tumeurs du sein de GHP 2 ou 3 (118).

Au niveau biologique, la distinction majeure entre les tumeurs lumineales A et B repose sur la recherche de signature génétique incluant les gènes tels que CCNB1, MKI67 ou MYBL2. (121). Ces gènes ont été associés à des phénomènes de résistance au tamoxifène (122).

Le taux de Ki 67 apparaît primordial pour classer les tumeurs en lumineales A ou B. Néanmoins, Goldhirsch et al ont suggéré que le GHP pourrait se substituer au Ki 67, si ce dernier n'était pas disponible, dans la distinction des différents sous-types moléculaires (89).

- Tumeur HER2

Il existe une surexpression de HER2 le plus souvent par amplification du gène localisé dans la zone 17q12 (123). Le taux de Ki 67 est élevé et le gène suppresseur de tumeur P53 est muté dans 70% des cas (84).

- Tumeur basal-like

Ces tumeurs sont caractérisées par l'absence de récepteurs hormonaux et de surexpression du statut HER2. Des marqueurs basaux, tels que les cytokératines 5 et 6, peuvent être retrouvés en immunohistochimie. Il s'agit de cancers très prolifératifs, exprimant des gènes codant pour des régulateurs du cycle cellulaire (cyclines, cyclines kinase dépendante). Fréquemment retrouvées chez les patientes présentant une mutation BRCA1; elles sont de haut GHP. Il semblerait exister un défaut de la voie de réparation des double-brins d'ADN par recombinaison homologue. Le gène suppresseur de tumeur P53 est muté dans 100% des cas.

Ces sous-groupes présentent des évolutions cliniques et une prise en charge thérapeutique différentes. Par ailleurs, les études concernant les profils génétiques révèlent l'existence de sous-types biologiques distincts avec un pronostic variable (124). L'âge est un facteur pronostic indépendant de récurrence locorégionale après traitement conservateur dans les sous-types moléculaires (85). Certains auteurs se sont intéressés à l'analyse des taux de survie en fonction des signatures moléculaires. La répartition des sous-types moléculaires pourrait de plus différer chez les femmes jeunes. Les sous-types moléculaires sont un facteur pronostique indépendant. Ainsi, les tumeurs lumineuses A ont un meilleur pronostic que les autres sous-groupes (taux de récurrence moins importants, meilleure survie sans récurrence et globale) (125).

Des index moléculaires génomiques se développent, résumant les différentes caractéristiques du cancer du sein. Des gènes de prolifération applicables uniquement aux sous-types lumineux ont ainsi été découverts (98). Par ailleurs, les gènes associés aux GHP ont un rôle dans la progression du cycle cellulaire et la prolifération ; ils sont importants pour les signatures génétiques basées sur les profils d'expression (126).

La classification de Perou et Sorlie connaît cependant quelques limites. Certaines tumeurs ne rentrent dans aucune des sous-catégories. Ainsi, le nombre de tumeurs mammaires appartenant au groupe « non classé » est de 89 (4,6%) dans l'étude de Dawood et de 31 (6,25%) dans l'étude de Carey (84,119).

Il apparaît également nécessaire de ne pas assimiler les tumeurs du sein de GHP 1 aux tumeurs lumineuses A. Malgré leurs similitudes (expression de RE et/ou RP et absence d'expression de HER2), elles restent des entités distinctes.

b) Facteurs pronostiques

Les facteurs dits de “première génération” sus - cités peuvent induire des erreurs de sur-traitement. Nous sommes fréquemment confrontés à des cancers sans envahissement ganglionnaire et si environ 70% d’entre eux seront guéris par les traitements locorégionaux, 30% rechuteront dans les 10 ans suivant le diagnostic. A contrario, il existe des situations de sous traitement posant la problématique de récurrences précoces. La recherche de nouveaux facteurs pronostiques est par conséquent un enjeu majeur.

Dans ce contexte, des marqueurs dits de “deuxième génération” ont alors vu le jour.

- L’existence de micrométastases. Leur signification pronostique est controversée. Colleoni et al ont étudié l’impact des micrométastases sur une population de 1959 patientes présentant un cancer du sein sans précision sur le type histologique. Les patientes ayant un envahissement ganglionnaire par micrométastases ont une survie sans récurrence statistiquement plus faible que les patientes sans micrométastase ($p = 0.047$) (127). La proportion de patientes ayant un cancer mammaire de GHP 1 et présentant des micrométastases ainsi que des cellules tumorales isolées (définies comme un regroupement de cellules de moins de 0,2 mm détecté par IHC) est de 24,3%. Ce taux est supérieur à celui retrouvé dans notre étude (9,6%) très probablement parce que nous ne nous sommes intéressés qu’aux micrométastases. Les micrométastases n’ont pas de valeur pronostique en terme de survie globale dans l’étude de De Mascarel et al qui porte sur 129 carcinomes canaux infiltrants et 89 carcinomes lobulaires infiltrants (128). Dans notre étude,

l'existence de micrométastase n'a pas montré de différence statistiquement significative concernant la survie globale.

- L'« urokinase-type plasminogen activator » (uPA) et son inhibiteur le « plasminogen activator inhibitor type 1 » (PAI-1) sont des biomarqueurs reflétant le caractère invasif d'une tumeur. Harbeck et al ont étudié la valeur prédictive du taux de ces deux marqueurs chez 269 patientes (grade histopronostique 1, 2 et 3 confondus) sans envahissement ganglionnaire et n'ayant pas eu de traitement systémique adjuvant. Les patientes dont le taux en uPA et en PAI-1 était élevé avaient un risque augmenté de récurrence ($p < 0,001$). L'association de uPA/PAI-1 et le GHP sont des marqueurs pronostiques pour la survie tandis que le statut des récepteurs hormonaux et à la taille tumorale n'apparaissent pas être statistiquement significatif. UPA/PAI-1 est le facteur le plus discriminant aussi bien pour la survie sans récurrence ($p < 0,001$) que pour la survie globale ($p = 0,005$) (129). Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec précaution devant la petite taille de l'étude ($n = 269$) et la prise en compte des tumeurs quel que soit leur GHP.

c) Signatures moléculaires

Les signatures moléculaires sont des outils sophistiqués dont l'utilisation pourrait être faite de manière complémentaire à celle des outils cliniques et pathologiques utilisés en pratique courante. L'obtention d'une signature intrinsèque amène un nouveau regard sur les tumeurs, classées auparavant en fonction de leurs types histopathologiques, de leurs grades et des paramètres classiques du stade.

Les signatures moléculaires sont pour l'instant à visée pronostique comme Oncotype Dx[®] et MammaPrint[®]. Des signatures à visée prédictive manque toutefois à l'arsenal des oncologues.

Oncotype Dx[®] est une signature moléculaire utilisée chez les patientes présentant une tumeur hormonosensible sans envahissement ganglionnaire. Elle permet la recherche par Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction (RT-PCR) de l'expression de cinq gènes dits de référence (dont les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, HER2 et certains marqueurs de prolifération comme Ki 67) et de l'expression de 16 gènes dits cibles. Ce test combine, par conséquent, la recherche de 21 gènes impliqués notamment dans la prolifération et l'invasion cellulaire. Appelé « score de récurrence », il permet, grâce à un algorithme, de prédire le risque de récurrence à 10 ans et de déterminer le bénéfice attendu d'une chimiothérapie.

La signature moléculaire MammaPrint[®] est destinée aux patientes dont la tumeur, de moins de 5 cm, ne présente pas d'envahissement ganglionnaire. L'étude porte sur le transcriptome c'est-à-dire sur les acides ribonucléiques (ARN) tissulaires qui ont été transcrits à partir de 70 gènes. La signature des 70 gènes d'Amsterdam donne une valeur pronostique qui a été validée sur plusieurs séries rétrospectives de patientes.

Une nouvelle signature moléculaire a été construite à partir de tumeurs du sein ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Seize et soixante gènes, associés respectivement à des récurrences chez des patientes ayant des tumeurs RE+ et RE-, ont été identifiés afin de créer Veridex[®] (130).

Sotiriou et al ont montré que ces trois signatures moléculaires possèdent peu de gènes en commun. En revanche, toutes sont construites à partir de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire (131).

Certaines études ont soulevé la question du bénéfice engendré par les signatures moléculaires, notamment par rapport aux critères cliniques et pathologiques utilisés actuellement pour évaluer le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein. Eden et son équipe ont montré que les capacités pronostiques de Mammaprint® ne sont pas supérieures à celles dérivant des critères cliniques et biologiques si ces dernières sont utilisées en association avec le NPI ou Adjuvant!Online (132).

Plus récemment, Dowsett et al ont confirmé les observations de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 (45) et de l'Eastern Cooperative Oncology Group 2197 (133) concernant la faible corrélation existant entre le score de récurrence (Oncotype Dx®) et Adjuvant!Online (134). Une nouvelle signature moléculaire, PAM 50 (Risk of recurrence score), génère un score de récurrence conçu à partir de l'expression de 50 gènes impliqués notamment dans la prolifération. La taille tumorale est également prise en compte. Ce risque de récurrence (Risk of Recurrence, ROR) donne une meilleure information pronostique que Oncotype Dx® pour les patientes avec une tumeur RE+, N- traitées par hormonothérapie (135).

Les signatures moléculaires présentent, par conséquent, un intérêt limité dans la pratique quotidienne en oncologie. Néanmoins, dans un futur plus ou moins proche, les paramètres cliniques utilisés pour Adjuvant!Online (taille tumorale, GHP, âge de la patiente) et les paramètres géniques du score de récurrence pourraient être associés pour créer un seul outil diagnostique... (134).

CONCLUSION

Les cancers du sein demeurent un enjeu majeur de santé publique en France. Malgré le bon pronostic des tumeurs de GHP 1, ces dernières ne doivent pas être négligées. Les caractéristiques tumorales des cancers mammaires de GHP 1 ont des similitudes avec les tumeurs de GHP plus élevés. Néanmoins, certaines particularités histologiques sont à noter : les tumeurs de GHP 1 présentent dans leur quasi-totalité des cas des récepteurs hormonaux ainsi qu'une plus petite taille lors du diagnostic.

Si certains facteurs pronostiques apparaissent significatifs quel que soit le GHP étudié, ils ne peuvent être généralisés. En effet, l'envahissement ganglionnaire ne présente pas l'impact escompté sur la survie globale des tumeurs de GHP 1. En revanche, le taux élevé des récepteurs à l'œstrogène est un facteur de mauvais pronostic. La prise en considération de facteurs pronostiques, qui peuvent différer en fonction des GHP considérés, peut par conséquent influencer la décision thérapeutique. Cette dernière est souvent complexe, d'autant plus qu'elle peut être responsable de « sur traitement » chez ces patientes atteintes de tumeurs de bon pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les données - Institut National Du cancer. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/1-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html#ind2>
2. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, et al. ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer*. janv 2010;46(1):56-71.
3. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Glick JH, Thürlimann B, Senn H-J, et al. First--select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol*. déc 2006;17(12):1772-1776.
4. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 10 juin 2009;27(17):2809-2815.
5. Mohammed RAA, Ellis IO, Lee AHS, Martin SG. Vascular invasion in breast cancer; an overview of recent prognostic developments and molecular pathophysiological mechanisms. *Histopathology*. juill 2009;55(1):1-9.
6. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1 nov 1983;52(9):1551-1557.
7. Gerber B, Seitz E, Müller H, Krause A, Reimer T, Kundt G, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2003;82(1):29-37.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 14 mai 2005;365(9472):1687-1717.
9. Mambo N, Gallager H. Carcinoma of the breast: the prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer*. mai 1977;39(5):2280-2285.
10. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Säve-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. mai 1992;10(5):696-705.
11. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. nov 1993;11(11):2090-2100.
12. 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*. nov 1991;19(5):403-410.

13. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer*. 15 sept 1991;68(6):1309-1317.
14. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. sept 1957;11(3):359-377.
15. Wellings SR. A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract*. 1980;166(4):515-535.
16. Lakhani SR, WHO classification of tumors of the breast, 4th ed IARC, 2012. WHO classification of tumors of the breast. 4th ed IARC. 2012.
17. Penault-Llorca F. Tout ce que vous vouliez savoir sur les tumeurs rares du sein sans oser le demander Quelles sont-elles? Sont-elles agressives? Existe-t-il des traitements spécifiques? *La Lettre du sénologue*. (50):18-22.
18. Goussard J. [Biochemical basis for detection of estrogen and progesterone receptors in breast tumors using immunohistochemistry]. *Ann Pathol*. 1996;16(2):91-97.
19. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. févr 1998;11(2):155-168.
20. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol*. 15 mai 2003;21(10):1973-1979.
21. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-182.
22. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers--a review. *Gene*. 14 juin 1995;159(1):19-27.
23. Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin J-C, Le Doussal V, Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). [Immunochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines]. *Ann Pathol*. avr 2002;22(2):150-157.
24. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, et al. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol*. 15 janv 2001;19(2):354-363.

25. Hammock L, Lewis M, Phillips C, Cohen C. Strong HER-2/neu protein overexpression by immunohistochemistry often does not predict oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol.* oct 2003;34(10):1043-1047.
26. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1 janv 2007;25(1):118-145.
27. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 15 mars 2001;344(11):783-792.
28. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol.* sept 1989;7(9):1239-1251.
29. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Viale G, Renne G, et al. Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol.* nov 2004;15(11):1633-1639.
30. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 21 mai 2007;96(10):1504-1513.
31. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* août 2008;17(4):323-334.
32. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer.* 10 juill 2012;107(2):382-387.
33. Mauriac L, SOR. Standards, Options et Recommandations : cancers du sein infiltrants non métastatiques - 2e édition, mise à jour, version abrégée. *Bulletin du Cancer.* 12 mars 2002;89(2):207-24.
34. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 17 nov 2004;4:82.
35. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 1 mai 2004;22(9):1630-1637.

36. Tan DS, Potts HW, Leong AC, Gillett CE, Skilton D, Harris WH, et al. The biological and prognostic significance of cell polarity and E-cadherin in grade I infiltrating ductal carcinoma of the breast. *J Pathol.* sept 1999;189(1):20-27.
37. Anderson T, Page D, Dixon JM, Forrest AP, Stewart HJ, Elton RA. Which patients are cured of breast cancer? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1 déc 1984;289(6457):1537-1538.
38. Rakha EA, Lee AHS, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol.* 1 janv 2010;28(1):99-104.
39. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207-219.
40. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology.* sept 1995;27(3):219-226.
41. 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.* sept 2002;41(3A):154-161.
42. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol.* août 1995;26(8):873-879.
43. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.
44. Theissig F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W. Histological grading of breast cancer. Interobserver, reproducibility and prognostic significance. *Pathol Res Pract.* déc 1990;186(6):732-736.
45. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 30 déc 2004;351(27):2817-2826.
46. Frierson HF Jr, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol.* févr 1995;103(2):195-198.
47. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer.* 1 juin 1994;73(11):2765-2770.

48. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR, Ellis IO, Elston CW, Mitchell MJ, et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer*. juill 2007;43(10):1545-1547.
49. Walker R. Prognostic and predictive factors in Breast Cancer. 1ère édition. New York informa healthCare; 2003.
50. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat*. janv 1999;53(1):1-8.
51. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 sept 2002;20(17):3628-3636.
52. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471-1474.
53. Ellis IO, Coleman D, Wells C, Kodikara S, Paish EM, Moss S, et al. Impact of a national external quality assessment scheme for breast pathology in the UK. *J Clin Pathol*. févr 2006;59(2):138-145.
54. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 juin 2010;28(16):2784-2795.
55. Balaton AL, Coindre JM, Collin F, Ettore F, Fiche M, Jacquemier J, et al. [Recommendations for the immunohistochemical evaluation of hormone receptors on paraffin sections of breast cancer. Study Group on Hormone Receptors using Immunohistochemistry FNCLCC/AFAQAP. National Federation of Centres to Combat Cancer/French Association for Quality Assurance in Pathology]. *Ann Pathol*. 1996;16(2):144-148.
56. Penault-Llorca F. [Therapeutic targeting in breast cancer]. *Ann Pathol*. nov 2009;29 Spec No 1:S71-73.
57. Bellocq J-P, Arnould L, Chenard M-P, Ettore F, Galateau-Sallé F, Michenet P, et al. [Recommendations and quality control in immunohistochemistry]. *Ann Pathol*. nov 2009;29 Spec No 1:S96-97.
58. Bartlett JMS, Bloom KJ, Piper T, Lawton TJ, van de Velde CJH, Ross DT, et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. *J Clin Oncol*. 20 déc 2012;30(36):4477-4484.

59. Oyama T, Ishikawa Y, Hayashi M, Arihiro K, Horiguchi J. The effects of fixation, processing and evaluation criteria on immunohistochemical detection of hormone receptors in breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(2):182-188.
60. Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. *Am J Clin Pathol*. nov 2004;122(5):728-739.
61. Gruvberger S, Ringnér M, Chen Y, Panavally S, Saal LH, Borg A, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer Res*. 15 août 2001;61(16):5979-5984.
62. Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):5148-5154.
63. Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M, et al. Evaluation of factors related to late recurrence - later than 10 years after the initial treatment - in primary breast cancer. *Oncology*. 2013;85(2):100-110.
64. Kuukasjärvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol*. sept 1996;14(9):2584-2589.
65. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1673-1684.
66. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20 mai 2009;101(10):736-750.
67. Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer*. 22 mars 2004;90(6):1138-1143.
68. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 28 août 1986;315(9):559-563.
69. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. juin 1992;20(6):479-489.
70. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol*. janv 2005;123(1):21-27.
71. Fernö M, Borg A, Johansson U, Norgren A, Olsson H, Rydén S, et al. Estrogen and progesterone receptor analyses in more than 4,000 human breast cancer

samples. A study with special reference to age at diagnosis and stability of analyses. Southern Swedish Breast Cancer Study Group. *Acta Oncol.* 1990;29(2):129-135.

72. Zukiwski AA, Caillaud J-M, Bosq J, Fuqua SAW, Lange CA, O'Shaughnessy J, et al. Independent characterization by dual staining of progesterone receptor (PR) and estrogen receptor (ER) in breast cancer (BC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cité 25 sept 2013];31(suppl; abstr 596). Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/118076-132>
73. Baehner F, Habel L, Quesenberry C. Quantitative RT-PCR analysis of ER and PR by Oncotype DX™ indicates distinct and different associations with prognosis and prediction of tamoxifen benefit. 2006;100.
74. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 1 sept 2007;25(25):3846-3852.
75. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer.* nov 1996;74(9):1445-1451.
76. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, Oguma M, Ikeda K, Takashima T, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer.* 2004;11(3):267-275.
77. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer.* 1 mars 2002;94(5):1383-1390.
78. Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Giraudeau B, Hubert B, Fetissof F, et al. Histologic multifocality is predictive of skin recurrences after conserving treatment of stage I and II breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2001;68(1):1-8.
79. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol.* déc 2012;23(12):3063-3069.
80. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 10 mai 2008;26(14):2373-2378.
81. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R31.

82. Wang Y, Yin Q, Yu Q, Zhang J, Liu Z, Wang S, et al. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2011;130(2):489-498.
83. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 10 janv 2013;31(2):203-209.
84. Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly J, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2011;126(1):185-192.
85. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 10 oct 2011;29(29):3885-3891.
86. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 15 mai 1997;79(10):1918-1922.
87. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2012;133(3):831-841.
88. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 27 oct 2005;353(17):1784-1792.
89. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* août 2011;22(8):1736-1747.
90. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau S-W, Santa-Maria CA, Arun B, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 20 août 2008;100(16):1179-1183.
91. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* juill 2001;12(7):997-1003.
92. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 17 déc 2005;366(9503):2087-2106.
93. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1658-1667.

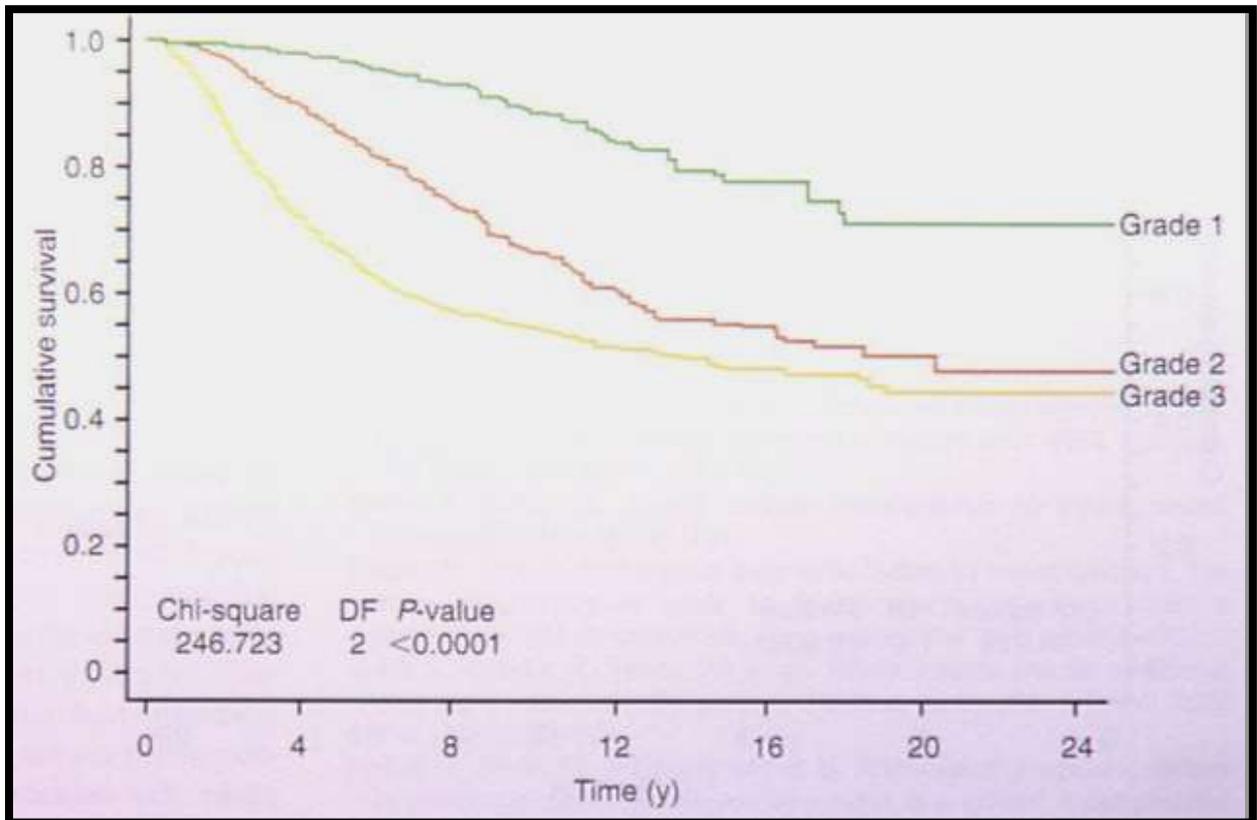
94. Azria D, Ozsahin M, Gligorov J, Zaman K, Llacer Moscardo C, Lemanski C, et al. [How to combine hormonotherapy and radiation treatment in adjuvant breast cancer?]. *Cancer Radiother.* janv 2008;12(1):37-41.
95. Héry M, Delozier T, Ramaioli A, Julien J-P, de Lafontan B, Petit T, et al. Natural history of node-negative breast cancer: are conventional prognostic factors predictors of time to relapse? *Breast.* oct 2002;11(5):442-448.
96. Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol.* janv 2007;18(1):45-51.
97. Thomas JSJ, Kerr GR, Jack WJL, Campbell F, McKay L, Pedersen H-C, et al. Histological grading of invasive breast carcinoma--a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow-up. *Histopathology.* déc 2009;55(6):724-731.
98. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):R65.
99. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, Buyse M, Larsimont D, Bontempi G, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 15 août 2008;14(16):5158-5165.
100. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer.* 1991;68(10):2142-9.
101. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res.* 1 avr 1993;53(7):1696-1701.
102. Maguire TM, Shering SG, McDermott EW, O'Higgins N, Fennelly JJ, Crown J, et al. Assay of E-cadherin by ELISA in human breast cancers. *Eur J Cancer.* mars 1997;33(3):404-408.
103. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 1 juill 2008;26(19):3153-3158.
104. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol.* oct 1996;14(10):2738-2746.
105. Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS. Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2006;100(1):121-126.

106. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. févr 2012;379(9814):432-444.
107. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 9 mars 2013;381(9869):805-816.
108. Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, Lopez-Knowles E, Pancholi S, Ribas R, et al. ESR1 is co-expressed with closely adjacent uncharacterised genes spanning a breast cancer susceptibility locus at 6q25.1. *PLoS Genet*. avr 2011;7(4):e1001382.
109. Castellano I, Chiusa L, Vandone AM, Beatrice S, Goia M, Donadio M, et al. A simple and reproducible prognostic index in luminal ER-positive breast cancers. *Ann Oncol*. sept 2013;24(9):2292-2297.
110. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg*. juill 2000;191(1):1-6; discussion 6-8.
111. Hasebe T, Imoto S, Yokose T, Ishii G-I, Iwasaki M, Wada N. Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol*. mai 2008;39(5):681-693.
112. Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, Vanden Bempt I, Pintens S, Harvey V, et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4129-4134.
113. Ravdin PM. A computer based program to assist in adjuvant therapy decisions for individual breast cancer patients. *Bull Cancer*. déc 1995;82 Suppl 5:561s-564s.
114. Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? *Nat Rev Cancer*. juill 2007;7(7):545-553.
115. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 11 sept 2001;98(19):10869-10874.
116. Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, Granjeaud S, Adélaïde J, Tagett R, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet*. 12 déc 2000;9(20):2981-2991.

117. Janssen T-K, Kuo WP, Stokke T, Hovig E. Associations between gene expressions in breast cancer and patient survival. *Hum Genet.* oct 2002;111(4-5):411-420.
118. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 10 juill 2010;28(20):3271-3277.
119. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 7 juin 2006;295(21):2492-2502.
120. Park S, Park B-W, Kim TH, Jeon CW, Kang H-S, Choi J-E, et al. Lack of either estrogen or progesterone receptor expression is associated with poor survival outcome among luminal A breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol.* mai 2013;20(5):1505-1513.
121. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol.* 10 avr 2006;24(11):1656-1664.
122. Marcom PK, Isaacs C, Harris L, Wong ZW, Kommarreddy A, Novielli N, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* mars 2007;102(1):43-49.
123. Bertucci F, Borie N, Ginestier C, Groulet A, Charafe-Jauffret E, Adélaïde J, et al. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. *Oncogene.* 1 avr 2004;23(14):2564-2575.
124. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 10 août 2006;355(6):560-569.
125. Chen X, Ma C, Wu J, Yang W, Lu H, Wu J, et al. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer. *Tumori.* févr 2010;96(1):103-110.
126. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 15 févr 2006;98(4):262-272.
127. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol.* 1 mars 2005;23(7):1379-1389.
128. De Mascarel I, MacGrogan G. [Strategies for management of axillary lymph nodes in breast cancer. Point of view of the Institut Bergonié.]. *Ann Pathol.* déc 2003;23(6):518-533.

129. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol.* 15 févr 2002;20(4):1000-1007.
130. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *The Lancet.* 19;365(9460):671-679.
131. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 19 févr 2009;360(8):790-800.
132. Edén P, Ritz C, Rose C, Fernö M, Peterson C. « Good Old » clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer.* août 2004;40(12):1837-1841.
133. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol.* 1 sept 2008;26(25):4063-4071.
134. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, 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.* 10 avr 2010;28(11):1829-1834.
135. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *JCO.* 8 janv 2013;31(22):2783-2790.
136. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, 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. *Lancet Oncol.* oct 2013;14(11):1067-1076.

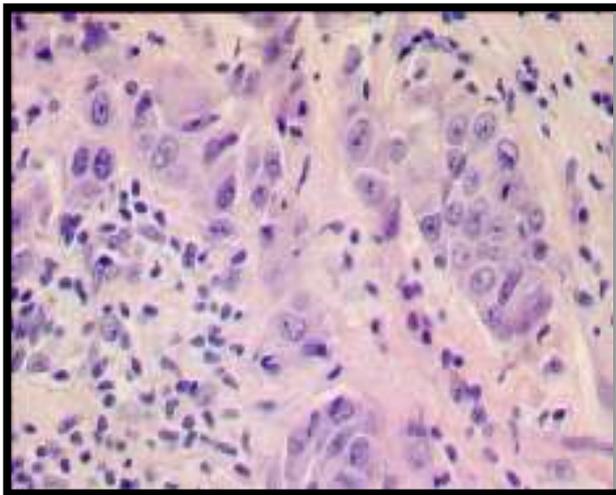
ANNEXES



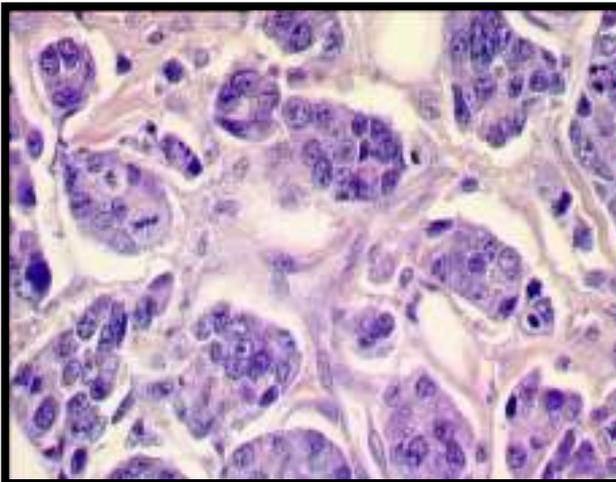
Annexe 1 : Survie globale en fonction des grades histopronostiques (« Histological grade » page 231 par Ellis and Elston dans le livre Breast Pathology de S Pinder , Editions Elsevier)



Annexe 2 : Tumeur du sein de GHP 1 (coloration HES)



Annexe 3 : Tumeur du sein de GHP 2 (coloration HES)



Annexe 4 : Tumeur du sein de GHP 3 (coloration HES)

Annexes 3,4,5: photographies du Docteur A. Vincent-Salomon (Institut Curie, Paris)

AUTEUR: ALT Marie

Date de Soutenance : 08 novembre 2013

Titre de la Thèse : Tumeurs mammaires de grade histopronostique 1 : caractéristiques histologiques, traitements et facteurs pronostiques de survie globale.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES Oncologie Médicale

Mots-clés: Cancer du sein, GHP 1, histologie, traitement, facteurs pronostiques, survie

Résumé : L'augmentation croissante de l'incidence des cancers du sein en France en fait un problème majeur de santé publique. Peu d'études s'intéressent au cancer du sein de grade histopronostique (GHP) 1, réputé de bon pronostic.

Méthodes : Une étude rétrospective a été réalisée sur 332 patientes (ptes) présentant un cancer du sein de GHP 1 diagnostiquées entre janvier 1999 et décembre 2004 au Centre Oscar Lambret. L'analyse a porté sur les données des caractéristiques histologiques de ces tumeurs, de leurs traitements et de leurs facteurs pronostiques de survie. Les facteurs pronostiques de survie globale ont été étudiés par test du log rank, les taux de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Les cancers du sein de GHP 1 sont le plus souvent des carcinomes canaux unifocaux et de petite taille au diagnostic. 99% des tumeurs expriment des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou des récepteurs à la progestérone (RP). Toutes les ptes ont eu une mastectomie (78% mastectomie partielle (MP), 22% mastectomie totale (MT)). 47 ptes (14,1%) de notre série ont par la suite eu un traitement par chimiothérapie, 230 ptes (69,5%) par radiothérapie (RT) et 237 (71,6%) par hormonothérapie (HT). La multifocalité, le taux élevé de RE, l'âge élevé lors du diagnostic, la taille tumorale, la réalisation d'une MT et celle d'un traitement autre que la RT associée à de l'HT sont corrélés à un moins bon pronostic en terme de survie globale. La survie globale de ces ptes est de 84,2% (79,2 – 88) à 10 ans.

Conclusion : Les cancers mammaires de GHP 1 n'ont pas des caractéristiques tumorales différentes des autres GHP, si ce n'est leur très forte hormonosensibilité. Il existe également de nouveaux facteurs pronostiques à prendre en compte afin de guider au mieux une décision thérapeutique souvent complexe.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur J. BONNETERRE

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. HEBBAR

Monsieur le Professeur X. LEROY

Madame le Docteur M.P. CHAUVET
