

N° de thèse : 7

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE BIOLOGIE MÉDICALE
Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
soutenu publiquement le 26/04/2016
par
Mr KONAN Stéphane
né le 21/10/1987 à Lyon (69)

**INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES
RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ**

JURY : M. le Professeur Yves ARTUR
M. Jean-Marc RIEDINGER
M. le Professeur Charles COUTANT
M. le Docteur Olivier HUMBERT

N° de thèse : 7

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE BIOLOGIE MÉDICALE
Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
soutenu publiquement le 26/04/2016
par
Mr KONAN Stéphane
né le 21/10/1987 à Lyon (69)

**INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES
RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ**

JURY : M. le Professeur Yves ARTUR
M. Jean-Marc RIEDINGER
M. le Professeur Charles COUTANT
M. le Docteur Olivier HUMBERT

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimny
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Artur,

Pour avoir accepté de présider ce jury. C'est un honneur et je vous en remercie.

Au Professeur Coutant,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, et de faire connaître le point de vue essentiel du clinicien sur la problématique abordée dans ce mémoire.

Au Dr Humbert,

Pour l'intérêt que vous avez directement porté à ce travail, et pour l'expertise que vous en ferez à l'aune de votre expérience dans le domaine de la recherche en cancérologie mammaire

A Mr Riedinger,

Pour l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service. Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse. Pour avoir accepté de me diriger. Pour le travail que vous avez accompli, sans lequel ce mémoire n'aurait pas existé. Pour votre disponibilité, vos conseils, et le savoir que j'ai acquis dans votre service sur les marqueurs tumoraux.
Nous allons désormais pouvoir parler plus football que CA 15-3.

A mes parents,

Créateurs de mon humble personne.
Puis logeurs, nourrisseurs, et éducateurs du bambin, du gamin, de l'ado, et du jeune adulte
que je suis aujourd'hui.
Une pensée particulière pour toi Maman.
Merci pour la pression exercée très tôt pour que les devoirs soient faits et les contrôles du
lundi matin préparés avant le dimanche soir.
Merci de m'avoir inscrit en fac de pharmacie, alors que je n'avais aucune idée de ce que
j'allais faire de ma vie.
Tu as été mon moteur, même absente, pour réussir le concours de l'internat.
Tu ne pourras ni lire ces lignes ni entendre mes remerciements de vive voix.
C'est un regret.
« Tu verras, tu me remercieras plus tard ! »
Si seulement je pouvais.

A ma famille,

Après 4 années d'éloignement, me revoilà.
Merci pour le soutien constant. Nous avons désormais beaucoup de Roussette à boire et de
temps à rattraper.
Une pensée pour les jeunes pousses : mon filleul Mathieu, Flavien, Romain, n'oubliez pas qui
est le patron.
Ma biche Alizée : j'exige un tarif préférentiel sur les prothèses lorsque je n'aurais plus de dents.

A Virginie,

Pour les cours tout propres et bien écrits que j'ai pu recopier à mon arrivée de Côte
d'Ivoire.
Pour l'amitié qui nous lie depuis tout ce temps.
Parce qu'on peut compter sur toi.
Parce qu'une amie sur laquelle on peut compter, c'est précieux.

A Thomas et Adrien,

Bravo les gars. Ca y est nous y sommes tous. Et dire que tout avait commencé avec des Pharmamémos de biochimie surlignés dans tous les sens l'été 2010 dans l'appart d'Adri par 40°C à l'ombre.

Thomas je te demande solennellement d'enlever tes pantoufles et de venir nous voir à Lyon plus souvent. Merci d'avoir été un partenaire de révision assidu et tenace.

Adri tu peux me demander de rappliquer avec une pelle en pleine nuit sans poser de questions. J'ai envie de régler ça une fois pour toutes comme Jo Lopez.

En plus maintenant que j'ai passé ma thèse...Je pèse !

A Jean-Baptiste et Jonathan,

Parce que vous voir réviser ce concours avec tant d'ardeur a éveillé en moi l'envie de le passer à mon tour et d'y mettre la même énergie.

Parce que vous avez été en votre temps de très bons partenaires de révision.

Pour toutes les (nombreuses) cuites passées et à venir (avec plus de modération).

A mes lyonnais Sami, Jérôme, Arnaud, Romain, Nabil, Roman,

Je suis de retour dans le milieu et désormais disponible 7j par semaine pour boire des coups, faire des tractions, jouer au squash, au foot, à la Super Nintendo et tirer à l'arme à feu en appartement.

A mes (ex)-dijonnais

Géraud, Benoît, Pierre, Guillaume, Anthony. Merci pour toutes les soirées passées ensemble, les apéros, la 86, les parties de FIFA 13 et de Seigneur des Anneaux (qui tournaient à la crise de nerfs pour certains) qui sont venues égayer les sombres et grises soirées qui caractérisent l'hiver dijonnais.

Barbara, Jennifer, Elodie, Nicolas, Thomas, Tiffany, les deux Jéréms, Xavier, Guillaume, Didier, Georges, Anca, Anamaria, Anthony.... Votre arrivée nous a fait passer du statut de jeune internes à celui d'ancêtres. Merci pour la fraîcheur que vous avez apporté et de la manière dont vous avez « repeuplé » le PTB. J'ai tellement ri !

A Charles,

Indéfectible partenaire de sport sur tout type de terrain,
Pas fragile pour un sou,
Dommage que tu sois Parisien,
J'espère que nous avons encore de longues années d'amitié devant nous.

Aux biologistes croisés durant mon cursus,

Je pense au Dr Delarbre à Mulhouse,
au Pr Dalle, au Dr Valot et au Dr Cuisenier au CHU de Dijon,
Aux Dr Simonin, Texier, Morin (Jérôme et Yasmine) et à Mme Touchard au CH de Mâcon,
Merci pour le savoir transmis dans tous les domaines.

Aux technicien(n)es avec qui j'ai pu travailler,

Cédric au CH de Mulhouse. Merci pour toutes ces soirées à geeker. L'hiver Alsacien, c'est froid aussi, et c'est mieux avec des amis ! Je te souhaite bonheur et amour.

Aux techniciennes des laboratoires de bactériologie et de parasitologie du CHU de Dijon.

Aux technicien(nes) du CH de Mâcon.

Je garde en mémoire votre bienveillance et votre sympathie, mais aussi tous les gâteaux, pâtisseries et bonbons que j'ai pu engloutir à vos frais.

Aux Flammier,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi ces 8 dernières années.
Ce mémoire vous est aussi dédié.

A mon lapin,

Si j'en suis là c'est grâce à toi.
Merci pour ta patience et ton soutien ces 5 dernières années.
Avant l'internat ;
Durant sa dure préparation ;
Pendant l'internat ;
Merci pour l'amour que tu me portes.

Je vous souhaite des rêves à n'en plus finir et l'envie furieuse d'en réaliser quelques-uns.

Je vous souhaite d'aimer ce qu'il faut aimer et d'oublier ce qu'il faut oublier.

Je vous souhaite des passions, je vous souhaite des silences.

Je vous souhaite des chants d'oiseaux au réveil et des rires d'enfants.

Je vous souhaite de respecter les différences des autres, parce que le mérite et la valeur de chacun sont souvent à découvrir.

Je vous souhaite de résister à l'enlissement, à l'indifférence et aux vertus négatives de notre époque.

Je vous souhaite enfin de ne jamais renoncer à la recherche, à l'aventure, à la vie, à l'amour, car la vie est une magnifique aventure et nul de raisonnable ne doit y renoncer sans livrer une rude bataille.

Je vous souhaite surtout d'être vous, fier de l'être et heureux, car le bonheur est notre destin véritable.

Jacques Brel

C'est la sécheresse sur une terre où l'on ne cesse de semer.

Tristesse dans des yeux qui ne peuvent pleurer.

J'ai beaucoup de rêves lointains, je me suis tant rebellé.

J'ai bu beaucoup de baratin et ça m'a trop saoulé.

Passi

Il fait clair au soleil, il fait chaud près de sa mère.

Proverbe Russe

Ex Africa semper aliquid novi. « D'Afrique surgira toujours du neuf. »

Pline l'Ancien

Si t'es pas un bonhomme, ne beau-gosse pas,

Je prends ce que Dieu me donne, je ne force pas !

Housni Mkouboi

SERMENT

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	18
LISTE DES FIGURES	20
LISTE DES ABRÉVIATIONS	22
INTRODUCTION	25
PARTIE I : LE CANCER DU SEIN.....	27
1. ÉPIDÉMIOLOGIE	27
1.1. Incidence et mortalité	27
1.2. Facteurs de risque.....	28
1.3. Pronostic	29
2. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS DU CANCER DU SEIN....	30
2.1. Facteurs cliniques	30
2.1.1.L'âge.....	30
2.1.2.La grossesse	30
2.1.3.Le score PEV	30
2.1.4.La classification TNM	31
2.1.4.1. Tumeur primitive (T)	32
2.1.4.2. Adénopathies régionales (N).....	33
2.1.4.3. Métastases (M).....	33
2.1.5.Le stade AJCC	34
2.2. Facteurs histologiques	34
2.2.1.Classification anatomopathologique pTNM	34
2.2.1.1. Tumeur primitive (pT)	35
2.2.1.2. Envahissement ganglionnaire régional (pN)	35
2.2.2.Le grade histologique	36
2.2.3.Le type histologique	38
2.2.4.Les embolies vasculaires péri-tumoraux	38

2.2.5. La composante canalaire.....	39
2.2.6. L'envahissement des marges d'exérèse	39
2.2.7. Marqueurs de prolifération et d'invasivité.....	39
2.2.7.1. L'index mitotique	40
2.2.7.2. L'antigène Ki-67	40
2.2.7.3. Le pourcentage de cellules en phase S (S%).....	41
2.2.8. Les autres facteurs histologiques	41
2.3. Facteurs biologiques et moléculaires.....	42
2.3.1. Expression des récepteurs hormonaux	42
2.3.2. Evaluation du statut HER-2	44
2.3.3. Evaluation du statut uPA et PAI-1.....	46
2.3.4. Autres marqueurs biologiques	47
2.3.4.1. Le test IHC4.....	48
2.3.4.2. La cathepsine D	48
2.3.4.3. La protéine p53	48
2.4. Synthèse	49
3. CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN	50
3.1. Classification histologique classique	50
3.1.1. Les carcinomes non infiltrants	50
3.1.2. Les carcinomes infiltrants	51
3.2. Classification moléculaire du cancer du sein.....	52
3.2.1. Prérequis	52
3.2.2. Classification moléculaire.....	53
3.2.3. Signatures moléculaires	56
3.2.3.1. Mammaprint®.....	56
3.2.3.2. Oncotype DX™	56
4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DU SEIN	
LOCALEMENT AVANCÉS	57
4.1. Définition du cancer du sein localement avancé.....	57
4.2. La biopsie pré-thérapeutique.....	58
4.3. La chimiothérapie néoadjuvante	58
4.3.1. Objectifs de la CNA.....	58
4.3.2. Modalités & moyens de la CNA	59

4.4.	La chirurgie.....	60
4.4.1.	Objectifs.....	60
4.4.2.	Tumorectomie ou mastectomie	60
4.4.3.	Curage axillaire.....	60
4.5.	Évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant	61
4.5.1.	Prise en charge macroscopique.....	61
4.5.2.	Prise en charge microscopique	61
4.6.	Traitements médicamenteux adjuvants.....	63
5.	SUIVI DES PATIENTES ET RÉCIDIVES APRÈS TRAITEMENT	65
5.1.	Le suivi des patientes	65
5.1.1.	Objectifs du suivi.....	65
5.1.2.	Modalités & rythme du suivi	66
5.2.	Cas des récidives métastatiques.....	66
5.2.1.	Généralités	66
5.2.2.	Détection des récidives métastatiques	66
5.2.3.	Traitement de la maladie métastatique.....	67
6.	PLACE DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN....	70
6.1.	Généralités sur les marqueurs tumoraux	70
6.1.1.	Le marqueur tumoral idéal.....	70
6.1.2.	Sensibilité des marqueurs tumoraux	73
6.1.3.	Utilisations cliniques d'un marqueur	74
6.1.4.	Performances diagnostiques d'un marqueur	74
6.1.5.	Influence du seuil sur les performances diagnostiques d'un marqueur.....	75
6.1.6.	Choix du seuil de décision	76
6.1.6.1.	Limite supérieure de normalité	76
6.1.6.2.	Valeur seuil déterminée par courbe ROC	77
6.1.7.	La variabilité inter-technique	80
6.1.7.1.	Contrôle national de qualité	80
6.1.7.2.	Contrôle du marché.....	81
6.2.	Les différents marqueurs sériques du cancer du sein.....	82
6.2.1.	Le CA 15-3	82
6.2.1.1.	Structure.....	82
6.2.1.2.	Rôle.....	83
6.2.1.3.	Méthode de dosage	83

6.2.1.4.	Valeur seuil	84
6.2.1.5.	Causes d'élévation	85
6.2.2.	Les autres marqueurs	85
6.2.2.1.	Les analogues du CA 15-3.....	85
6.2.2.2.	L'ACE.....	86
6.2.2.3.	TPA et TPS	87
6.2.2.4.	HER-2 sérique.....	87
6.3.	Utilisation clinique du CA 15-3.....	88
6.3.1.	Dépistage	88
6.3.2.	Diagnostic	89
6.3.3.	Intérêt du taux initial.....	89
6.3.3.1.	Valeur de référence	89
6.3.3.2.	Valeur pronostique.....	89
6.3.3.2.1.	Données de la littérature.....	89
6.3.3.2.2.	Données des recommandations	90
6.3.4.	Suivi thérapeutique	90
6.3.4.1.	Suivi du traitement initial d'une maladie localisée	91
6.3.4.2.	Suivi du traitement de la maladie métastatique.....	91
6.3.5.	Diagnostic précoce des récurrences	92
6.3.5.1.	Récurrences locorégionales	92
6.3.5.2.	Récurrences métastatiques	94
6.3.5.2.1.	Sensibilité et spécificité du CA 15-3 pour les récurrences métastatiques	96
6.3.5.2.2.	Le temps de latence clinique	100
6.3.5.2.3.	Intérêt du diagnostic précoce des métastases	101
6.4.	Synthèse des recommandations	103
6.5.	Apport de l'association du CA 15-3 avec d'autres marqueurs tumoraux	104
6.5.1.	Association avec l'ACE.....	104
6.5.2.	Association avec d'autres marqueurs.....	104

PARTIE II : INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ..... 105

1. PATIENTES ET MÉTHODES..... 105

1.1 Patientes..... 105

1.2. Méthodes..... 106

1.3.	Analyse statistique	106
2.	RÉSULTATS	108
2.1.	Description de la population	108
2.1.1.	Caractéristiques cliniques et histologiques initiales.....	109
2.1.2.	Réponses histologiques à la CT néoadjuvante	110
2.1.3.	Modalités thérapeutiques	111
2.2.	Analyse statistique des taux de ca 15-3 À la rechute.....	112
2.2.1.	LSN du CA 15-3 chez les patientes SR	112
2.2.2.	Corrélation des taux de CA 15-3 à la rechute aux facteurs pronostiques classiques de la maladie	113
2.2.3.	Corrélation entre l'élévation du CA 15-3 à la progression et le type de récurrence.	114
2.2.4.	Corrélation entre l'élévation du CA 15-3 à la progression et les sous-types moléculaires	115
2.2.5.	Identification des critères prédictifs d'une élévation du CA 15-3 à la progression	116
2.2.6.	Détermination de la valeur seuil optimale pour la détection des récurrences locales	117
2.2.7.	Détermination de la valeur seuil optimale pour la détection des métastases à distance.....	118
2.2.8.	Influence de la valeur seuil sur les performances diagnostiques du CA 15-3.....	119
2.2.9.	Influence du statut des RH sur les performances diagnostiques du marqueur dans la détection des MAD.....	120
	PARTIE III : DISCUSSION	122
1.	IDENTIFICATION DES CRITÈRES PRÉDICTIONNELS DE RECHUTE.....	122
1.1.	À partir des caractéristiques cliniques et histologiques initiales	122
1.2.	À partir des critères de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	124
1.3.	À partir des modalités thérapeutiques	125
2.	CA 15-3 ET RECHUTES	126
2.1.	Valeurs seuils.....	126
2.2.	Facteurs prédictifs des taux de CA 15-3 au diagnostic de récurrence.....	127
2.3.	Influence de la nature de la récurrence	128
2.3.1.	Récurrences locales	128
2.3.2.	Récurrences métastatiques	128
2.3.2.1.	Influence du nombre de localisations métastatiques	129

2.3.2.2.	Influence de la localisation métastatique	129
2.3.2.3.	Influence du statut des RH.....	130
2.3.2.4.	Influence du sous-type tumoral.....	130
CONCLUSION		132
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		134
ANNEXE.....		167

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Risque (en %) de développer un cancer du sein entre 0 et 74 ans chez les femmes selon la cohorte de naissance en France [40]	29
Tableau 2 : Classification PeV	31
Tableau 3 : Classification AJCC des cancers du sein	34
Tableau 4 : Classification pN des adénopathies régionales	36
Tableau 5 : Grade SBR modifié par Elston et Ellis [79]	37
Tableau 6 : Groupes pronostiques en fonction du type histologique	38
Tableau 7 : Interprétation de l'HIS pour l'amplification d'HER-2.....	46
Tableau 8 : Principaux facteurs prédictifs de rechute locale [9]	49
Tableau 9 : Principaux facteurs de rechute métastatique [9]	49
Tableau 10 : Principaux facteurs prédictifs de réponse aux traitements [9]	50
Tableau 11 : Caractéristiques, pronostics & modalités thérapeutiques des différents sous-types	55
Tableau 12 : Eléments du compte rendu de la biopsie préthérapeutique [121]	58
Tableau 13 : Eléments microscopiques du compte rendu d'examen microscopique [121]	61
Tableau 14 : Classifications de Chevallier et Sataloff [178] [179]	62
Tableau 15 : Classification des marqueurs tumoraux [196].....	72
Tableau 16 : Aire sous la courbe ROC et intérêt diagnostique d'un test [198]	78
Tableau 17 : Performances comparées des dispositifs de dosage de MUC-1 pour la détection des métastases.	81
Tableau 18 : CA 15-3 et récidives loco-régionales	93
Tableau 19 : CA 15-3 et récidives métastatiques	96
Tableau 20 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du site de première rechute métastatique ...	97
Tableau 21 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du nombre de sites métastatiques	97
Tableau 22 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du statut des RE de la tumeur initiale	98
Tableau 23 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du statut des RP de la tumeur initiale	99
Tableau 24 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du statut HER-2 de la tumeur initiale	99
Tableau 25 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du sous-type tumoral.	100
Tableau 26 : Comparaison des recommandations internationales pour l'utilisation du CA 15-3 et de son analogue le BR 27-29 dans le cancer du sein.....	103
Tableau 27 : Caractéristiques cliniques et histologiques de l'ensemble de la population et des différents groupes.	109

Tableau 28 : Réponses histologiques à la CNA de l'ensemble de la population et des différents groupes.	110
Tableau 29 : Modalités thérapeutiques.....	111
Tableau 30 : Corrélation du CA 15-3 aux facteurs pronostiques classiques de la maladie initiale	113
Tableau 31 : Distribution des taux de CA 15-3 à la rechute mesurés chez 182 patientes.....	114
Tableau 32 : Sensibilité du CA 15-3 lors du diagnostic de rechute en fonction du type de progression et du sous-type moléculaire de la tumeur initiale.	115
Tableau 33 : Identification de critères prédictifs d'une élévation de CA 15-3 au-delà du seuil de 25 kU.L ⁻¹	116
Tableau 34 : Performances diagnostiques comparées du CA 15-3 dans la détection des RL selon les seuils utilisés : 20, 25, 26 & 30 kU.L ⁻¹	119
Tableau 35 : Performances diagnostiques comparées du CA 15-3 dans la détection des MAD selon les seuils utilisés : 20 , 25, 26 & 30 kU.L ⁻¹	119
Tableau 36 : Performances diagnostiques comparées du CA 15-3 dans la détection des MAD selon le statut des RH et au seuil de 26 kU.L ⁻¹	121

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer du sein par âge en 2012 [40]	27
Figure 2 : Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France : tendance chronologique [40]	28
Figure 3 : Classification T des tumeurs primitives [61]	32
Figure 4 : Classification N des ganglions lymphatiques régionaux [61]	33
Figure 5 : Métastases (M) [61]	33
Figure 6 : Aspect histologique de carcinomes canaux infiltrants de grade SBR I (a), II (b) et III (c) [80]	37
Figure 7 : Marquage d'embolies vasculaires lymphatiques et sanguins [94]	39
Figure 8 : Détection de l'antigène Ki-67 sur une coupe tumorale fixée [104]	40
Figure 9 : Marquage des cellules en phase S à l'aide de ³ H-thymidine [112]	41
Figure 10 : Marquage des récepteurs aux œstrogènes & à la progestérone sur coupes histologiques [80]	43
Figure 11 : Amplification de l'oncogène HER-2 [131]	44
Figure 12 : Marquage d'HER-2 en IHC : (a) 0 négatif, (b) 2+ équivoque, (c) 3+ positif [134]	45
Figure 13 : Amplification du proto-oncogène HER-2 (en rouge) par HIS.	45
Figure 14 : Rôle d'uPA et de PAI-1 dans la prolifération tumorale [137]	47
Figure 15 : Schémas des carcinomes canalaire et lobulaire infiltrants [150]	51
Figure 16 : De l'in-situ à l'infiltrant [150]	52
Figure 17 : Histologie du tissu mammaire normal [61]	53
Figure 18 : Aspect en immunohistochimie des différents sous-types moléculaires [157]	55
Figure 19 : Modalités de choix de la thérapeutique néo-adjuvante en fonction des caractéristiques tumorales [176]	59
Figure 20 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER 2- [176]	63
Figure 21: Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER-2+ [176]	64
Figure 22 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH- [176]	64
Figure 23 : Choix du seuil de décision clinique d'un marqueur tumoral idéal [196]	70
Figure 24 : Evolution de la concentration sérique du marqueur tumoral idéal (d'après Troalen F et col.)	71
Figure 25 : Marqueurs tumoraux par organe (d'après Pichon M-F & col.)	71
Figure 26 : Facteurs influençant la concentration sérique d'un marqueur tumoral [196]	72

Figure 27 : Distribution des concentrations de marqueurs chez les sujets sains & malades [196]	73
Figure 28 : Sensibilités comparées de différentes méthodes de détection de cellules cancéreuses [197]	73
Figure 29 : Utilisations cliniques potentielles d'un marqueur (d'après Troalen F)	74
Figure 30 : Choix du seuil de décision clinique d'un marqueur tumoral [196]	75
Figure 31 : Performances diagnostiques d'un marqueur tumoral [196]	75
Figure 32 : Influence du choix du seuil décisionnel sur les performances diagnostiques d'un marqueur [196]	76
Figure 33 : Détermination de la limite supérieure de la normalité chez des sujets sains [196]	77
Figure 34 : Aspects des courbes ROC et intérêt diagnostique d'un test [196]	78
Figure 35 : Courbe ROC et choix du seuil de décision [198]	79
Figure 36 : Histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques » : niveau « normal »	80
Figure 37 : Histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques » : niveau « pathologique »	80
Figure 38 : Techniques de dosage des glycoprotéines dérivées du gène MUC-1 [212]	84
Figure 39 : Flowchart de l'étude	108
Figure 40 : Distribution des taux de CA 15-3 chez les patientes sans récurrence	112
Figure 41 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des récurrences locales	117
Figure 42 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD	118
Figure 43 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD pour les tumeurs RE+ et/ou RP+	120
Figure 44 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD pour les tumeurs RE- et RP-	121

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
AcM : Anticorps Monoclonal
AJCC : American Joint Committee on Cancer
ASC : Aire Sous la Courbe
ASCO : American Society of Clinical Oncology
BASO : British Association of Surgical Oncologists
BCM : Breast Carcinoma associated Mucin
BRCA : BReast Cancer Antigen
CA 15-3 : Carbohydrate Antigen 15-3
CAM : Carcinoma Associated Mucin
CDK : Cyclin Dependant Kinase
CGFL : Centre Georges-François Leclerc
CIS : Carcinome In Situ
CISH : Chromogenic In Situ Hybridization
CMF : Cyclophosphamide Méthothrexate Fluorouracile
CNA : Chimiothérapie Néo Adjuvante
CT : Chimiothérapie
CTC : Cellules Tumorales Circulantes
cTNM : clinical Tumor Node Metastasis
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EGTM : European Group on Tumor Markers
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA : Food And Drug Administration
FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor
FISH : Fluroescence In Situ Hybridization
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2
HIS : Hybridation In Situ
HT : Hormonothérapie
ICAM : Intercellular Adhesion Molecule
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut National du Cancer

INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IRMA : Immunoradiometric Assay
LAK : Lymphokine Activated Killer
LOE : Level Of Evidence
LSN : Limite Supérieure de Normalité
MAD : Métastase à distance
MCA : Mucin-like Carcinoma associated Antigen
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
MUC-1 : Mucin-1
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1
PARP : Poly-ADP Ribose Phosphate
pCR : pathological Complete Response
PEM : Polymorphic Epithelial Mucin
PEV : Poussée EVolutive
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
pTNM : pathological Tumor Node Metastasis
RE : Récepteurs aux Œstrogènes
RH : Récepteurs Hormonaux
RL : Récidive Locale
ROC : Receiver Operating Characteristics
RP : Récepteurs à la Progestérone
RS : Recurrence Score
RT : Radiothérapie
RT-qPCR : Reverse Transcriptase-quantitative Polymerase Chain Reaction
S% : Pourcentage de cellules en phase S
SBR : Scarff Bloom Richardson
SOR : Standards, Options et Recommandations de la FNCLCC
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TGF α : Tumor Growth Factor alpha
TMUGS : Tumor Marker Utility Grading System
TNM : Tumor Node Metastasis
TPA : Tissue Polypeptide Antigen
TPS : Tissue Polypeptide Specific-antigen
TRACE : Time-Resolved Amplified Cryptate Emission

UICC : Union for International Cancer Control

uPA : urokinase Plasminogen Activator

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

Le CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein. Les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes et panels d'expert pour la surveillance post-thérapeutique des cancers du sein localement avancés ne préconisent pas l'utilisation des marqueurs biologiques des cancers du sein [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]. En effet, même s'il a été démontré que le CA 15-3 permet de diagnostiquer près de 75% des métastases à distance (MAD) [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18], en anticipant de 6 à 9 mois les signes cliniques ou radiologiques des lésions secondaires, aucun bénéfice d'un traitement précoce de ces métastases n'a été prouvé, ni sur l'espérance de vie des patientes, ni sur leur qualité de vie en phase métastatique. Le dosage du CA 15-3 n'est donc préconisé que pour le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement en phase métastatique en l'absence d'autres cibles mesurables [1] [2] [3] [6] [7] [19].

Pourtant la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique semble s'être considérablement améliorée ces 20 dernières années [20] [21] [22]. La médecine personnalisée qui utilise le profil moléculaire, notamment génétique, des individus et/ou de leur tumeur pour guider les décisions thérapeutiques est aujourd'hui largement initiée [23] [24]. Récemment de nouvelles drogues de la classe des agents cytotoxiques [25], des inhibiteurs de kinases [26], des inhibiteurs de la voie PI3K/Akt/mTOR [27] [28] [29] ou encore des anticorps monoclonaux [30] [31] [32] ont démontré un impact thérapeutique majeur en situation métastatique avec un bénéfice aussi bien en termes de survie sans progression que de survie globale.

En dépit des recommandations, le dosage du CA 15-3 est souvent utilisé pour la surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein [11] [33]. Bien que l'interprétation des marqueurs sur un mode cinétique soit recommandée [9], les pratiques actuelles reposent encore trop souvent sur la notion de dépassement d'un seuil statistique. Or la plupart des seuils rapportés dans les notices des trousses sont déterminés par les fabricants à partir de la distribution des concentrations de CA 15-3 observées chez des sujets sains [34]. L'utilisation de cette limite supérieure des valeurs normales (LSN) comme outil de suivi chez des femmes ayant déjà présenté un cancer du sein primitif paraît donc contestable, la distribution du CA 15-3 chez ces patientes pouvant être différente de celle des sujets sains.

Plusieurs études ont montré que l'expression de MUC1, protéine dont le CA 15-3 est un peptide dérivé, est régulée par les œstrogènes [35] [36] et que l'élévation du CA 15-3 lors de la rechute métastatique dépend du statut des récepteurs hormonaux (RH) [18] [37] [38] [39].

Le but de ce travail rétrospectif est de déterminer la (les) valeur(s) seuil(s) optimale(s) de CA 15-3 pour la détection précoce des récidives et d'étudier, dans cette situation clinique, l'influence de la nature de la récidive et du statut hormonal de la tumeur primitive sur les performances diagnostiques du marqueur.

PARTIE I : LE CANCER DU SEIN

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

1.1. INCIDENCE ET MORTALITE

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique. En France, il est le second cancer le plus fréquemment diagnostiqué, tous sexes confondus, derrière le cancer de la prostate. Chez la femme, il est le plus fréquent des cancers : il représente à lui seul 31,5 % de l'ensemble des nouveaux cas. Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués en 2012 est estimé à 48 763. Cette pathologie est très majoritairement féminine et concerne 1 homme pour 100 femmes. Les taux (standardisés monde) d'incidence et de mortalité en sont respectivement de 88,0 et 15,7 pour 100 000 femmes. Avec environ 11 886 de décès estimés en 2012, le cancer du sein est au 1^{er} rang des décès par cancer chez la femme (18,8%) [40].

En 2012, l'âge moyen au diagnostic est de 63 ans, et l'âge moyen au décès de 72 ans : le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence croît avec l'âge ([Figure 1](#)) [40].

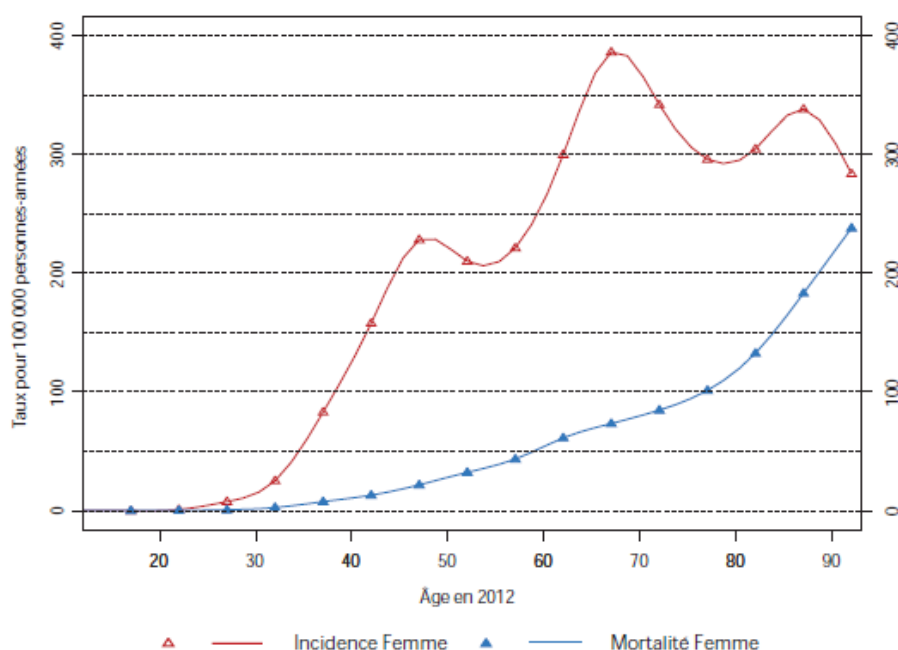


Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer du sein par âge en 2012 [40]

Si l'incidence annuelle du cancer du sein en France a fortement augmenté entre 1980 et 2000 (le nombre de cas a presque doublé), elle est en diminution depuis 2005 ([Figure 2](#)). La diminution de l'incidence concerne principalement les tumeurs diagnostiquées à un stade précoce (T1/T2-N0-M0). Elle est surtout observée dans le groupe des femmes âgées de 50 à 74

ans [41]. Un facteur de cette baisse d'incidence pourrait être la diminution de la prescription de traitements hormonaux de la ménopause. La stabilisation de plusieurs facteurs de risque au cours des dernières années (âge tardif de la première grossesse, moins d'allaitement...) et surtout l'effet de saturation du dépistage organisé ou individuel doivent être également évoqués [41] [42].

La mortalité du cancer du sein est restée relativement stable jusqu'à 1995 puis a diminué significativement jusqu'en 2012. Pour expliquer cette baisse de mortalité, il est difficile de faire la part entre un diagnostic plus précoce apporté par le dépistage et l'amélioration des traitements et de leurs indications.

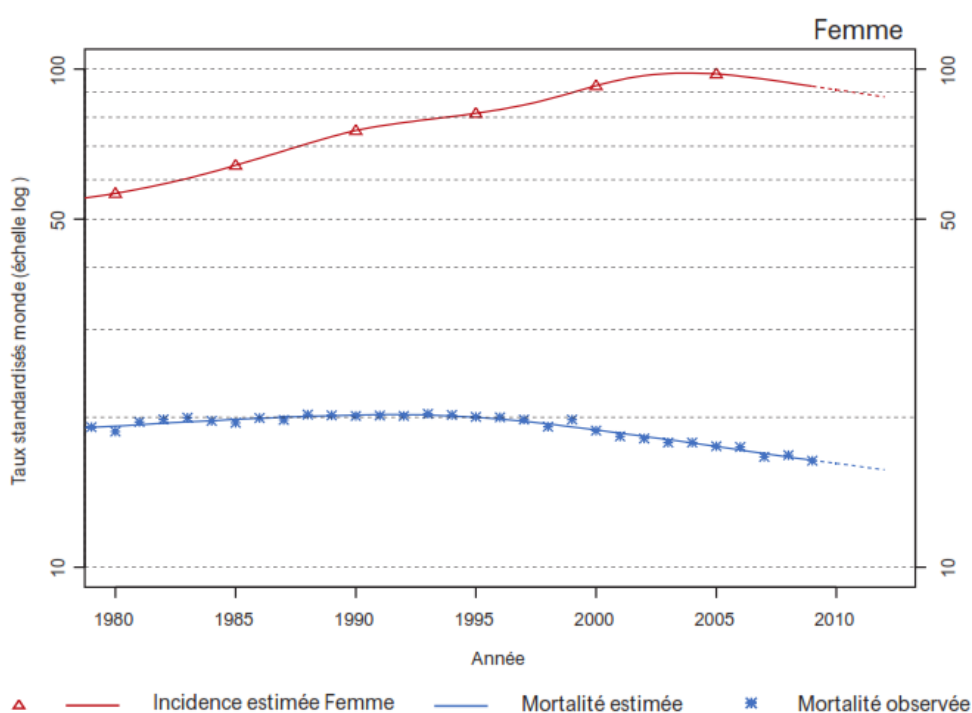


Figure 2 : Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France : tendance chronologique [40]

1.2. FACTEURS DE RISQUE

Si de nombreux facteurs de risque génétiques, hormonaux et/ou environnementaux ont été identifiés, l'étiologie du cancer du sein reste largement méconnue. Les formes familiales avec une prédisposition génétique concernent 5 à 10% des cancers du sein [43]. Le risque d'être atteint d'un cancer du sein est ainsi 2 fois plus important chez les femmes dont la mère ou la sœur est atteinte d'un cancer du sein [43]. Des gènes de prédisposition ont été identifiés : la mutation du gène suppresseur de tumeur BReast Cancer Antigen (BRCA) 1 dans le syndrome sein-ovaire [44], la mutation de BRCA 2 dans les associations de cancers chez la femme et chez

l'homme [45] et le gène de la protéine p53 à transmission autosomique dominante dans le syndrome de Li et Fraumeni [46].

D'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que :

- L'exposition aux œstrogènes, avec un risque accru en cas de puberté précoce, de ménopause et de première grossesse tardives, de nulliparité et d'antécédent de traitement hormonal substitutif de la ménopause [47] ;
- Les antécédents personnels d'hyperplasie atypique [47] ;
- La surcharge pondérale [48] ;
- La consommation d'alcool [48] ;
- L'exposition à des radiations ionisantes [49].

Les facteurs environnementaux sont pour leur part encore mal évalués et constituent une des pistes de recherche privilégiées par l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Institut de Veille Sanitaire (INVS).

Le risque de développer un cancer du sein a fortement augmenté ces dernières décennies ([Tableau 1](#)). L'infléchissement de l'augmentation de ce risque chez les femmes nées après 1945 serait lié à une stabilisation des facteurs de risque auxquels sont exposées les jeunes générations (parité, âge de la première grossesse, allaitement), même s'il est difficile de quantifier la part due à l'évolution de ces facteurs de risque environnementaux ou comportementaux.

Cohorte de naissance						
1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950
5,80	6,40	7,37	8,64	9,58	9,70	9,08

Tableau 1 : Risque (en %) de développer un cancer du sein entre 0 et 74 ans chez les femmes selon la cohorte de naissance en France [40]

1.3. PRONOSTIC

Le cancer du sein se situe parmi les cancers de bon pronostic, même si ce constat doit être pondéré devant l'indiscutable hétérogénéité clinique et biologique de la maladie. La survie nette des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein entre 1989 et 2004 est de 97% à 1 an, 86% à 5 ans et 76% à 10 ans [40]. Le diagnostic à un stade de plus en plus précoce de ces cancers grâce au dépistage et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique contribuent à l'augmentation de la survie. La survie nette à 10 ans diminue avec l'âge passant de 83 % chez

les femmes âgées de 45 à 54 ans à 65 % chez les femmes de 75 ans et plus. A noter que les femmes jeunes de moins de 45 ans ont une survie nette à 10 ans de seulement 75 % [50] du fait d'un diagnostic plus tardif lié à l'absence de dépistage organisé dans cette tranche d'âge et/ou à la présence de cancers plus agressifs.

2. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS DU CANCER DU SEIN

Un facteur pronostique est un critère dont l'état initial est associé à la survie sans rechute ou à la survie globale indépendamment de la thérapeutique utilisée alors qu'un facteur prédictif est un critère dont l'état initial est corrélé à la réponse (ou non réponse) de la tumeur à un traitement donné [51]. Certains facteurs sont mixtes, c'est-à-dire à la fois prédictifs et pronostiques.

De très nombreux facteurs pronostiques ont été décrits dans le cancer du sein. Ces facteurs sont cliniques, morphologiques, biologiques et moléculaires. Ils peuvent être rattachés aux caractéristiques tumorales intrinsèques telles que la vitesse et la durée de croissance tumorale, la prolifération ou la capacité d'invasion et de dissémination de la tumeur.

2.1. FACTEURS CLINIQUES

2.1.1. L'âge

L'âge de la patiente au diagnostic constitue un facteur pronostique des récurrences locales et métastatiques [52] [53]. Avant la ménopause le pronostic du cancer du sein est d'autant plus mauvais que la patiente est jeune. Ainsi le risque de récurrence locale et de décès lié au cancer est-il maximal chez les femmes de moins de 35 ans du fait de facteurs histo-pronostiques plus péjoratifs [54] [55]. Certaines études vont même jusqu'à faire du statut pré ménopausique un facteur de risque de récurrence locale [56]. Après la ménopause le risque de décès lié au cancer n'augmente qu'après 70 ans du fait de comorbidités importantes [52] [53].

2.1.2. La grossesse

La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post-partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic [57].

2.1.3. Le score PEV

Le score PEV (Poussée EVolutive) est un score d'évolutivité clinique institué par le Centre Gustave Roussy en 1969 ([Tableau 2](#)). Il s'agit d'une description dynamique, complémentaire de la classification TNM, destinée à informer sur la rapidité de croissance de

la tumeur. Cette classification n'est pas appliquée internationalement, mais fait l'objet d'un large consensus français.

PEV	Description
PEV0	Pas de signe d'évolution rapide
PEV1	Tumeur à croissance rapide (augmentation de taille, œdème cutané, etc.)
PEV2	Idem avec signes inflammatoires localisés (en regard de la tumeur)
PEV3	Sein globalement inflammatoire (>1/3 du sein, mastite carcinomateuse)

Tableau 2 : Classification PeV

S'agissant d'une description clinique, la classification PEV est d'une relative imprécision, notamment en ce qui concerne la notion de croissance rapide, souvent subjective [58].

Cette classification est surtout utilisée pour le cancer du sein inflammatoire, entité clinique rare (2-5% des cancers du sein environ) dont la survie à 5 ans ne dépasse pas 50%. Il s'agit souvent d'un carcinome canalaire infiltrant peu différencié, de haut grade SBR, très agressif et exprimant peu les récepteurs hormonaux [59].

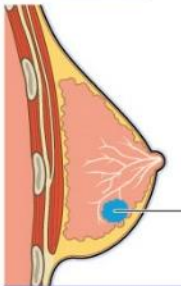
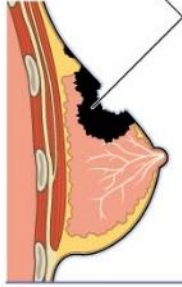
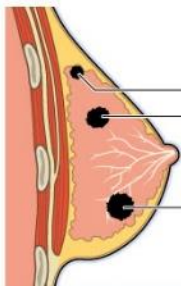
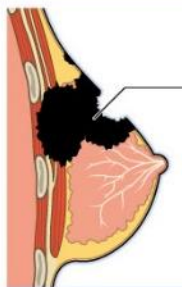
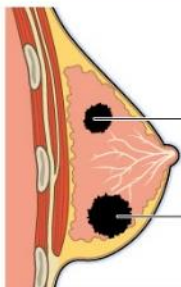
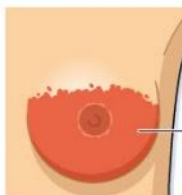
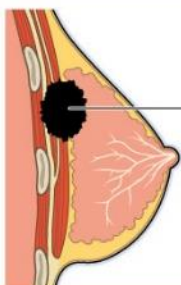
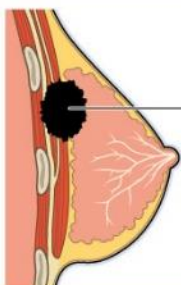
2.1.4. La classification TNM

La classification clinique TNM (Tumor Node Metastasis) de l'UICC (Union for International Cancer Control) apprécie la taille tumorale (T), l'envahissement des ganglions axillaires (N pour node, ganglion en anglais) et la présence de métastases (M).

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM". En dépit d'une certaine imprécision et d'une moins bonne fiabilité de l'appréciation clinique par rapport à l'appréciation histologique, cette classification permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche pronostique, la survie des tumeurs mammaires métastatiques étant moins bonne que celle des tumeurs non métastatiques (63% contre 96% à un an, 11% contre 77% à 5 ans et 2% contre 62% à 10 ans) [60].

2.1.4.1. Tumeur primitive (T)

Les critères d'appréciation de la taille tumorale (T) sont résumés dans la [Figure 3](#).

Tumeur primitive		Tumeur évoluée	
	Tx aucune information sur la tumeur T0 pas de tumeur primitive		
	Tis carcinome in situ		T4b tumeur étendue à la peau, quelle que soit sa taille : - œdème - peau d'orange - ulcération
	T1 tumeur < 2 cm T1a tumeur < 0,5 cm T1b 0,5 < tumeur < 1 cm T1c 1 - 2 cm		T4c T4a + T4b
	T2 2 < tumeur < 5 cm		T4c cancer inflammatoire
	T3 tumeur > 5 cm		
	T4a tumeur étendue à la paroi thoracique, quelle que soit taille		

[Figure 3 : Classification T des tumeurs primitives \[61\]](#)

2.1.4.2. Adénopathies régionales (N)

Le clinicien évalue la présence d'adénopathies palpables (N) selon les critères exposés dans la [Figure 4](#).

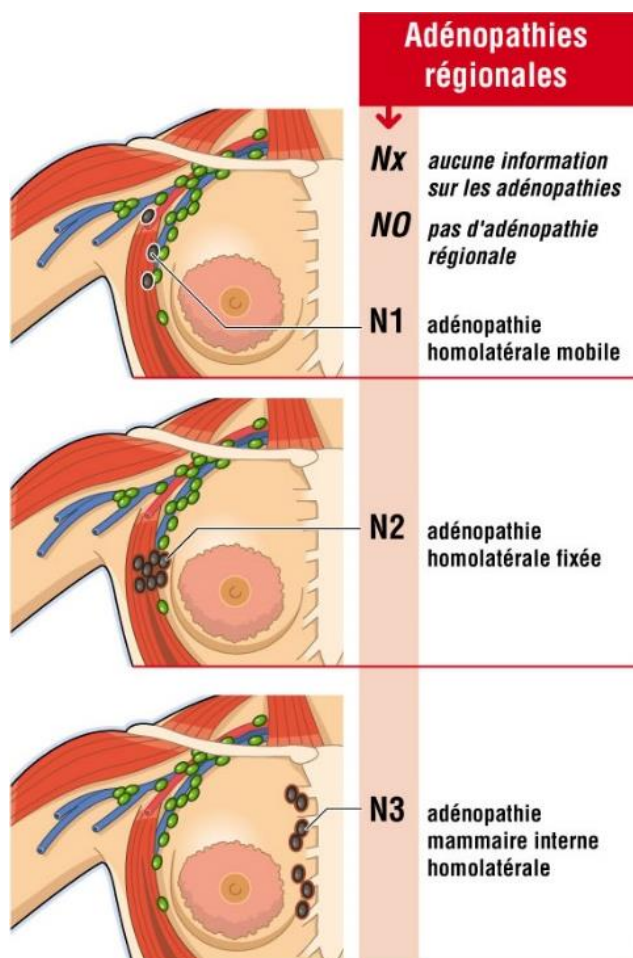


Figure 4 : Classification N des ganglions lymphatiques régionaux [61]

2.1.4.3. Métastases (M)

Le clinicien recherche la présence de métastases (M) selon les critères décrits par la [Figure 5](#).

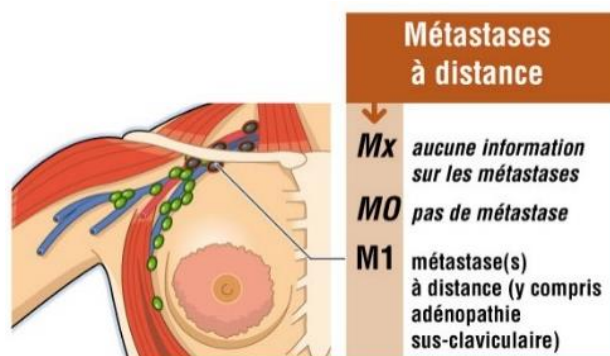


Figure 5 : Métastases (M) [61]

Les métastases peuvent être catégorisées selon les rubriques suivantes : pulmonaire **PULM**, osseuse **OSS**, hépatique **HEP**, surrénalienne **ADR**, cérébrale **BRA**, médullaire **MAR**, pleurale **PLE**, péritonéale **PER**, cutanée **SKI**, lymphatique **LYM** et autres **OTH**.

2.1.5. Le stade AJCC

Les données de la classification clinique TNM peuvent être regroupées en 5 stades différents, numérotés de 0 à IV et définis par la classification de l’AJCC (American Joint Comitee on Cancer) [62] ([Tableau 3](#)) :

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 3 : Classification AJCC des cancers du sein

Le pronostic de la maladie est d’autant plus défavorable que le diagnostic est établi à un stade avancé [63] [64].

2.2. FACTEURS HISTOLOGIQUES

2.2.1. Classification anatomopathologique pTNM

La classification pTNM (p pour « pathological »), classification anatomopathologique post-chirurgicale, est plus précise que la classification clinique.

2.2.1.1. Tumeur primitive (pT)

La taille tumorale histologique pT est mesurée à l'état frais dans les 3 plans de l'espace (mesure macroscopique) puis sur lame en ne tenant compte que de la composante infiltrante [65]. Les catégories pT correspondent aux catégories T de la classification TNM.

La taille tumorale pT est corrélée au taux d'envahissement ganglionnaire axillaire : 20% pour les tumeurs de moins de 10 mm, 70% pour des tumeurs de plus de 50 mm [66]. C'est également un facteur pronostique de récurrence locale [67] et de survie. La survie des patientes à 5 ans passe ainsi de 91% pour les tumeurs de moins de 20 mm, à 80% pour les tumeurs de 20 à 50 mm et à 63% pour les tumeurs de plus de 50 mm [68]. La taille tumorale pT est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [69].

2.2.1.2. Envahissement ganglionnaire régional (pN)

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire nécessite l'examen d'au moins 10 ganglions axillaires. Les ganglions macroscopiquement envahis sont prélevés selon une seule coupe contrairement aux autres ganglions qui sont examinés dans leur intégralité [70]. L'envahissement ganglionnaire régional est un facteur pronostique indépendant majeur de récurrence locale [71], de progression métastatique [72] et de survie [60] [65]. Le nombre de ganglions axillaires envahis est également un facteur pronostique de survie [52]. La survie à 10 ans passe ainsi de 74% en l'absence d'envahissement ganglionnaire, à 58% lorsque 1 à 3 ganglions sont envahis et à 29% quand au moins 4 ganglions axillaires sont atteints [60]. L'atteinte des ganglions de la chaîne mammaire interne et de l'étage axillaire supérieur est également un facteur de mauvais pronostic [57].

Les ruptures capsulaires observées souvent en cas d'envahissement ganglionnaire massif semblent avoir une influence pronostique défavorable dont le caractère indépendant n'est toujours pas démontré [73].

La signification pronostique des cellules tumorales isolées (cellules isolées ou micro amas tumoraux de taille inférieure à 0,2 mm et sans signe d'agressivité) [74] et des micro-métastases (amas de cellules tumorales de plus de 0,2 mm et de moins 2 mm) [75] [76] reste très controversée.

La classification pN des adénopathies régionales [77] est détaillée dans le [Tableau 4](#).

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux pN0(i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative pN0(i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique positive, envahissement $\leq 0,2$ mm pN0(mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative pN0(mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaire internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Tableau 4 : Classification pN des adénopathies régionales

2.2.2. Le grade histologique

Le grade histologique le plus couramment utilisé en France est celui de Scarff-Bloom-Richardson (grade SBR) [78] modifié par Elston et Ellis [79]. Ce grade évalue d'activité proliférative de la tumeur et s'applique à tous les carcinomes invasifs. Il ne s'applique pas aux carcinomes *in situ*. Il prend en compte 3 critères histologiques qui sont cotés de 1 à 3 : la

différenciation tubulo-glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et le nombre des mitoses. Ces scores sont sommés pour obtenir le score global ([Tableau 5](#)).

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75% : tumeur bien différenciée	1
10 à 75% : tumeur moyennement différenciée	2
< 10% : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variation marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (sur 10 champs de 0,48 mm de diamètre au grossissement x400 ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Tableau 5 : Grade SBR modifié par Elston et Ellis [79]

L'aspect histologique des tumeurs de grade SBR I, II et III est présenté [Figure 6](#).

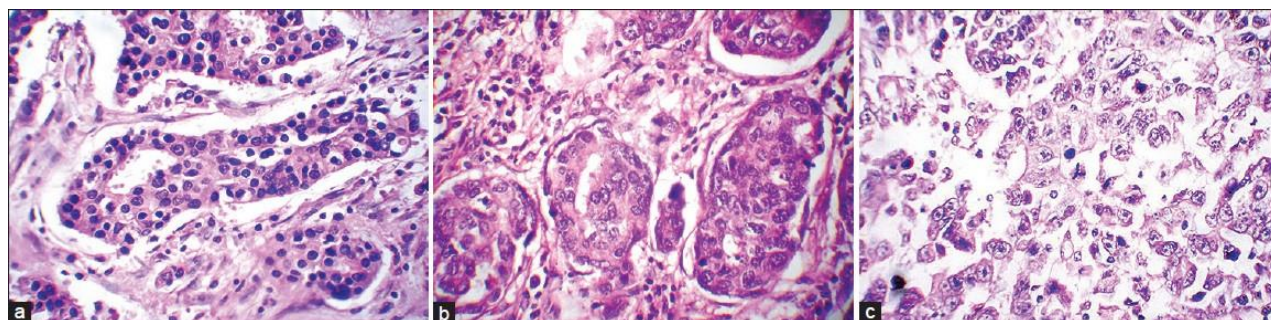


Figure 6 : Aspect histologique de carcinomes canauxaires infiltrants de grade SBR I (a), II (b) et III (c) [80]

Un grade SBR élevé est un facteur de risque de récurrence locale. Les taux de rechute locale à 8 ans sont respectivement de 9, 13 et 25% selon que la tumeur est de grade I, II ou III [81].

Le grade SBR est également un facteur pronostique indépendant du risque métastatique et de survie [60]. Les survies globale et sans récurrence sont plus courtes pour les tumeurs de grade III que pour les tumeurs de grade I et II [82]. Dans la série d'Elston, les taux de décès liés au cancer à 15 ans sont de 21, 50 et 59% selon que le grade de la tumeur est de I, II ou III respectivement [79].

Le grade SBR est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie : les tumeurs de grade III répondent mieux aux traitements cytostatiques que les tumeurs de grade I ou II [83].

2.2.3. Le type histologique

Les carcinomes mammaires peuvent être classés en 4 principaux groupes pronostiques selon le type histologique [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] ([Tableau 6](#)).

Pronostic	Survie à 10 ans	Types histologiques
Excellent	>80%	Cribriforme infiltrant, tubulaire, tubulo-lobulaire, mucineux
Bon	60-80%	Tubulaire mixte, canalaire mixte, médullaire atypique, lobulaire alvéolaire
Médiocre	50-60%	Papillaire invasif, lobulaire classique, médullaire
Mauvais	<50%	Canalaire infiltrant, lobulaire solide, canalaire/lobulaire mixte
Très mauvais	30%	Cancer du sein inflammatoire

Tableau 6 : Groupes pronostiques en fonction du type histologique

Le type histologique est connu pour être un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie. Les taux de réponse des tumeurs infiltrantes sont plus faibles pour les carcinomes lobulaires que pour les carcinomes canauxaires [91].

2.2.4. Les embolies vasculaires péri-tumoraux

Les embolies vasculaires sont définies par la présence de structures carcinomateuses dans la lumière des vaisseaux lymphatiques et/ou sanguins situés en périphérie de la tumeur. Leur présence est associée à un risque de rechute locale [92] et métastatique [93]. La [Figure 7](#) illustre le marquage d'embolies vasculaires lymphatiques et sanguins par hématoxyline et éosine (respectivement A & C) ou en immunohistochimie (respectivement B & D) [94].

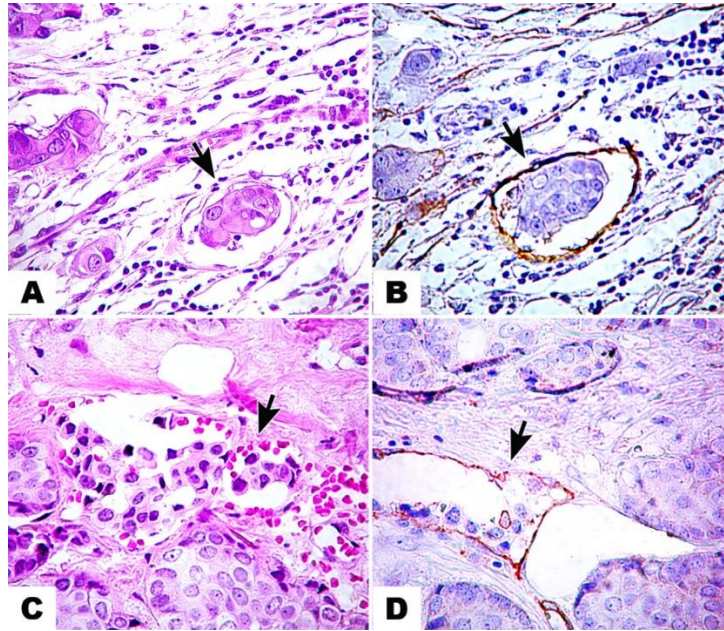


Figure 7 : Marquage d'emboles vasculaires lymphatiques et sanguins [94]

2.2.5. La composante canalaire

La présence d'une composante intracanaulaire extensive associée au carcinome infiltrant expose à un risque de résection chirurgicale incomplète et donc à un risque accru de récurrence locale [56]. Son absence est corrélée à un taux de survie plus faible [95].

2.2.6. L'envahissement des marges d'exérèse

Le respect d'une technique chirurgicale rigoureuse est essentiel pour obtenir des limites d'exérèse suffisamment larges tout autour de la tumeur lorsque celle-ci est retirée. La présence de marges d'exérèse envahies après traitement conservateur est en effet un facteur pronostique indépendant de récurrence locale [96], peut-être le plus important. Dans l'étude de Di Biase [97], le taux de rechute locale est de 13% lorsque les marges sont saines contre 31% lorsque celles-ci sont envahies. L'envahissement des marges d'exérèse a également été décrit par certains auteurs comme étant un facteur de risque métastatique [98].

2.2.7. Marqueurs de prolifération et d'invasivité

Les différentes méthodes d'évaluation de la prolifération et de l'invasivité tumorale actuellement disponibles ne sont pas superposables. Il est néanmoins admis qu'une prolifération élevée est un facteur pronostique péjoratif en termes de survies globale et sans récurrence [99].

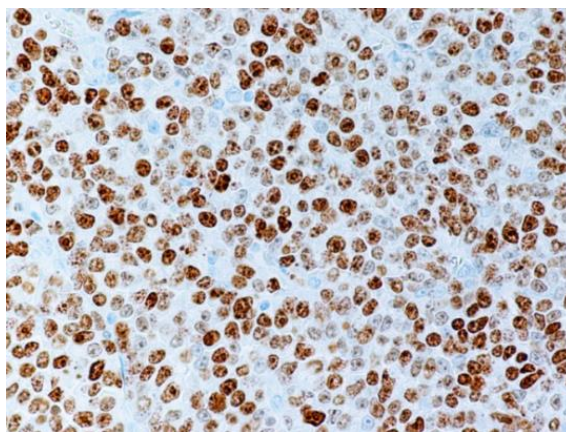
2.2.7.1. L'index mitotique

L'index mitotique est le moyen le plus simple d'apprécier la prolifération cellulaire. Il est évalué par comptage du nombre exact de mitoses sur 10 champs consécutifs à l'objectif x40 (grandissement 400). Qu'il soit pris isolément ou intégré dans le grade SBR, l'index mitotique est un puissant facteur pronostique des cancers infiltrants du sein. La survie à 10 ans passe ainsi de 90% à 80% selon que l'index mitotique est inférieur ou supérieur à 10 [100]. Une étude récente [101] montre que le taux de survie sans métastases à 15 ans varie de 88,3% à 73,4% selon que l'index mitotique est inférieur ou supérieur à 12.

Un index mitotique élevé est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie en situation adjuvante [102] ou néoadjuvante [103].

2.2.7.2. L'antigène Ki-67

L'antigène Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Il permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Il est recherché sur coupe tissulaire fixée par des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps monoclonaux ([Figure 8](#)). Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées. Les seuils de 10 et 30% sont utilisés pour les indications de chimiothérapie. Celle-ci est indiquée en cas de score élevé (≥ 30), contre-indiqué en cas de score faible (≤ 10) et discutée en cas de score intermédiaire (> 10 & < 30), le score étant confronté néanmoins aux autres facteurs pronostiques en RCP.



[Figure 8 : Détection de l'antigène Ki-67 sur une coupe tumorale fixée \[104\]](#)

Un score élevé est un facteur de mauvais pronostic en termes de récurrence locale et de progression métastatique [105] et un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [106] [107].

2.2.7.3. Le pourcentage de cellules en phase S (S%)

La phase S est la phase de synthèse cellulaire de l'ADN. Le pourcentage de cellules en phase S (noté S%) peut donc être considéré comme un marqueur de la prolifération tumorale, et peut être évalué :

- **Par cytométrie en flux** : cette technique, pratiquée sur des cellules tumorales mises en suspension, permet d'établir l'histogramme de distribution de l'ADN et de calculer le pourcentage de cellules en phase S. Le S% déterminé par cytométrie en flux fournit une information pronostique dans le cancer du sein [108] [109]. Sa relation avec la chimiosensibilité tumorale a été démontrée in vitro [110]. Il n'est cependant pas utilisée en pratique courante du fait de problèmes méthodologiques non encore résolus.
- **Par mesure de l'index de marquage à la thymidine tritiée (thymidine labelling index)** : cet index est déterminé par marquage des cellules en phase S par autoradiographie après incubation de tissu frais en présence de ^3H -thymidine ([Figure 9](#)). L'index de marquage à la thymidine tritiée est depuis longtemps reconnu comme étant un facteur prédictif de la rechute locale et de progression métastatique [111].



Figure 9 : Marquage des cellules en phase S à l'aide de ^3H -thymidine [112]

2.2.8. Les autres facteurs histologiques

D'autres facteurs histologiques ont une valeur pronostique controversée. Il s'agit de l'angiogenèse péri-tumorale, de la nécrose tumorale, de la fibrose et de l'élastose stromale [113] [114] [115].

2.3. FACTEURS BIOLOGIQUES ET MOLECULAIRES

L'American Society of Oncology (ASCO) a proposé en 2007 des recommandations pour l'usage marqueurs biologiques et moléculaires dans les cancers du sein [3]. Ces recommandations s'appuient sur le système TMUGS (Tumor Marker Utility Grading System) et sa classification par niveau de preuve ou *level of evidence* (LOE) [116] qui se décline en LOE I, II ou III selon que le niveau de preuve est respectivement élevé, intermédiaire ou bas. Trois biomarqueurs ont à ce jour atteint le LOE I pour leur utilité clinique dans le cancer du sein : le statut des récepteurs hormonaux (RH) pour sa valeur prédictive de réponse à l'hormonothérapie, le statut HER-2 pour sa valeur prédictive de réponse à un traitement ciblé anti-HER-2 et enfin l'activateur du plasminogène (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) pour leur valeur pronostique chez les patientes sans atteinte ganglionnaire.

D'autres facteurs ont atteint un niveau de preuve inférieur, LOE II ou III, notamment la recherche des cellules tumorales circulantes (CTC) ainsi que les signatures expertisées par technique de biologie moléculaire : la signature moléculaire « 21 gènes » (Oncotype DXTM) et la signature moléculaire « 70 gènes » (Mammaprint®).

2.3.1. Expression des récepteurs hormonaux

La connaissance du statut des RH est indispensable dès le diagnostic de toute tumeur invasive pour établir le plan thérapeutique de la patiente. Le statut des RH est historiquement le premier paramètre prédictif recommandé dans le cancer du sein [117] : il permet de prédire la réponse à l'hormonothérapie, première thérapie ciblée indiquée dans la maladie. Dans la population générale environ 20% des tumeurs sont négatives pour les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP) [118].

Les RE et les RP sont des facteurs de transcription nucléaire, régulant l'expression de différents gènes impliqués dans la prolifération, la survie cellulaire et la progression tumorale tels que la cycline D1, Bcl2 ou le VEGF. La synthèse du RP est sous contrôle des œstrogènes, et son expression est habituellement considérée comme un indicateur de la fonctionnalité du RE.

La détermination des RH s'effectue par technique immunohistochimique (IHC, standard), à partir de blocs de paraffine représentatifs de la tumeur ([Figure 10](#)). L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives. Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité des RE et des RP est fixé à 10 % de cellules marquées en France (quelle que soit l'intensité du signal) et à 1% en Europe et aux USA [119] [120] [121]. La

pertinence du seuil de 10% a été récemment consolidée par la parution d'un article qui montre que les caractéristiques des tumeurs dont le taux d'expression des RH est compris entre 1 et 10% les rapprochent du groupe des tumeurs RH négatives [122].

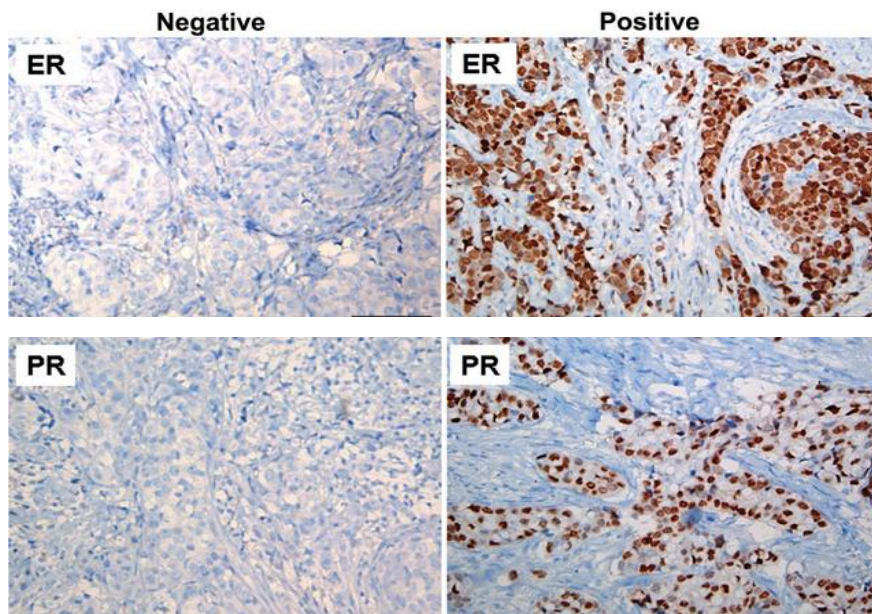


Figure 10 : Marquage des récepteurs aux œstrogènes & à la progestérone sur coupes histologiques [80]

L'expression des RE et/ou des RP est à ce jour le seul facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie ayant fait la preuve de niveau 1. Le niveau d'hormonosensibilité tumorale augmente avec le taux d'expression des RE [123]. A l'inverse, l'absence de RH constitue un facteur pronostic péjoratif de récurrence locale et de progression métastatique [72] [96].

La probabilité de réponse à l'hormonothérapie est d'environ 70 % pour les tumeurs RE+/RP+, contre moins de 10% pour les tumeurs RE-/RP- [124]. Cette probabilité est plus élevée quand la tumeur RE+ exprime également les RP [125].

Une valeur prédictive des RE pour la réponse à la chimiothérapie, qu'elle soit adjuvante ou néo-adjuvante, a été décrite. Dans l'étude de Petit et al [126], les taux de réponse complète en phase néo-adjuvante étaient respectivement de 28%, 9% et 3% en cas d'expression forte, moyenne ou faible des RE.

Une des pistes de recherche actuelle concerne la variation du niveau d'expression des RH au cours de l'évolution tumorale et en fonction de la pression thérapeutique. Ainsi, le statut RH peut différer entre tumeur primitive et métastase [127].

2.3.2. Evaluation du statut HER-2

Le Cerb-B2 ou protéine p185 est un récepteur membranaire présent à la surface des cellules normales. Il est codé par le gène Cerb-B2 ou HER-2/neu et participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. La surexpression et l'activation d'HER-2, retrouvée dans environ 20% des cancers du sein infiltrants [128], induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Les tumeurs sur-exprimant HER-2 sont initialement agressives, souvent volumineuses, et fréquemment associées à une atteinte ganglionnaire et à une survie sans récurrence plus courte [129] [130].

L'activation de l'oncogène HER-2 n'est pas due à une mutation ponctuelle mais à une amplification génique, c'est-à-dire à une multiplication du nombre de copies du gène HER-2 normal dont les conséquences sont la stimulation de sa transcription, une augmentation du nombre de récepteurs et une prolifération des cellules cancéreuses ([Figure 11](#)).

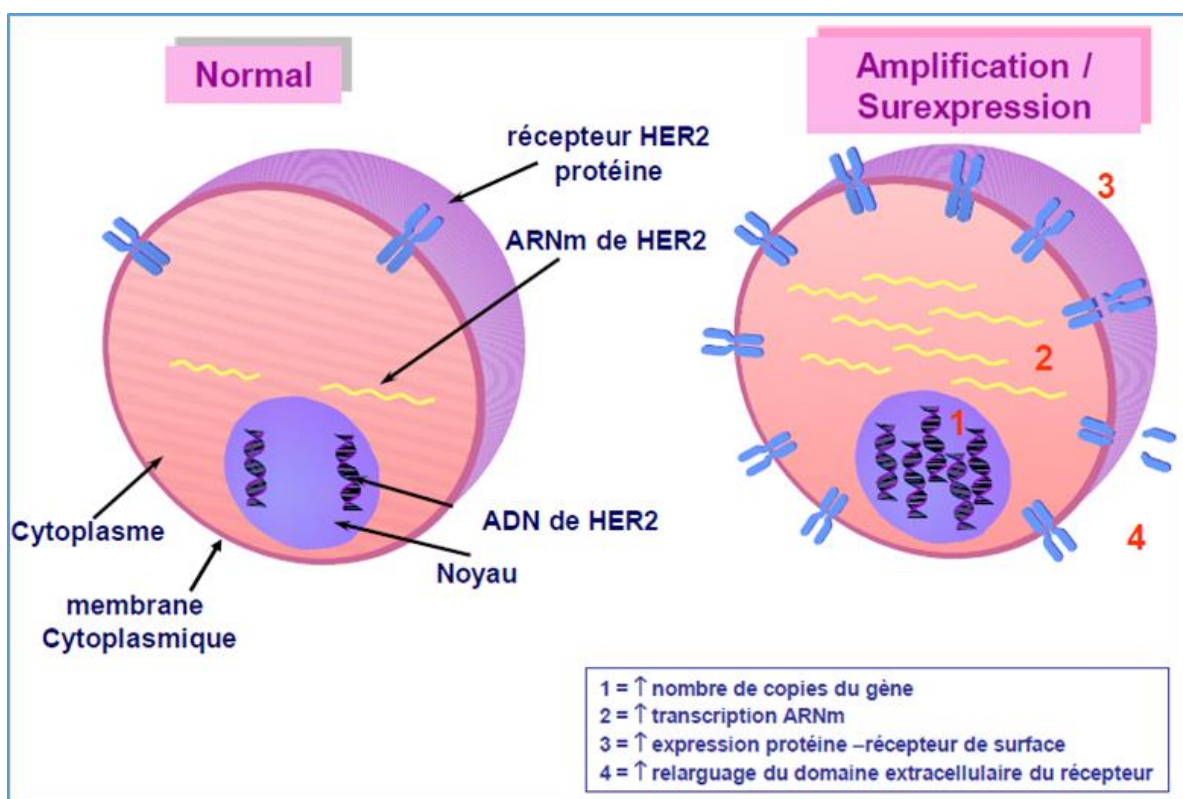


Figure 11 : Amplification de l'oncogène HER-2 [131]

L'apparition de traitements ciblés anti-HER-2 a radicalement transformé l'histoire naturelle des cancers du sein HER-2+, corrigeant presque complètement le mauvais pronostic initial des patientes [132]. Le trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal recombinant spécifique du récepteur, est le chef de file de ces thérapeutiques (autorisation de mise sur le marché en 2000).

La détermination du statut HER-2 est aujourd'hui systématique pour tout nouveau cas de cancer du sein afin d'établir le plan thérapeutique de la patiente (valeur prédictive de réponse à une thérapie ciblée anti-HER-2).

L'évaluation du statut HER-2 se fait d'abord par méthode IHC sur coupes en paraffine ([Figure 12](#)). Les résultats sont exprimés selon une graduation allant de 0 à 3+. Les scores négatifs sont 0 & 1+ (traitement anti-HER-2 non indiqué) et à l'opposé le score 3+ est considéré comme fortement positif (traitement anti-HER-2 indiqué). Pour tout score 2+, jugé faiblement positif, la surexpression de HER-2 doit être confirmée (ou infirmée) par une technique dite d'Hybridation In Situ (HIS) [133].

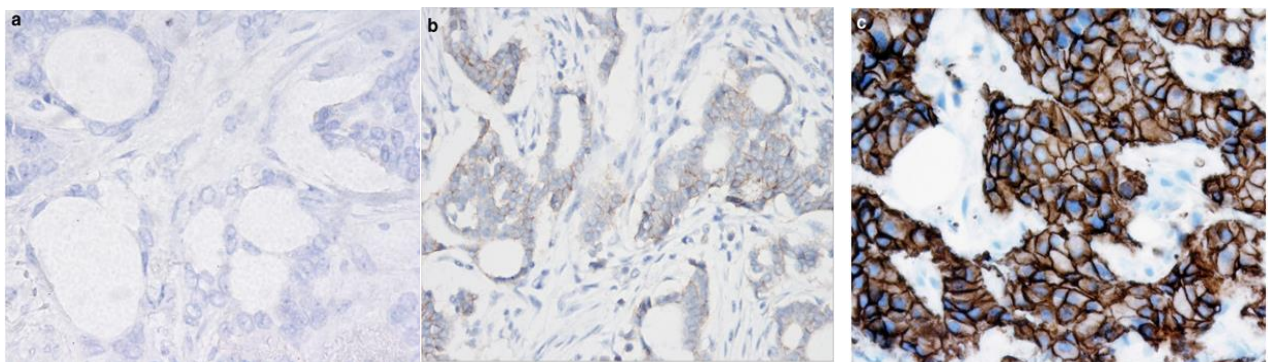


Figure 12 : Marquage d'HER-2 en IHC : (a) 0 négatif, (b) 2+ équivoque, (c) 3+ positif [134]

L'HIS, technique réservée à des centres spécialisés, est une méthode indirecte de la détection de la cible thérapeutique HER-2. On détecte l'amplification du gène et non sa surexpression ([Figure 13](#)).

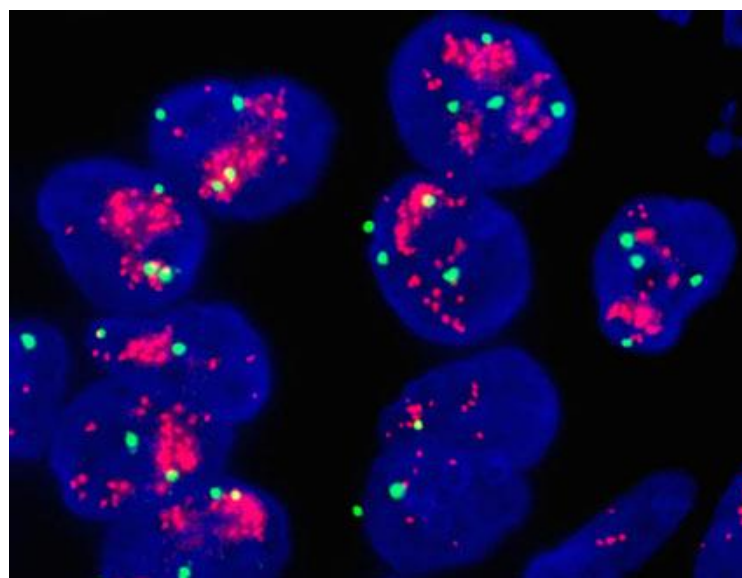


Figure 13 : Amplification du proto-oncogène HER-2 (en rouge) par HIS

Les modalités d'interprétation de l'HIS sont présentées dans le [Tableau 7](#).

Résultat	Nombre de copies	Ratio HER-2/C17	Statut HER 2	Indication thérapeutique anti-HER-2
HER-2 négatif	<4	∀ le ratio	HER-2 non amplifié	Non
HER-2 équivoque	$4 \leq \text{signaux HER-2} < 6$	$< 2,0$	HER-2 équivoque Refaire le test : autre bloc tumoral, ganglion ou métastase	Discussion en RCP en fonction des données clinico-biologiques si statut équivoque confirmé
HER-2 amplifié ≤ 10 % de la population tumorale	$4 \leq \text{signaux HER-2} < 6$	$\geq 2,0$	HER-2 amplifié. Population amplifiée ≤ 10 % : préciser le % Tester le contingent métastatique éventuel	Discussion de l'éligibilité en RCP en fonction de l'ensemble des données clinico-biologiques
HER-2 positif	$4 \leq \text{signaux HER-2} < 6$	$\geq 2,0$	HER-2 amplifié. Population amplifiée > 10 % : préciser le %.	Oui
HER-2 positif	≥ 6	∀ ratio. Préciser le % de la population amplifiée	HER-2 amplifié	Oui

Tableau 7 : Interprétation de l'HIS pour l'amplification d'HER-2

Au total, seules les tumeurs IHC 3+ ou IHC2+ positives (ou ambiguës) en HIS sont éligibles à une thérapie ciblée anti-HER-2.

Le statut HER-2 est également décrit comme étant un facteur prédictif de l'hormonosensibilité tumorale, la surexpression de la protéine HER-2 s'accompagnant d'une diminution de cette hormonosensibilité notamment chez les patientes traitées par létrozole (anti-aromatase) [135]. La présence d'une surexpression de HER-2 augmente par ailleurs le taux de réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracyclines [136].

2.3.3. Evaluation du statut uPA et PAI-1

L'uPA (urokinase Plasminogen Activator) et son inhibiteur PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) sont des enzymes protéolytiques qui jouent un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la régulation des protéines d'adhésion impliquées dans la liaison tumorale à la matrice et la migration cellulaire ([Figure 14](#)).

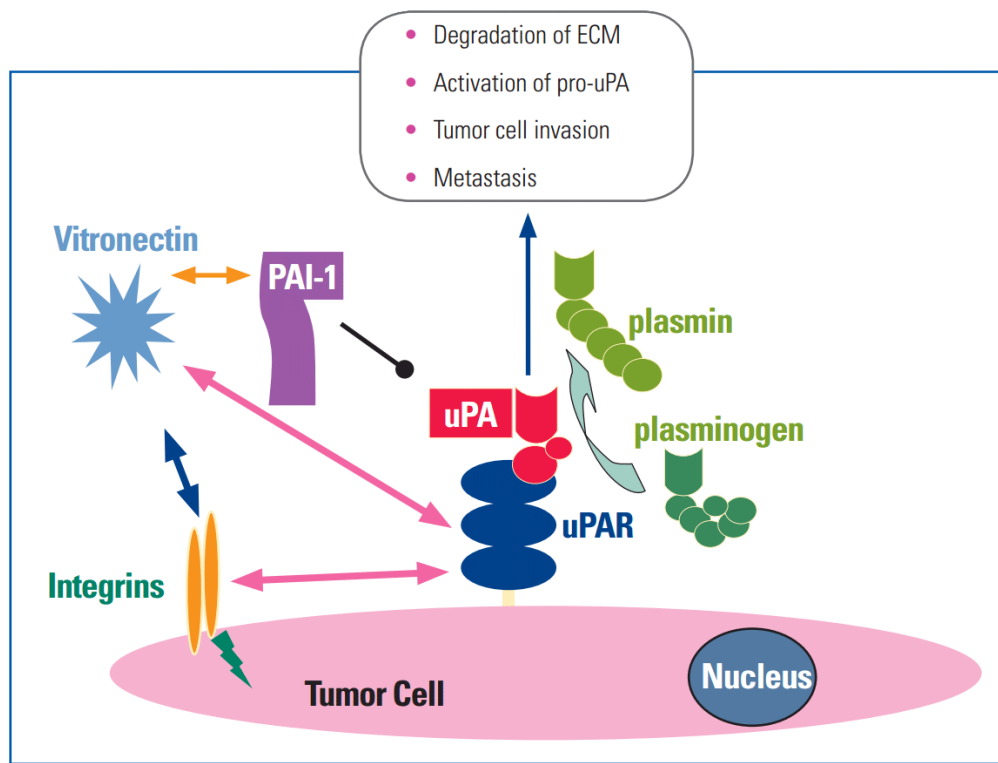


Figure 14 : Rôle d'uPA et de PAI-1 dans la prolifération tumorale [137]

Les mesures d'uPA/PAI-1 se font par technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) sur une préparation cytosolique d'un échantillon protéique tissulaire fraîchement prélevé, rapidement congelé et contrôlé sur le plan anatomopathologique [138].

Chez les patientes pN0, les biomarqueurs uPA/PAI-1 ont une valeur pronostique forte sur la survie sans récidence à 10 ans (niveau de preuve élevé) [139] [140] [141] [142]. Pour les patientes N+ ou pour celles dont les tumeurs expriment fortement les RE, seul PAI-1 présenterait une valeur pronostique (niveau de preuve bas) [141] [143] [144].

uPA/PAI-1 ont une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base d'anthracyclines (niveau de preuve bas) [145] et surtout une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base de CMF (Cyclophosphamide + Méthotrexate + Fluorouracile) chez les patientes pN0 (niveau de preuve élevé) [139]. À ce jour, aucune étude prospective n'a comparé la valeur pronostique ajoutée d'uPA/PAI-1 par rapport à celles des statuts RH et HER-2.

2.3.4. Autres marqueurs biologiques

D'autres facteurs pronostiques et prédictifs biologiques ont été décrits dans le cancer du sein.

2.3.4.1. Le test IHC4

Le test IHC4 (ImmunoHistoChemistry 4) est un score pronostique combinant les marqueurs classiques en immunohistochimie : RE, RP, HER-2 et Ki-67. Il fournirait dans le cancer du sein une information pronostique sur le risque de rechute locale et métastatique [146].

2.3.4.2. La cathepsine D

Plusieurs études ont démontré que, chez les patientes N0, les taux tumoraux de cette protéase étaient des facteurs pronostiques de rechute locale, de progression métastatique et de survie [147].

2.3.4.3. La protéine p53

La protéine p53 est une phosphoprotéine nucléaire qui agit en intégrant des signaux de stress cellulaire et en initiant des réponses coordonnées comme l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose : elle joue un rôle de suppresseur de tumeur. La découverte d'une mutation de p53 au niveau de la tumeur (par technique immunohistochimique) serait associée à un pronostic défavorable. Cependant, faute de résultats concordants, p53 n'est pas utilisée en routine [148].

2.4. SYNTHESE

Les principaux facteurs de rechutes locale, métastatique et de réponse aux traitements sont présentés dans les [Tableaux 8, 9 et 10.](#)

Après traitement conservateur	Rechute pariétale après mastectomie
Âge <35 ans Pré ménopause Critères histologiques d'agressivité : Grade SBR III, RH-, présence d'embolies tumorales Marges d'exérèse envahies (par du CIS ou de l'infiltrant) Contingent in situ extensif, tumeur multifocale Taille tumorale importante (>20mm), N+ Long délai entre la chirurgie et la radiothérapie	Tumeur N+ T3 Envahissement de l'aponévrose du pectoral, du mamelon ou du revêtement cutané Multi focalité macroscopique Présence d'embolies péri-tumorales Marqueurs de prolifération élevés

SBR: Scarff Bloom Richardson, RH : Récepteurs Hormonaux, CIS : Carcinome In Situ, N+ : envahissement ganglionnaire positif

[Tableau 8 : Principaux facteurs prédictifs de rechute locale \[9\]](#)

Facteurs cliniques	Facteurs histobiologiques
Âge <35 ans Préménopause Âge > 70 ans cT élevée cN élevé	pT élevée pN élevé Effraction capsulaire Grade SBR élevé Embolies vasculaires Marges d'exérèse envahies Marqueurs de prolifération élevés Absence de composante intracanalair RH -

SBR: Scarff Bloom Richardson , cT : taille tumorale clinique, pT : taille tumorale histologique, cN : envahissement ganglionnaire clinique, pN envahissement ganglionnaire histologique, RH : Récepteurs Hormonaux

[Tableau 9 : Principaux facteurs de rechute métastatique \[9\]](#)

Facteurs prédictifs de réponse à :	Facteurs cliniques	Facteurs histologiques	Facteurs biologiques
La chimiothérapie	cT faible	pT faible Grade SBR élevé Type histologique	RH - HER-2 + Marqueurs de prolifération élevés
L'hormonothérapie			RH+ HER-2 -

SBR : Scarff Bloom Richardson, cT : taille tumorale clinique, pT : taille tumorale histologique, RH : Récepteurs Hormonaux

Tableau 10 : Principaux facteurs prédictifs de réponse aux traitements [9]

3. CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN

Le choix d'une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patiente est basé sur la caractérisation détaillée des tumeurs mammaires. L'évaluation tumorale au cas par cas permet une prise en charge optimale tout en évitant l'utilisation de traitements inutiles et potentiellement délétères. Plusieurs classifications sont actuellement utilisées dans ce but.

3.1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE CLASSIQUE

Les tumeurs malignes les plus fréquentes sont les adénocarcinomes, développés à partir des canaux galactophoriques (adénocarcinomes canalaire) et des lobules (adénocarcinomes lobulaires) de la glande mammaire, dont l'anatomie schématique est présentée [Figure 15](#). Ils représentent 98% des tumeurs malignes du sein.

Pour ce type de tumeurs, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a proposé une classification basée sur leur aspect morphologique [149]. Elle classe les tumeurs en deux types distincts en fonction de leur nature anatomopathologique : les tumeurs non infiltrantes et les tumeurs infiltrantes.

3.1.1. Les carcinomes non infiltrants

Ces tumeurs épithéliales peuvent envahir les canaux ou les lobules mammaires. Elles sont caractérisées par un non envahissement du tissu conjonctif voisin et sont dites non infiltrantes, ou « in situ ». Les carcinomes canalaire in situ et lobulaire in situ représentent respectivement 4% et 2,5% des cancers du sein environ.

3.1.2. Les carcinomes infiltrants

Contrairement aux précédents, ce type de carcinome se distingue par la capacité des cellules cancéreuses à envahir le tissu conjonctif voisin ([Figures 15 & 16](#)). Ce groupe est constitué de plusieurs entités dont les plus fréquents sont le carcinome canalaire infiltrant (70% des cancers du sein) et le carcinome lobulaire infiltrant (5 à 15% des cancers du sein). De nombreux autres carcinomes plus rares sont également décrits.

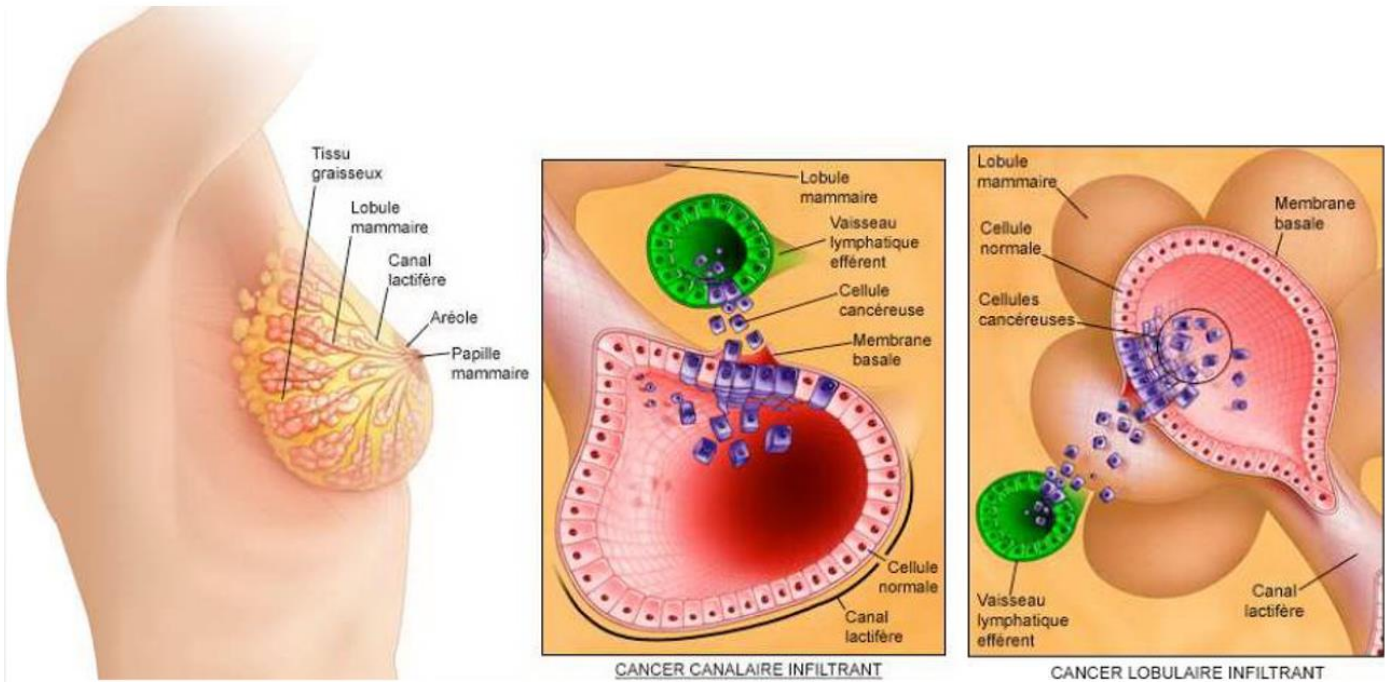


Figure 15 : Schémas des carcinomes canalaire et lobulaire infiltrants [150]

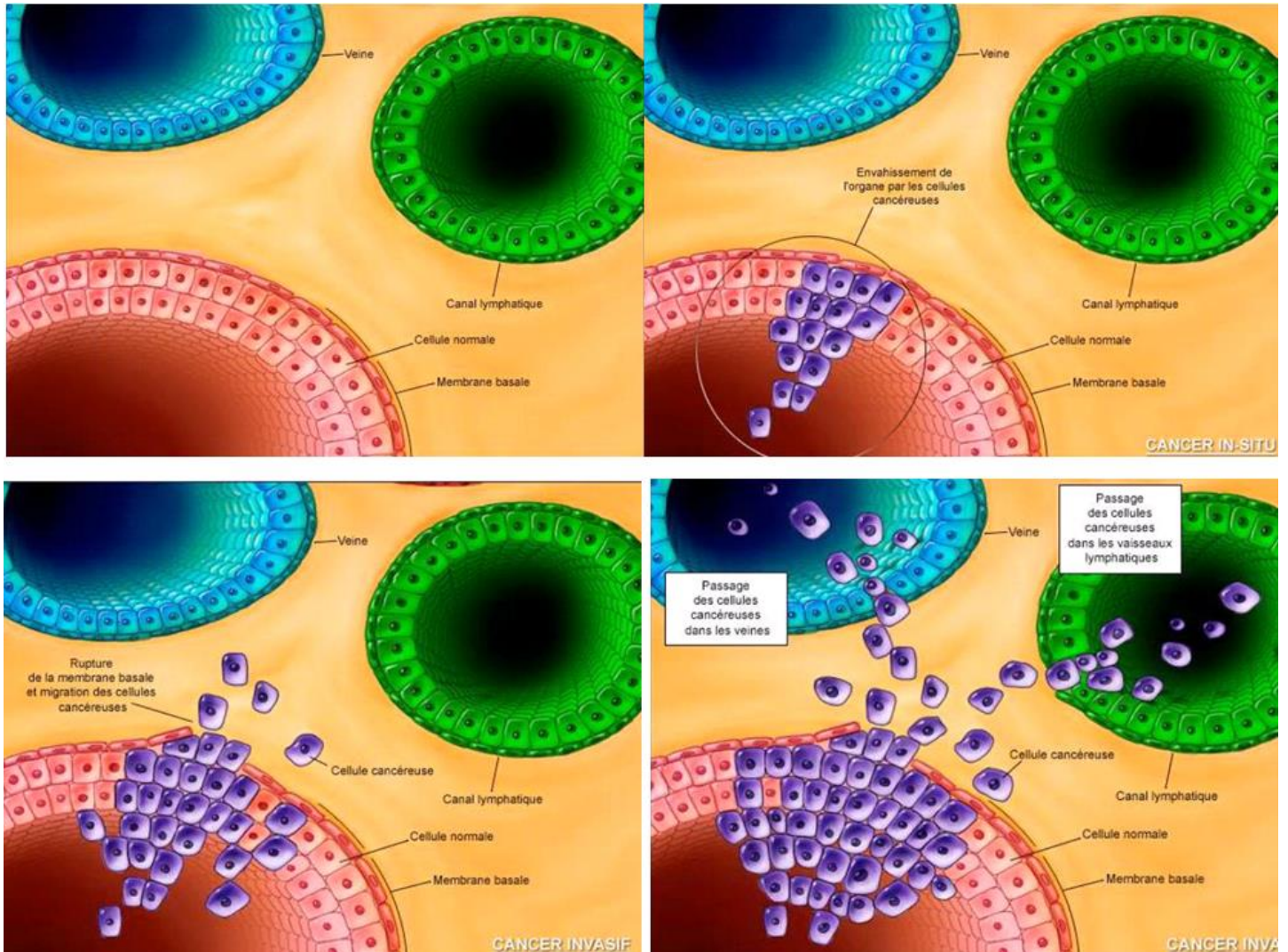


Figure 16 : De l'in-situ à l'infiltrant [150]

Cette classification histologique classique est actuellement remise en question par les analyses génomiques qui décrivent ces cancers comme une pathologie complexe et hétérogène, résultant de multiples altérations moléculaires.

3.2. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DU SEIN

3.2.1. Prérequis

Depuis une dizaine d'années, l'évolution des techniques de biologie moléculaire a permis l'établissement d'une classification dite « moléculaire » du cancer du sein. Cette classification, basée sur les caractéristiques génétiques et biologiques des tumeurs, est récemment venue s'ajouter aux classifications clinique et histologique classiques. Pour comprendre cette classification qui se rapporte aux constituants normaux du sein, il est nécessaire de rappeler l'histologie du tissu mammaire normal ([Figure 17](#)).

Les canaux et les lobules de la glande mammaire sont bordés par deux types de cellules qui sont produites à partir des cellules souches ou progénitrices de la glande mammaire :

- **Les cellules luminales** bordent la lumière des lobules et des canaux. Elles constituent une couche interne épithéliale bien différenciée. Elles expriment les RH et certaines protéines comme les cytokératines CK8, CK18 et CK19.
- **Les cellules basales (ou myoépithéliales)** entourent les cellules luminales et sont au contact de la membrane basale. Elles constituent la couche externe et expriment les cytokératines CK5, CK6, CK14 et CK17. Elles n'expriment pas les RH.

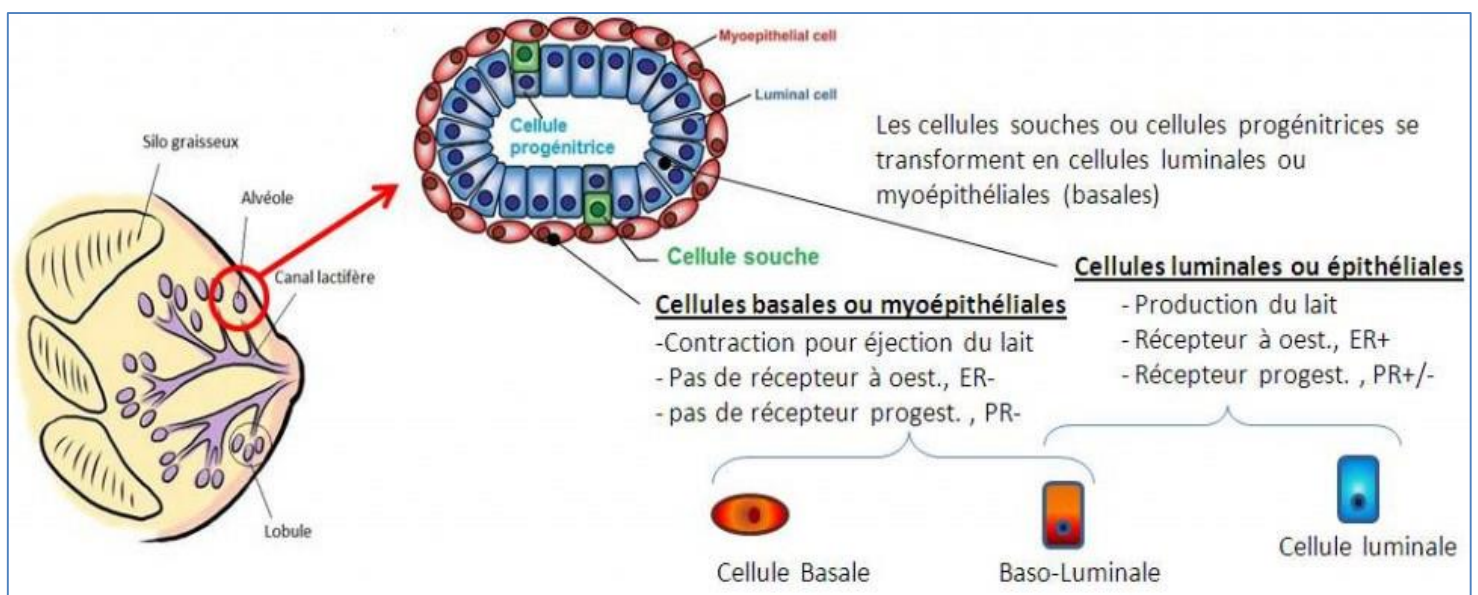


Figure 17 : Histologie du tissu mammaire normal [61]

Ces deux types de cellules sont tous deux potentiellement à l'origine de cancers mammaires. Ces cancers sont caractérisés par des profils génétiques particuliers, à la base de la classification moléculaire des cancers du sein.

3.2.2. Classification moléculaire

Dans la pratique quotidienne, les cliniciens ont rationalisé leurs indications thérapeutiques selon une classification phénotypique pronostique et prédictive de réponse au traitement qui distingue 3 sous-types : le sous-type HER-2+, le sous-type RH+ et le sous-type triple négatif (TN) qui n'exprime ni les RH, ni HER-2. Seuls les 2 premiers sous-types peuvent bénéficier d'un traitement ciblé, la seule option thérapeutique pour le sous-type TN étant la chimiothérapie [151].

Les travaux de Perou & Sorlie au début des années 2000 [152] ont démontré que cette hétérogénéité n'était pas uniquement morphologique, mais aussi moléculaire. Ces auteurs sont parvenus, grâce à des puces à ADN, à analyser simultanément l'expression de plusieurs milliers de gènes au niveau des tumeurs mammaires et à identifier les différences moléculaires entre les tumeurs. Cette étude, complétée par la suite par d'autres travaux [153] [154] a permis de regrouper les tumeurs mammaires en plusieurs sous-types selon leur profil d'expression génique et d'établir une classification moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi 3 principaux types moléculaires de tumeurs mammaires :

- **Les tumeurs « luminales »** : ces tumeurs expriment les RH et leurs gènes codent pour les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules mammaires (CK8, CK18, CK19). Elles représentent plus de 50% des cancers du sein.
- **Les tumeurs HER-2+** : ces tumeurs surexpriment HER-2 et potentiellement les RH. Elles représentent environ 25% des cancers du sein.
- **Les tumeurs « basales »** : ces tumeurs qui n'expriment ni les RH ni HER-2 présentent un profil dit « triple négatif ». Elles expriment les cytokératines de haut poids moléculaire CK5, CK6, CK14 et CK17. Elles représentent environ 15% des cancers du sein.

Les analyses génomiques par puce à ADN ne sont actuellement pas utilisées en routine. Néanmoins les analyses histologiques et immunohistochimiques habituelles (RH, surexpression de HER-2, Ki67, expression des cytokératines) permettent en routine de catégoriser les tumeurs en sous-groupes, grâce à une classification approchant celle fournie par les puces à ADN. Quatre sous-types de tumeurs mammaires sont ainsi identifiés : les tumeurs luminales A, les tumeurs luminales B, les tumeurs HER-2-*enriched* et les tumeurs triple-négatif. Leur aspect en immunohistochimie est présenté [Figure 18](#).

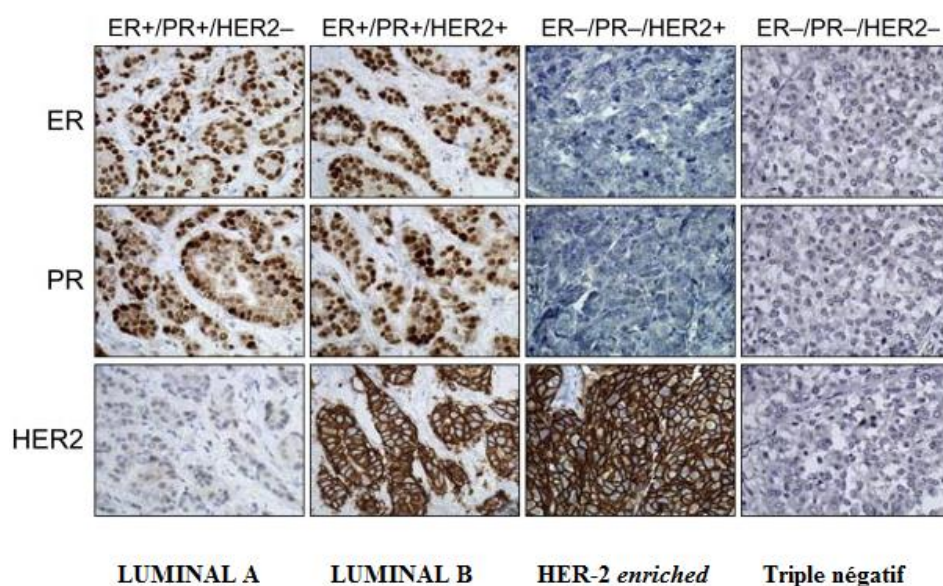


Figure 18 : Aspect en immunohistochimie des différents sous-types moléculaires [157]

Selon le groupe d'experts de la 12^{ème} Conférence Internationale de St Gallen, la connaissance de ces sous-types conditionne la décision de traitement [155] ([Tableau 11](#)).

Sous-type moléculaire	Statut RH	Statut HER-2	Ki67 SBR	Caractéristiques tumorales	Pronostic	Traitement
Luminal A	RE+ et/ou RP+	-	Bas	Expression forte des RH Faible expression des gènes de prolifération Mutation de p53 :13%	Bon	HT (+ CT si facteurs péjoratifs ex : cancer localement avancé, inflammatoire, atteinte ganglionnaire importante)
Luminal B	RE+ et/ou RP+	+	Haut	Expression faible des RH Expression élevée des gènes de prolifération Mutation de p53 : 66%	Intermédiaire	HT + CT + anti HER-2 (sauf si très bas risque comme par exemple N- T1a)
HER-2 enriched	RE- & RP-	+	Haut	Pas d'expression des RH Expression élevée des gènes de prolifération Mutation de p53 : 71%	Péjoratif	CT + anti HER-2
Triple négatif	RE- & RP-	-	Haut	Pas d'expression des RH Expression élevée des gènes de prolifération Mutation de p53 : 82% Anomalies de BRCA1 Instabilité génétique importante	Péjoratif	CT

RH : Récepteurs Hormonaux ; RE : Récepteurs aux Œstrogènes ; RP : Récepteurs à la Progestérone ; HT : hormonothérapie ; CT : chimiothérapie

Tableau 11 : Caractéristiques, pronostics & modalités thérapeutiques des différents sous-types

3.2.3. Signatures moléculaires

L'étude des profils d'expression génique a permis d'identifier plusieurs « signatures » prédictives et pronostiques dans le cancer du sein [156]. Ces signatures moléculaires constituent une piste de recherche. Elles devraient permettre de prédire l'évolution d'une tumeur et d'identifier les patientes pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

3.2.3.1. MammaPrint®

Le MammaPrint® (ou signature génomique d'Amsterdam) permet l'analyse simultanée de l'expression de 70 gènes par puces à ADN à partir de tissu tumoral congelé. Chez les patientes pN0 âgées de moins de 61 ans et dont la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 5 cm, le test MammaPrint® présente une valeur pronostique en termes de progression métastatique à 5 ans (niveau de preuve bas) [157]. Les patientes classées à haut risque de récurrence selon MammaPrint® pourraient répondre à la chimiothérapie adjuvante [158] et à la chimiothérapie néoadjuvante (niveau de preuve bas) [159]. Ce test est en cours de confirmation dans un essai prospectif randomisé international : l'étude MINDACT (Microarray for Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy) [160].

3.2.3.2. Oncotype DX™

Oncotype DX™ quantifie l'expression de 21 gènes dont 16 gènes cibles par RT-qPCR (Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction) sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine. Les 16 gènes incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression de HER-2, de RE et de RP. Le test donne une valeur de « *recurrence score* » (RS) qui correspond à un niveau de risque de rechute pour chaque tumeur analysée : risque bas, intermédiaire ou haut. Chez les patientes pN0, RE+ sous tamoxifène, le test Oncotype DX™ a une valeur pronostique en termes de risque de métastases à distance à 10 ans [161] [162] qui n'atteint pas un niveau de preuve suffisant (faible ou intermédiaire) pour une utilisation en clinique [163] [164].

La validité de ce test est en cours d'évaluation dans l'essai TAILORx [165]. Oncotype DX™ présenterait une valeur pronostique chez les patientes porteuses de tumeur RH+ et HER-2 négative (niveau de preuve intermédiaire) [138], et une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante à base de CMF chez les patientes pN0, RE+ sous tamoxifène (niveau de preuve intermédiaire) [166]. Ce test permettrait donc de réserver la chimiothérapie à base de CMF aux patientes à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire (niveau de preuve intermédiaire). Dans d'autres sous-populations (patientes N+, RE+ sous tamoxifène), Oncotype

DX™ présenterait une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines pour les patientes à score RS élevé (niveau de preuve intermédiaire) [167].

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉS

4.1. DEFINITION DU CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCE

Depuis la généralisation du dépistage de masse par mammographie, la découverte des tumeurs mammaires se fait souvent à un stade précoce, avant même l'apparition des signes cliniques. Néanmoins, le cancer est parfois diagnostiqué à un stade avancé, soit parce que la patiente tarde à consulter, soit parce qu'il s'agit d'une forme histo-biologique agressive d'évolution rapide.

On distingue ainsi :

- **Les cancers du sein dits « négligés »** : ce sont des carcinomes mammaires de présentation classique, mais dont le traitement est retardé par la patiente elle-même ; la tumeur déformant le galbe du sein, voire infiltrant la peau, est volontairement cachée par la patiente qui craint le diagnostic et la prise en charge médicale [59]. Ces cancers sont classés T4a, b, c et/ou N2/N3 dans la classification TNM.
- **Les cancers du sein inflammatoires** : classés T4d dans la classification TNM, ils représentent une entité clinico-pathologique rare (<3% des cancers du sein aux Etats-Unis [168]). Leur incidence est néanmoins en constante augmentation [169]. L'âge moyen de survenue n'est pas différent de celui du cancer sein « classique ». Le diagnostic de lésion inflammatoire repose avant tout sur la clinique et sa prise en charge doit être multidisciplinaire. Si les traitements du cancer du sein ont amélioré le pronostic de cette maladie, la forme inflammatoire reste un défi thérapeutique avec des taux de survie inférieurs à 50% à 5 ans [59].

Si le diagnostic des cancers du sein localement avancés repose essentiellement sur la clinique, seul l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique permet d'apporter un diagnostic formel et de recueillir les critères pronostiques de rechute et les critères prédictifs de réponse aux traitements : c'est la biopsie pré-thérapeutique.

4.2. LA BIOPSIE PRE-THERAPEUTIQUE

A l'ère des thérapies ciblées et de la biologie moléculaire la biopsie pré-thérapeutique occupe une place essentielle dans la stratégie thérapeutique car elle fournit le matériel à partir duquel le pathologiste va pouvoir caractériser la tumeur. L'examen anatomopathologique de cette biopsie va fournir les caractéristiques biopathologiques de la tumeur essentielles à la prise de décision thérapeutique. Les éléments obligatoires (dans la mesure où ces critères sont évaluables sur le matériel adressé) et recommandés du compte rendu de la biopsie pré-thérapeutique figurent dans le [Tableau 12](#).

Critères	Examen morphologique	Techniques complémentaires
Obligatoires	Type histologique Grade SBR Index mitotique	Statut RE (IHC) Statut RP (IHC) Statut HER-2
Recommandés	Présence d'un contingent in situ Infiltrat lymphocytaire Présence d'embolies vasculaires Présence de nécrose	Index Ki67

Tableau 12 : Eléments du compte rendu de la biopsie préthérapeutique [121]

4.3. LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

Pour les cancers du sein localement avancés, c'est à dire infiltrants, volumineux et/ou inflammatoires, la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est le traitement initial de référence. Actuellement son indication première est d'obtenir une réduction tumorale suffisante pour permettre un geste chirurgical conservateur non envisageable initialement. Le développement de cette stratégie est soutenu par les nouvelles générations de chimiothérapie et de thérapies ciblées qui offrent des taux importants de réponse histologique complète.

4.3.1. Objectifs de la CNA

Apparue dans les années 1980 pour les tumeurs inflammatoires et localement avancées, la CNA avait historiquement pour but d'améliorer le contrôle locorégional de la maladie. Rapidement, d'autres avantages ont été évoqués : possibilité d'offrir une chirurgie conservatrice ultérieure, de traiter précocement la maladie micrométastatique et d'évaluer la chimiosensibilité tumorale in vivo pour ajuster au mieux le choix des traitements ultérieurs.

La CNA est aujourd'hui un standard pour les patientes désireuses d'une conservation mammaire (lorsqu'un tel geste est impossible d'emblée) et pour les patientes porteuses d'une

tumeur du sein inflammatoire (PEV 2 et 3, T4d) [170] [171] [172]. Cette CNA doit être instituée rapidement chaque fois que le risque métastatique est important (tumeur à développement rapide, adénopathies axillaires volumineuses & stade III clinique).

Si elle ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à chimiothérapie adjuvante, la CNA autorise un taux de conservation mammaire plus important. Celui-ci varie selon les études de 28 à 89 %, et ce sans impact négatif sur le taux de rechute locale [173].

4.3.2. Modalités & moyens de la CNA

L'administration de la CNA se fait sur la base des caractéristiques biopathologiques de la tumeur fournies par la biopsie préthérapeutique [174] ([Figure 19](#)). C'est généralement une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou de taxanes comportant 6 à 8 cures, avec réévaluation tumorale clinique après chaque cycle et évaluation radiologique entre les 2 séquences et avant chirurgie. Les taux de réponse vont jusqu'à 30% [59].

L'hormonothérapie est une option face à une tumeur fortement hormonosensible chez les patientes ménopausées. Elle est cependant rarement associée à une réponse histologique complète (1-8%) [59].

Le trastuzumab est associé aux cytotoxiques chez toute patiente porteuse d'une tumeur surexprimant HER-2. Chez ces patientes, le taux de réponse histologique complète est en effet de 25% lorsqu'elles sont traitées par chimiothérapie seule contre 67% lorsque le traitement comprend du trastuzumab [175].

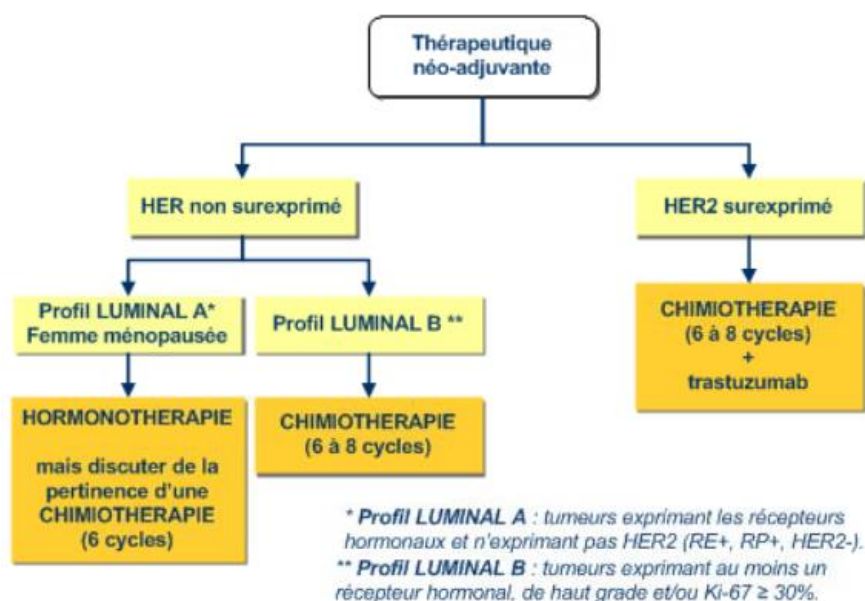


Figure 19 : Modalités de choix de la thérapeutique néo-adjuvante en fonction des caractéristiques tumorales [176]

4.4. LA CHIRURGIE

4.4.1. Objectifs

Pratiquée après la CNA, la chirurgie est l'un des points essentiels du traitement. Elle a de multiples objectifs, tels que :

- pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines ;
- évaluer la réponse à la CNA sur les pièces opératoires recueillies ;
- permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur ;
- confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie pré-thérapeutique ;
- analyser les ganglions qui drainent la tumeur ;
- minimiser les séquelles esthétiques.

4.4.2. Tumorectomie ou mammectomie

Deux techniques chirurgicales sont possibles après CNA, la tumorectomie et la mastectomie. La tumorectomie (chirurgie conservatrice) est réalisée quand le rapport entre le volume résiduel de la tumeur et le volume mammaire est suffisant. La mastectomie (traitement radical) est préférée pour les tumeurs de type inflammatoire et quand la réponse clinique et/ou radiologique tumorale est insuffisante pour permettre une conservation d'organe.

4.4.3. Curage axillaire

La chirurgie doit systématiquement être associée au curage axillaire homolatéral qui participe à la fois au contrôle locorégional et à l'évaluation de l'extension de la maladie. La qualité optimale de l'évidement ganglionnaire correspond au prélèvement d'au moins dix ganglions.

Tous les ganglions d'un évidement axillaire doivent faire l'objet d'une étude histologique. Le compte rendu histologique standard d'un évidement axillaire doit préciser le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions métastatiques (en précisant l'existence de micro métastases et l'utilisation éventuelle de la technique du ganglion sentinelle avant le curage) et le nombre de ganglions métastatiques avec emboles lymphatiques et rupture capsulaire.

4.5. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT NEODJUVANT

L'évaluation de la réponse à la CNA est réalisée d'abord cliniquement, radiologiquement, puis par l'analyse macroscopique et microscopique de la pièce opératoire. La concordance entre ces méthodes étant imparfaite en raison des importants remaniements fibro-inflammatoires liés à la CNA, seule la réponse histologique prévaut [69] [88] [177]. L'évaluation de la réponse thérapeutique par le pathologiste est essentielle car elle détermine le choix des traitements mis en place après la chirurgie et intervient dans le pronostic de la maladie.

4.5.1. Prise en charge macroscopique

La prise en charge macroscopique des pièces opératoires après CNA a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques de la tumeur et d'évaluer de la sensibilité des cellules tumorales aux drogues administrées.

4.5.2. Prise en charge microscopique

L'évaluation microscopique d'une pièce de résection mammaire post-traitement néo-adjuvant prend en compte des critères histologiques qualitatifs et quantitatifs, intégrés dans un système de grading. Comme pour toute pièce opératoire, le pathologiste précise la taille de la tumeur résiduelle et la distance aux berges. Un récapitulatif des éléments microscopiques à rapporter dans le compte rendu est présenté dans le [Tableau 13](#).

Critères	Examen morphologique	Techniques complémentaires
Obligatoires	Présence du clip de repérage Reliquat carcinomateux infiltrant (oui/non) Taille du reliquat Compte mitotique si reliquat Qualité des berges d'exérèse avec marges (mm) Présence d'un contingent in situ Présence d'embolies vasculaires Envahissement ganglionnaire Présence de remaniements (tumeurs et ganglions) Grade de Sataloff Grade de Chevallier Stade ypTN	
Recommandés	Réponse concentrique ou fragmentée Infiltrat lymphocytaire Présence de nécrose	Index Ki67 (IHC)

Tableau 13 : Eléments microscopiques du compte rendu d'examen microscopique [121]

La taille du reliquat tumoral post-chimiothérapie doit obligatoirement figurer sur le compte-rendu. Il entre dans la classification ypTNM, qui correspond à la classification TNM appliquée après traitement néo-adjuvant (préfixe y, par exemple ypT1c ypN0 en cas de reliquat tumoral de 2 cm sans envahissement ganglionnaire).

Plusieurs classifications ont été proposées pour fournir une appréciation standardisée de la réponse au traitement qui soit à la fois quantitative et qualitative. En France, les classifications les plus couramment utilisées sont celles de Chevallier [178] et de Sataloff [179]. Aucune de ces deux classifications n'étant parfaite, le stade est souvent fourni selon les deux classifications dans le compte rendu d'examen anatomopathologique. Le [Tableau 14](#) détaille ces classifications.

Réponse histologique	Grade de Chevallier	Grade de Sataloff	
		Tumeur	Ganglions
Complète	G1 Absence de toute cellule tumorale (sein et ganglions axillaires)	Ta Effet thérapeutique total ou presque total	Na Evidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie métastatique résiduelle.
			Nb Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
Incomplète ou partielle	G2 Présence de carcinome in situ dans le sein sans tumeur invasive et pas de métastase axillaire	Tb Effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total	
	G3 Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales	Tc Moins de 50% d'effet thérapeutique	Nc Evidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
Pas de réponse	G4 Peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur	Td Pas d'effet thérapeutique	Nd Maladie métastatique toujours présente et viable, sans effet thérapeutique

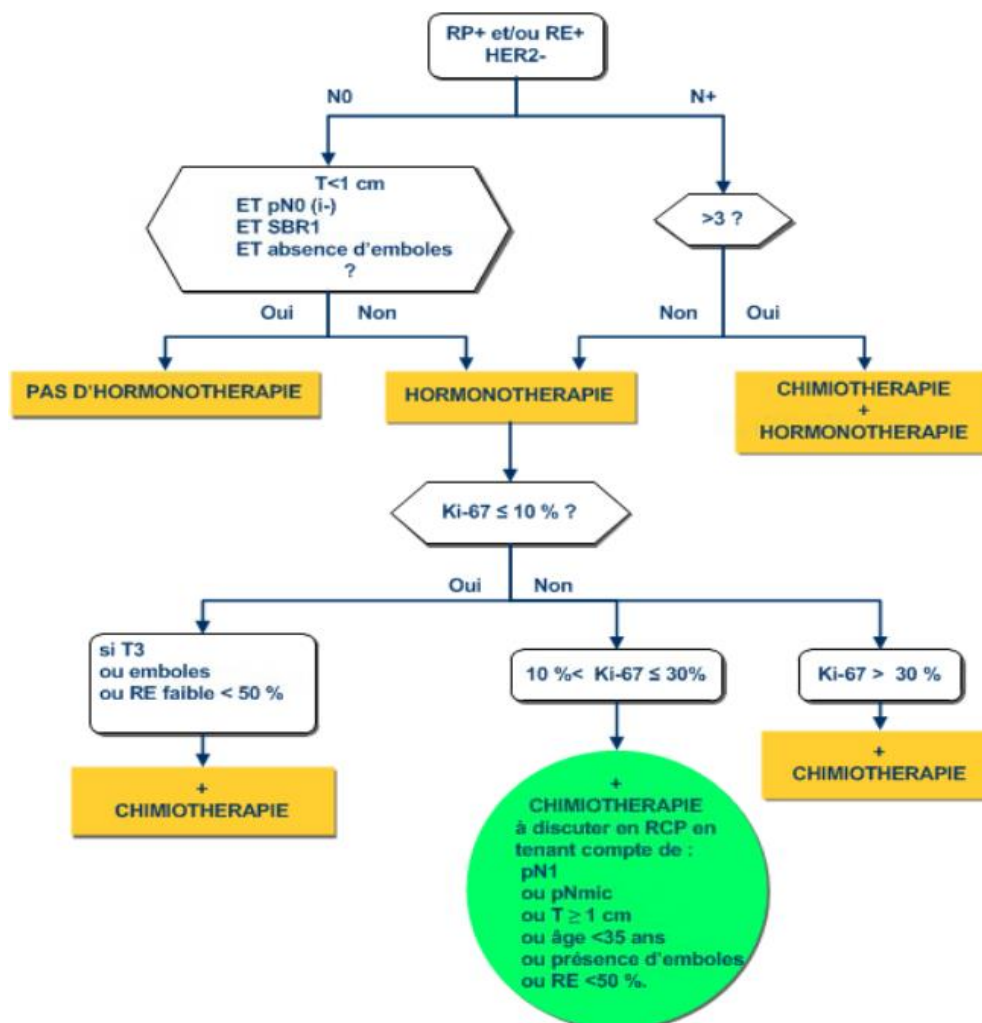
[Tableau 14 : Classifications de Chevallier et Sataloff \[178\] \[179\]](#)

Le principal critère de réponse à la CNA est la réponse histologique complète (pCR : pathological Complete Response), définie par l'absence de cancer invasif résiduel tant au niveau du sein qu'au niveau ganglionnaire. C'est un facteur pronostique essentiel : les patientes chez qui l'on observe une pCR au niveau tumoral et ganglionnaire présentent des taux de survie globale et de survie sans progression significativement supérieurs aux patients sans pCR (survie à 75% vs 58% en cas de résidus tumoraux dans l'étude du NSABP-B18) [180].

4.6. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ADJUVANTS

Un traitement médicamenteux postopératoire, dit « adjuvant », est nécessaire dans la prise en charge thérapeutique de la majorité des cancers du sein. En effet, dans la plupart des cas, un cancer du sein considéré comme cliniquement et radiologiquement localisé est en réalité une maladie micro métastatique [59]. Il est admis que ces métastases sont potentiellement présentes au moment du diagnostic initial, mais à un stade infra clinique. Un des objectifs du traitement systémique est d'éradiquer ces micro-métastases potentielles. Il est généralement débuté 3 à 6 semaines après la chirurgie.

Systématique en cas de cancer localement avancé, le traitement médical adjuvant repose sur la chimiothérapie et les thérapies ciblées (hormonothérapie et trastuzumab). L'indication dépend de la surexpression ou non de HER-2 et de la présence ou non des RH. Les modalités de choix de la thérapeutique néoadjuvante sont présentées sur les [Figures 20, 21 et 22](#).



[Figure 20 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER 2-](#)
[176]

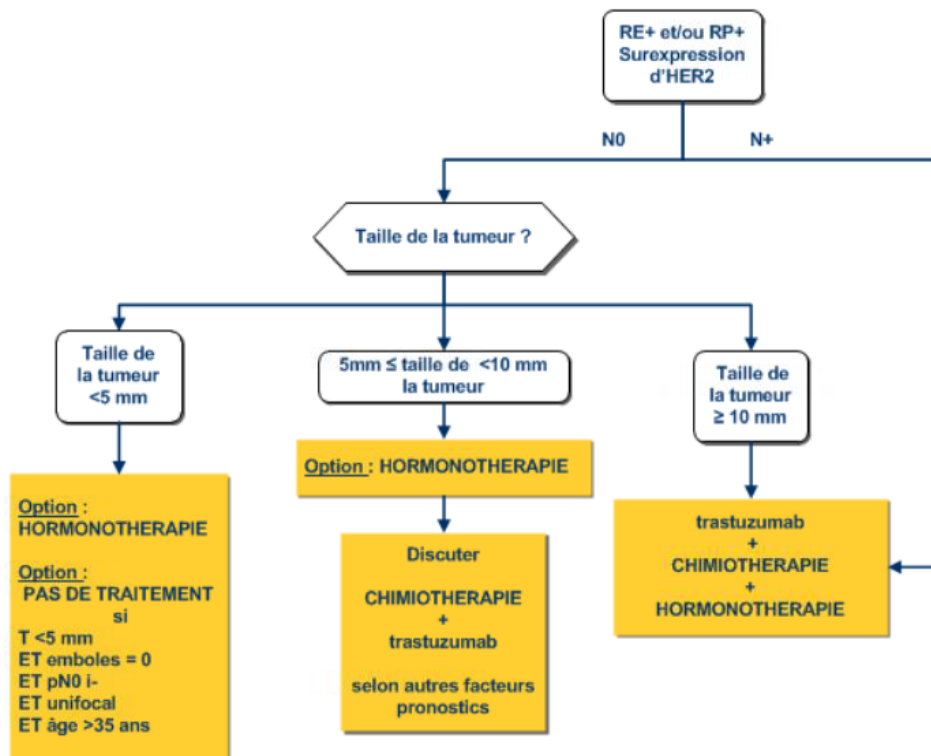


Figure 21: Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER-2+ [176]

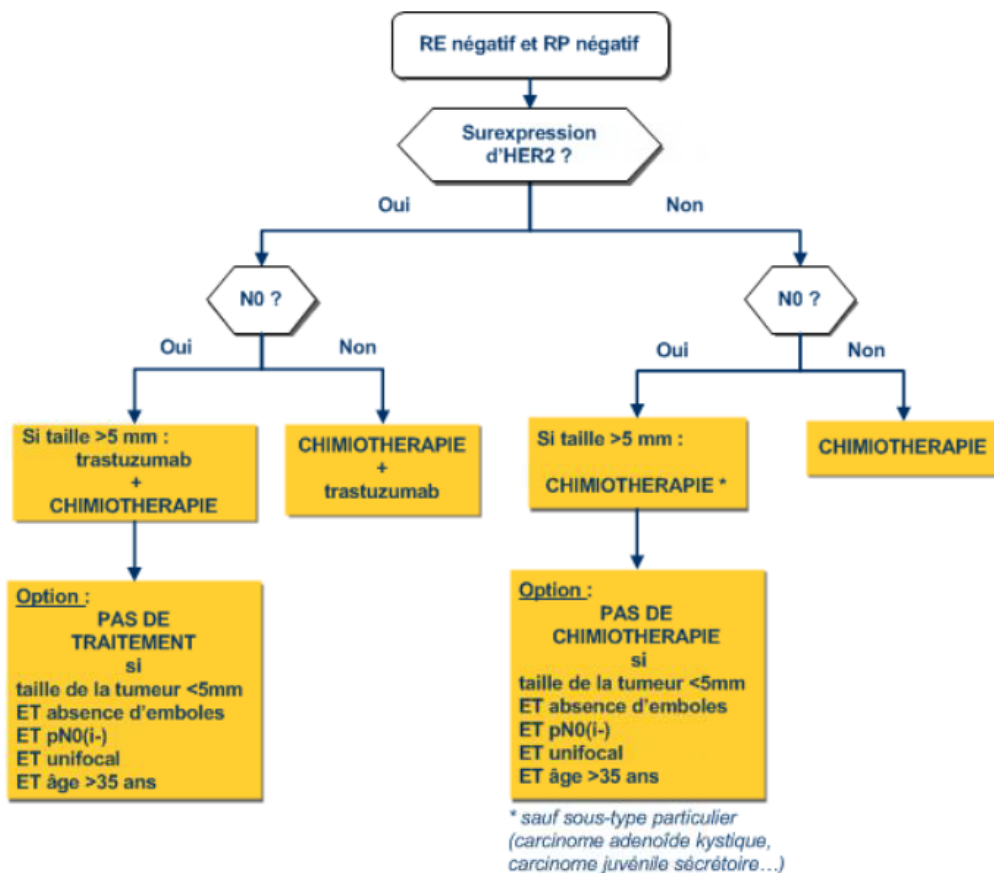


Figure 22 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH- [176]

5. SUIVI DES PATIENTES ET RÉCIDIVES APRÈS TRAITEMENT

5.1. LE SUIVI DES PATIENTES

5.1.1. Objectifs du suivi

Au cours des dix ans qui suivent le traitement d'un cancer du sein, environ 50% des patientes vont présenter une récurrence. Cette récurrence est locorégionale dans un quart des cas et métastatique dans trois quarts des cas. Bien que 80% de ces récurrences surviennent au cours des cinq premières années, des rechutes à très long terme, après 20 ans, ont pu être observées [181] [182]. Ces données épidémiologiques incitent les cliniciens à proposer une surveillance de leurs patientes.

Les objectifs de cette surveillance sont multiples [33] :

- La détection d'une récurrence locale. Le taux de rechute locale varie selon les études entre 7 et 19%, avec un taux moyen annuel d'environ 1% [183] [184]. C'est l'examen clinique qui est à l'origine du diagnostic dans 30 à 70% des cas [181]. La précocité du diagnostic de récurrence locorégionale permet de proposer un second traitement curateur qui influence directement la survie en permettant un meilleur contrôle de la maladie et en limitant le risque de métastase [185] [186] ;
- La détection d'un cancer controlatéral accessible à un traitement curateur. Les femmes traitées pour un premier carcinome mammaire ont en effet un risque de cancer du sein controlatéral jusqu'à cinq fois plus élevé. Il s'élève à 1% par an environ, tout comme le risque de récurrence locorégionale. Ce risque influence directement la survie [187]. Détecter un cancer controlatéral est un objectif d'autant plus important que la survie des patientes traitées pour ce type de récurrence est identique à celle des patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral au même stade [188] ;
- La détection et la prise en charge précoce d'éventuelles complications dues aux traitements locorégionaux ou systémiques : séquelles douloureuses, lymphœdème, insuffisance cardiaque, etc. ;
- L'évaluation de la tolérance à l'hormonothérapie ;
- Le soutien psychologique de la patiente.

5.1.2. Modalités & rythme du suivi

Le protocole de surveillance est le même quel que soit le type histologique et le caractère invasif ou in situ de la lésion initiale. Ce protocole comprend un interrogatoire, un examen clinique et un examen mammographique (+/- échographie) réalisés de la manière suivante :

- 1^{ère} année : examen clinique et mammographie à 6 et 12 mois
- de 2 à 5 ans : examen clinique tous les 6 mois + mammographie tous les ans
- au-delà de 5 ans : examen clinique et mammographie tous les ans.

En France, aucun dosage de marqueurs tumoraux n'est recommandé dans le suivi. Néanmoins, le CA 15-3, marqueur le plus fiable du cancer du sein, possédant la meilleure sensibilité et la meilleure valeur prédictive de positivité pour la détection des récidives métastatiques, est très souvent prescrit par les cliniciens lors du suivi [11] [33].

5.2. CAS DES RECIDIVES METASTATIQUES

5.2.1. Généralités

L'évolution métastatique est caractérisée par la capacité des cellules cancéreuses à migrer, à s'implanter dans un site distant de la tumeur primaire, puis à proliférer. Les principaux sites touchés dans le cancer du sein sont :

- le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytiques,
- l'appareil respiratoire, sous la forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural,
- la peau,
- le foie,
- le cerveau et les méninges.

Le taux de survie à 10 ans des patientes en phase métastatique est de 3,4% [64] et la survie médiane est comprise entre 18 et 30 mois [21]. Le pronostic dépend étroitement du nombre de métastases et de leur(s) localisation(s). Les métastases multiples et/ou à localisation(s) viscérale(s) (foie, poumon, cerveau) ont un pronostic sombre.

5.2.2. Détection des récidives métastatiques

Dans près de 80% des cas, le diagnostic de métastase est réalisé devant l'apparition d'un symptôme ou grâce à l'examen clinique [189]. La détection précoce des récidives métastatiques ne fait actuellement pas partie des objectifs du suivi post-thérapeutique des patientes. Il est en

effet considéré que cette détection n'a pas d'incidence sur la survie des patientes, en raison de l'impossibilité à ce jour de proposer un traitement curatif à ce stade [33]. Cependant les recommandations actuelles n'intègrent pas le dosage du CA 15-3 dans le suivi, alors qu'il pourrait permettre de détecter les métastases plusieurs mois avant l'apparition des signes clinico-radiologiques et d'initier une thérapeutique très précocement. D'autre part, de nouveaux traitements ciblés récemment venus élargir le panel des options thérapeutiques effectivement ou potentiellement disponibles dans le cancer du sein métastatique laissent entrevoir des perspectives d'allongement de la survie des patientes.

5.2.3. Traitement de la maladie métastatique

De nombreux facteurs cliniques tels que l'âge, le statut ménopausique, l'intervalle libre sans maladie, les symptômes, la nature et le nombre de sites métastatiques, les traitements antérieurs, les comorbidités, et bien-sûr les souhaits de la patiente jouent un rôle majeur dans la décision thérapeutique concernant le cancer du sein métastatique.

Sur le plan biologique, comme en situation localisée, l'expression des RH, le statut HER-2 et l'appréciation de la prolifération tumorale sont les principaux biomarqueurs pronostiques et prédictifs clés (hormonothérapie en cas de tumeur RH+, anti-HER-2 en cas de tumeur HER-2+, chimiothérapie en cas de maladie agressive et/ou non éligible aux traitements ciblés). Les soins de support font en outre partie intégrante de la stratégie de prise en charge.

Le cancer du sein métastatique est aujourd'hui considéré comme incurable. Toutes les malades meurent en effet des conséquences de la maladie ou de son traitement, qui a principalement une visée palliative.

Néanmoins la survie globale des patientes, qui semble s'être considérablement améliorée ces deux dernières décennies [20] [21] [22], se compte le plus souvent en années, et permet de plus en plus d'envisager la phase métastatique comme une maladie « chronique ». De nouveaux traitements actuellement en cours de développement clinique devraient bientôt venir enrichir l'éventail des possibilités thérapeutiques et permettre d'envisager de nouveaux progrès significatifs dans la survie des patientes en phase métastatique.

Sont ainsi en cours de développement :

- **Des inhibiteurs de la voie PI3K/Akt/mTOR**, voie la plus fréquemment altérée dans les cancers du sein et dont l'activation a été identifiée comme contribuant à la résistance à l'hormonothérapie et au trastuzumab. Exemple : la rapamycine et ses

analogues, le temsirolimus, l'évérolimus [28] [29] et le ridaférolimus inhibant la PI3K, le MK-2206 inhibant l'Akt, l'INK128 inhibant la mTOR [190].

- **Des inhibiteurs du facteur de croissance fibroblastique FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor)**, dont l'activation est associée à l'activation en aval de PI3K/Akt/mTOR. Exemple : le dovitinib, inhibiteur non sélectif de FGFR, permet de restaurer la sensibilité à l'hormonothérapie dans des modèles tumoraux précliniques présentant une amplification de cette voie [190].
- **Des inhibiteurs des kinases cyclines-dépendantes CDK4/6** : protéines s'associant à des cyclines spécifiques afin de réguler le cycle cellulaire. Exemple : le palbociclib, inhibiteur des kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6, a prouvé son efficacité dans le cancer métastatique RE+ HER-2- [27], en doublant notamment le temps de survie sans progression des patientes (20,2 mois pour l'association létrozole + palbociclib contre 10,2 mois pour le létrozole seul) [26]. Il vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.
- **Des inhibiteurs des formes mutées du RE α** : des mutations activatrices du RE α sont fréquemment identifiées dans les cancers du sein métastatiques RE+ résistants à l'hormonothérapie. Ces formes mutées, qui apparaissent dans les cas de carence ostrogénique induites par les traitements à base d'inhibiteurs de l'aromatase, constituent des promoteurs forts de la signalisation ostrogénique in vivo et une cible thérapeutique potentielle [190].

Dans les formes métastatiques HER-2+, on peut citer :

- **Le trastuzumab emtansine (trastuzumab-DM1)**, couplage covalent du trastuzumab et d'un puissant composé anti-microtubulaire, qui montre une activité prometteuse dans les situations réfractaires comme en première ligne de traitement [31] [191]. Ce médicament a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne [32].
- **Le pertuzumab**, anticorps se fixant sur un épitope différent du trastuzumab au niveau du récepteur HER-2, bloquant sa dimérisation, particulièrement avec HER-3. Or cette signalisation HER-3 est actuellement reconnue comme un mécanisme de résistance au trastuzumab. L'efficacité du pertuzumab dans le traitement des formes métastatiques HER-2+ en association avec le trastuzumab et à une chimiothérapie a été démontrée, avec un allongement de la survie [30] [192] ;

D'autres molécules ont en outre prouvé leur bénéfice dans le cadre de la chimiothérapie des formes métastatiques :

- **Le bevacizumab**, antiangiogénique permettant d'augmenter significativement la réponse à la chimiothérapie est aujourd'hui autorisé en association à cette dernière. Il permet d'augmenter significativement la survie sans progression. C'est la seule thérapie ciblée (si l'on exclut l'hormonothérapie) ayant une autorisation de mise sur le marché dans le cancer du sein métastatique RH+ HER-2- [193].
- **L'éribuline**, est un nouvel agent cytotoxique inhibant la formation du fuseau mitotique selon un nouveau mécanisme d'action [25]. Elle est active dans les cancers du sein lourdement prétraités et permet d'augmenter la survie des patientes en phase métastatique [194].

Enfin les inhibiteurs de PARP [195] (poly-ADP ribose phosphate) actuellement en développement pourraient à l'avenir jouer un rôle clef dans le traitement des cancers du sein liés aux mutations BRCA 1/2.

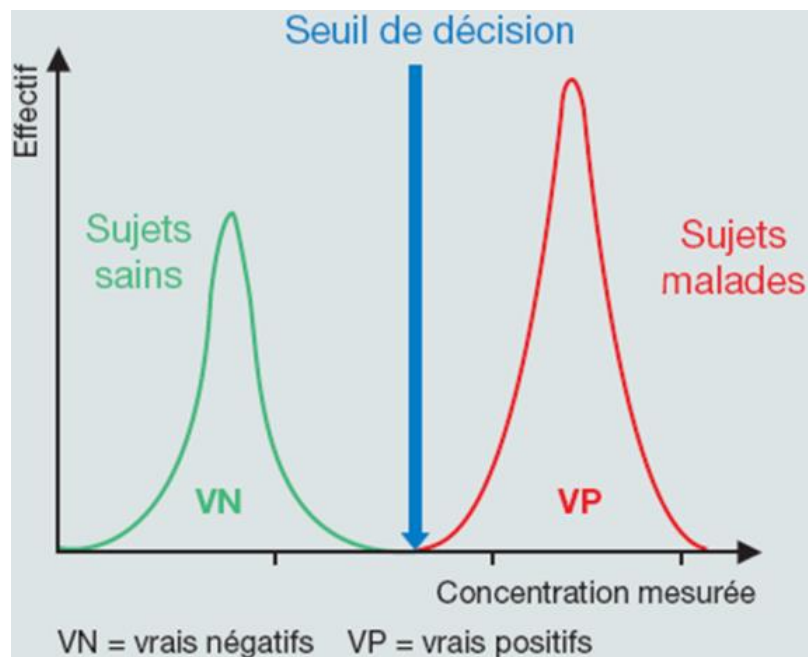
6. PLACE DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN

6.1. GENERALITES SUR LES MARQUEURS TUMORAUX

Les marqueurs tumoraux sont des substances (protéines) qui sont exprimées principalement par les cellules cancéreuses et relarguées dans le sang où leur concentration peut être mesurée. La concentration des marqueurs présents dans la circulation sanguine reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur et/ou le nombre de cellules cancéreuses qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases.

6.1.1. Le marqueur tumoral idéal

Le marqueur idéal doit être sécrété par les cellules cancéreuses uniquement. Il doit être spécifique d'une localisation tumorale. Son dosage doit être fiable, sensible, rapide et peu onéreux. Le seuil de décision permet une discrimination parfaite des sujets sains et des sujets porteurs de cancer ([Figure 23](#)).



[Figure 23 : Choix du seuil de décision clinique d'un marqueur tumoral idéal \[196\]](#)

La concentration d'un marqueur idéal doit être un indicateur fiable de la taille tumorale et son évolution un reflet fidèle de l'évolution du processus tumoral ([Figure 24](#)).

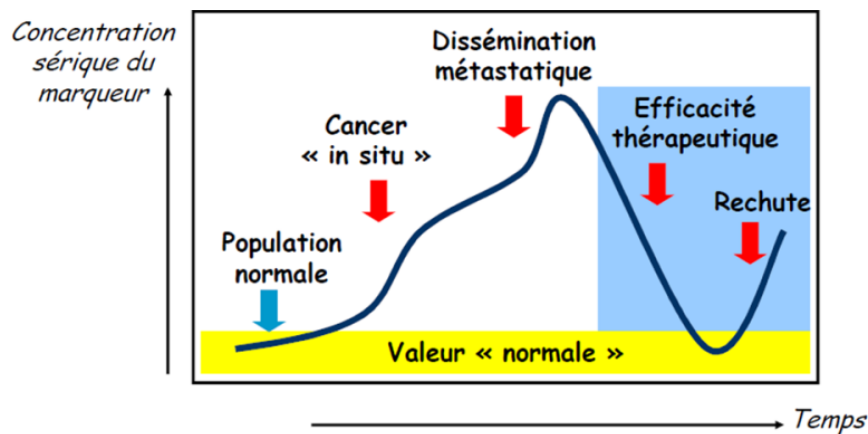


Figure 24 : Evolution de la concentration sérique du marqueur tumoral idéal (d'après Troalen F et col.)

Malheureusement à ce jour, le marqueur idéal n'existe pas. La [Figure 25](#) présente les marqueurs tumoraux les plus fréquemment demandés par les médecins et le type de cancer pour lequel un marqueur est souvent prescrit. On remarquera qu'un même marqueur peut être produit par des cellules tumorales d'origines différentes et qu'un même organe peut sécréter dans le sang des marqueurs différents spécifiques de chacun de ses clones cellulaires.

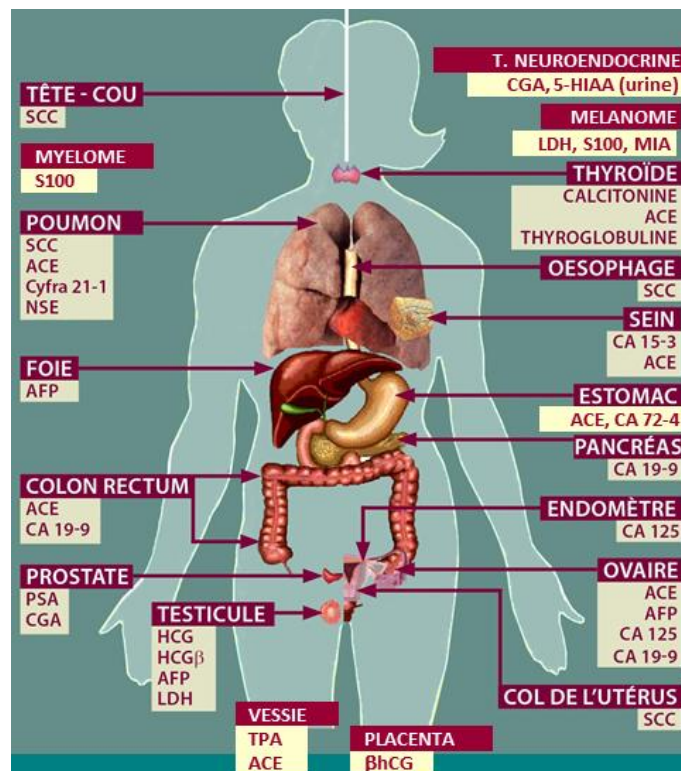


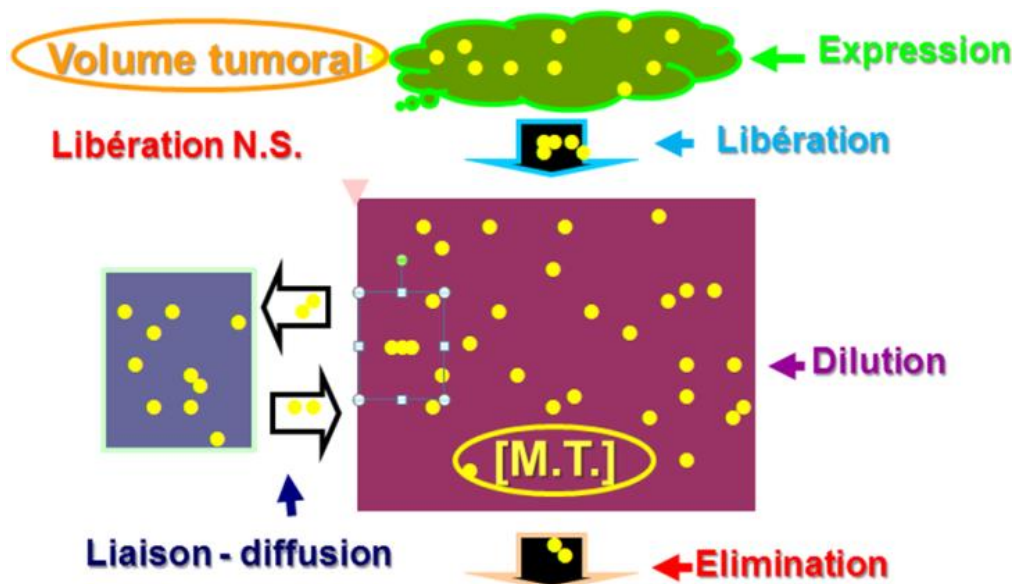
Figure 25 : Marqueurs tumoraux par organe (d'après Pichon M-F & col.)

La classification des marqueurs tumoraux est résumée dans le [Tableau 15](#) :

Glycoprotéines membranaires ou sécrétées
☞ <u>Mucines</u> : Cancer Antigen [CA] 15-3, CA 125, CA 19-9...
☞ <u>Molécule d'adhésion</u> : Ag carcino-embryonnaire
☞ <u>Transporteur</u> : α -foetoprotéine
Enzymes et dérivés
☞ Antigène spécifique de prostate, neurone spécifique éolase, phosphatases acides prostatiques ...
Hormones et dérivés
☞ Hormone chorionique gonadotrope , calcitonine, chromogranine A ...
☞ Gastrine, glucagon, insuline...
Molécules du cytosquelette
☞ Cyfra 21-1...
Molécules signant une réaction de l'hôte à l'envahissement tumoral
☞ CA 125, thyroglobuline, γ GT, β 2 microglobuline
☞ Phosphatases alcalines, lactate deshydrogénase ...

[Tableau 15 : Classification des marqueurs tumoraux \[196\]](#)

La plupart des marqueurs sont exprimés également par des cellules saines et leur concentration dépend de multiples facteurs qui sont résumés dans la [Figure 26](#).



[Figure 26 : Facteurs influençant la concentration sérique d'un marqueur tumoral \[196\]](#)

Pour toutes ces raisons il existe une zone de recouvrement importante entre les distributions des concentrations de marqueurs mesurées chez les sujets sains et celle observée chez les sujets malades ([Figure 27](#)).

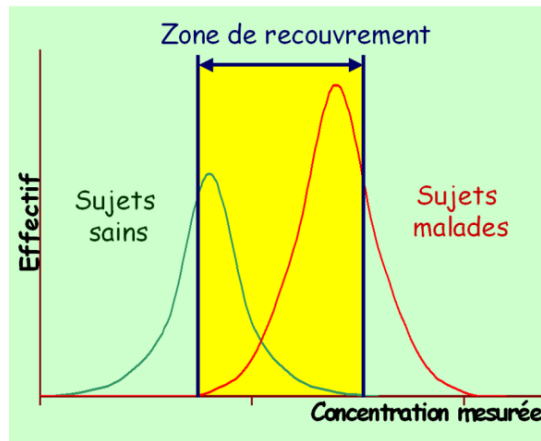


Figure 27 : Distribution des concentrations de marqueurs chez les sujets sains & malades [196]

6.1.2. Sensibilité des marqueurs tumoraux

En mesurant la quantité d'un marqueur tumoral ou de plusieurs marqueurs tumoraux présents dans le sang, on peut estimer le nombre de cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. Seul le pathologiste peut détecter une seule cellule tumorale qui sera visible sous son microscope. Les marqueurs tumoraux sont capables de détecter des tumeurs contenant environ 10^5 à 10^6 cellules cancéreuses. Les techniques d'imagerie médicale permettent de détecter au mieux une tumeur de la taille d'une tête d'épingle qui contient déjà à 10^7 cellules cancéreuses par site. Le clinicien ne peut détecter par palpation que des tumeurs superficielles qui ont environ la taille d'une noisette et contiennent déjà un milliard de cellules tumorales (Figure 28).

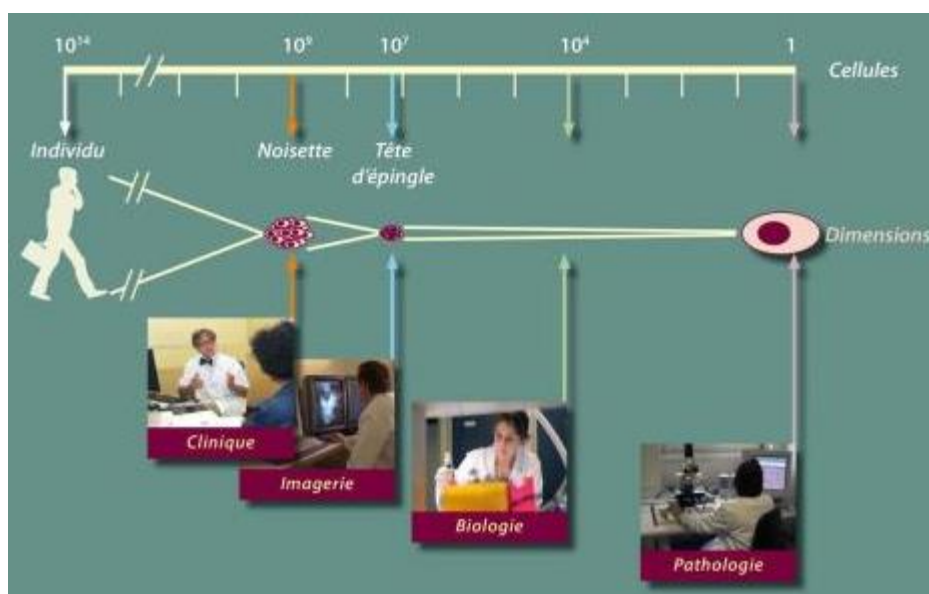


Figure 28 : Sensibilités comparées de différentes méthodes de détection de cellules cancéreuses [197]

Ainsi l'élévation d'un marqueur (tumeur de plus de 10^6 cellules) anticipe le diagnostic clinique de la maladie (tumeur de plus de 10^9 cellules) du temps nécessaire pour multiplier le nombre de cellules cancéreuses par un facteur 1000 soit environ 10 temps de doublement tumoral (10 ans pour un Td d'un an, 10 mois pour un Td d'un mois....).

Si les techniques d'imagerie ont une sensibilité très proche de celle des marqueurs tumoraux cette sensibilité s'applique à chacune des cibles et non pas à l'ensemble du patient. Ainsi la TEP (Tomographie par Emission de Positons) pourra t'elle détecter une cible de 10^7 cellules mais pas 10 cibles de 10^6 cellules.

Un marqueur qui se négative ne signe pas la stérilisation de la lésion mais uniquement une maladie résiduelle de moins de 10^6 cellules.

6.1.3. Utilisations cliniques d'un marqueur

La [Figure 29](#) expose les différentes situations cliniques dans lesquelles un marqueur peut potentiellement être utilisé.

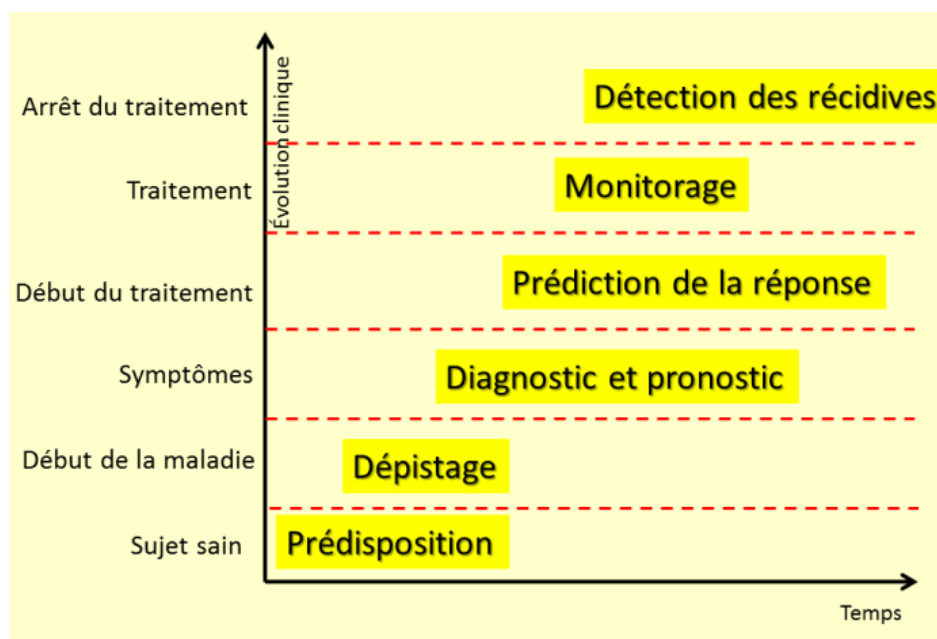


Figure 29 : Utilisations cliniques potentielles d'un marqueur (d'après Troalen F)

6.1.4. Performances diagnostiques d'un marqueur

En biologie, lorsqu'un test conduit à des résultats quantitatifs continus, comme c'est le cas de la mesure du taux d'un marqueur sérique, il est nécessaire de définir un seuil de décision qui permet de classer le résultat comme normal ou anormal. Le choix du seuil conditionne les performances diagnostiques du marqueur ([Figures 30 & 31](#)).

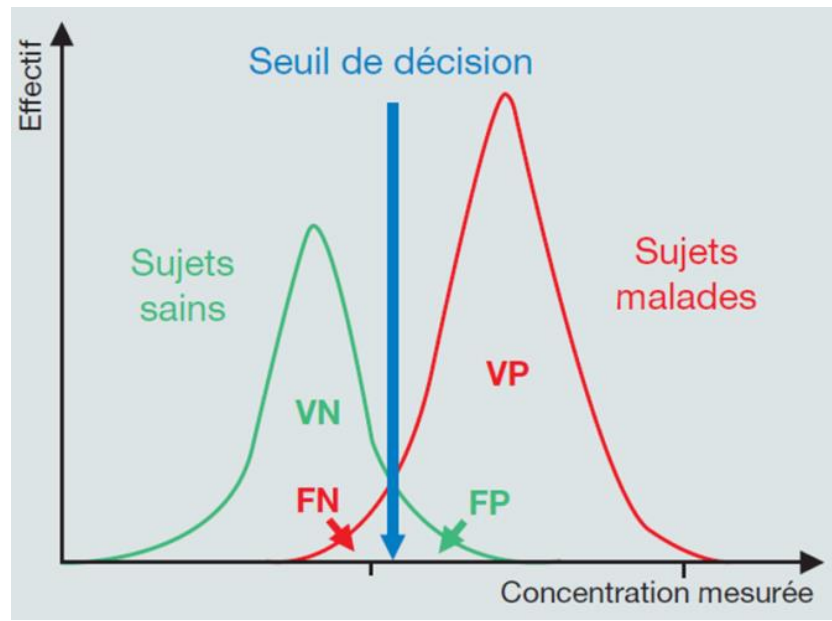


Figure 30 : Choix du seuil de décision clinique d'un marqueur tumoral [196]

	Sujets malades	Sujets sains
Tests +	VP	FP
Tests -	FN	VN

VP = Vrai Positif
 FP = Faux Positif
 VN = Vrai Négatif
 FN = Faux Négatif

☞ **Sensibilité [Se]** : aptitude du dosage à détecter tous les sujets malades

$$Se = VP / (VP + FN)$$

☞ **Spécificité [Sp]** : aptitude du dosage à ne détecter que les sujets malades

$$Sp = VN / (FP + VN)$$

☞ **Valeur prédictive positive [VPP]** : probabilité d'être malade lorsque le test est positif

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

☞ **Valeur prédictive négative [VPN]** : probabilité de ne pas être malade quand le test est négatif

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

VPP & VPN dépendent de la prévalence du cancer.

☞ **Prévalence** = nombre de personnes atteintes par une maladie au sein d'une population à un moment donné. Elle est exprimée en nombre de cas pour 100 000 habitants

Figure 31 : Performances diagnostiques d'un marqueur tumoral [196]

6.1.5. Influence du seuil sur les performances diagnostiques d'un marqueur

Toute variation de la valeur seuil modifie la sensibilité et la spécificité du test. Une diminution du seuil entraîne une diminution du nombre de faux négatifs (d'où une augmentation de la sensibilité) mais aussi une augmentation du nombre de faux positifs (donc une diminution de la spécificité). Inversement, une augmentation du seuil est accompagnée d'une diminution

du nombre de faux positifs (augmentation de la spécificité) et d'une augmentation du nombre de faux négatifs (diminution de la sensibilité) ([Figure 32](#)).

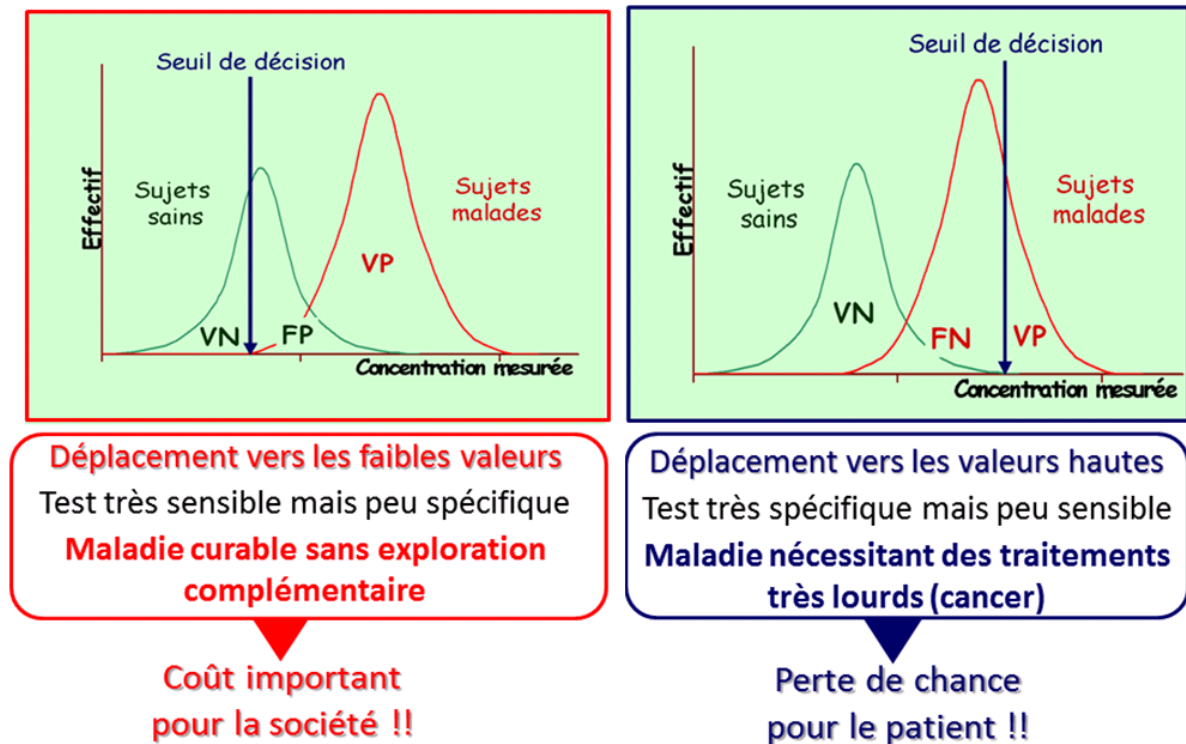


Figure 32 : Influence du choix du seuil décisionnel sur les performances diagnostiques d'un marqueur [196]

6.1.6. Choix du seuil de décision

6.1.6.1. Limite supérieure de normalité

Les fabricants de dispositifs de dosage de marqueurs déterminent des valeurs-seuils en étudiant la distribution statistique des concentrations obtenues chez des sujets sains, jeunes et en apparente bonne santé. La valeur seuil est ensuite calculée en déterminant le 95^{ème}, 97^{ème} ou 99^{ème} percentile de cette distribution. Cette valeur est appelée Limite Supérieure de Normalité (LSN) ([Figure 33](#)).

L'utilisation de cette LSN comme outil de suivi chez des femmes souvent plus âgées que celles de la population de référence et ayant déjà présenté un cancer est contestable, la distribution du marqueur chez ces patientes pouvant être différente de celle des sujets sains. Par ailleurs la LSN ne tient pas compte des valeurs mesurées chez les sujets malades et est donc inadaptée à une utilisation du marqueur dans le cadre du suivi.

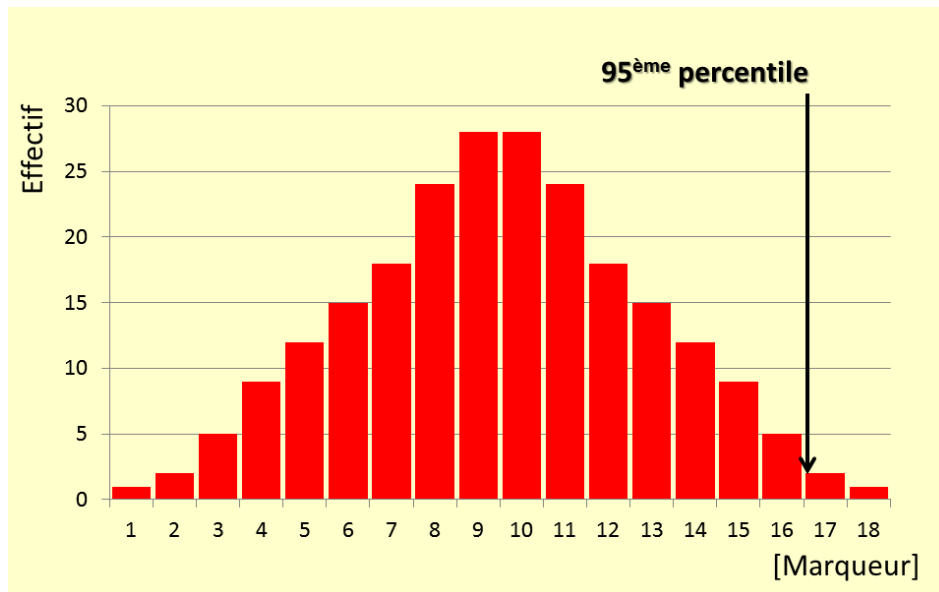


Figure 33 : Détermination de la limite supérieure de la normalité chez des sujets sains [196]

6.1.6.2. Valeur seuil déterminée par courbe ROC

On préférera la détermination de la valeur-seuil par courbe ROC « Receiver Operating Characteristic » en utilisant un panel de patientes exemptes de maladie et un panel de patientes atteintes de cancer dont le dossier clinique est correctement documenté. La courbe ROC représente en ordonnée la proportion de tests positifs parmi la population malade (la sensibilité) en fonction de la proportion de tests positifs parmi la population non-malade (complément de la spécificité ou $1 - \text{spécificité}$, en abscisse), pour toutes les valeurs-seuil envisageables du test.

Si un test n'est pas discriminatif, le taux de positifs parmi les malades est identique à celui des sujets non-malades, quelle que soit la valeur-seuil. Dans ce cas la courbe ROC est la courbe d'identité, à 45 degrés.

Pour un test qui discriminerait parfaitement les malades des non-malades, il est possible de trouver une valeur seuil ayant une sensibilité et une spécificité de 100 %, qui correspond au coin supérieur gauche du graphique ([Figure 34](#)).

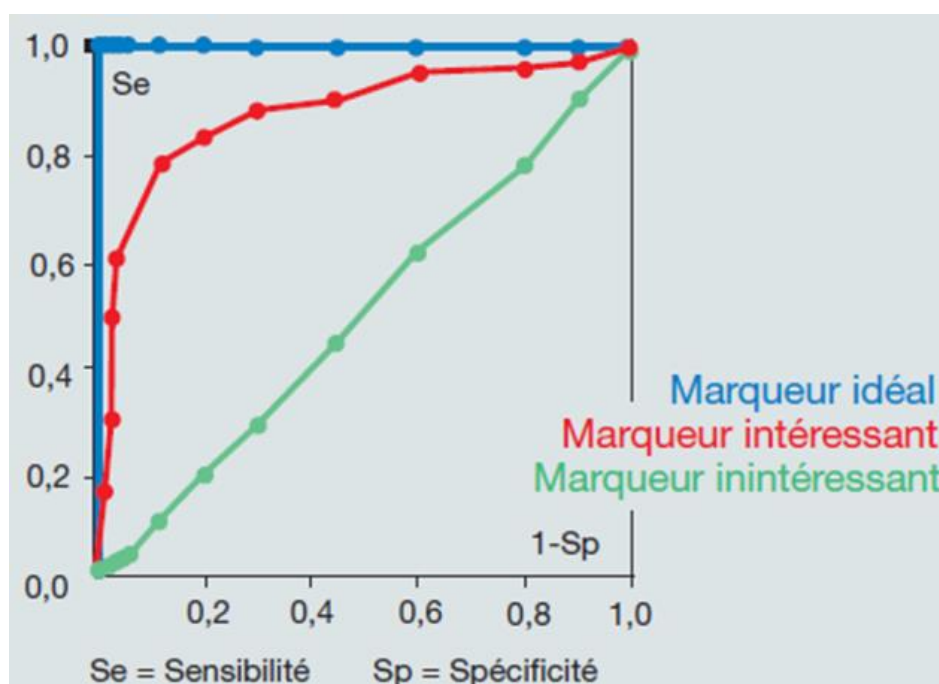


Figure 34 : Aspects des courbes ROC et intérêt diagnostique d'un test [196]

Un test est discriminatif si son Aire Sous la Courbe (ASC) est significativement différente de 0,5. Un test est d'autant plus discriminatif que la courbe ROC se rapproche du coin supérieur gauche du graphique et que son ASC se rapproche de 1 (**Tableau 16 & Figure 35**).

Aire sous la courbe (ASC)	Intérêt diagnostique
ASC = 0,5	Apport nul
$0,5 \leq ASC < 0,7$	Peu informatif
$0,7 \leq ASC < 0,9$	Moyennement informatif
$0,9 \leq ASC < 1$	Très informatif
ASC = 1	Parfait

Tableau 16 : Aire sous la courbe ROC et intérêt diagnostique d'un test [198]

La valeur seuil optimale est obtenue en recherchant le point de la courbe ROC le plus éloigné de la diagonale représentant le test sans intérêt [198]. L'aire sous la courbe ROC permet d'évaluer l'intérêt diagnostique d'un test [199].

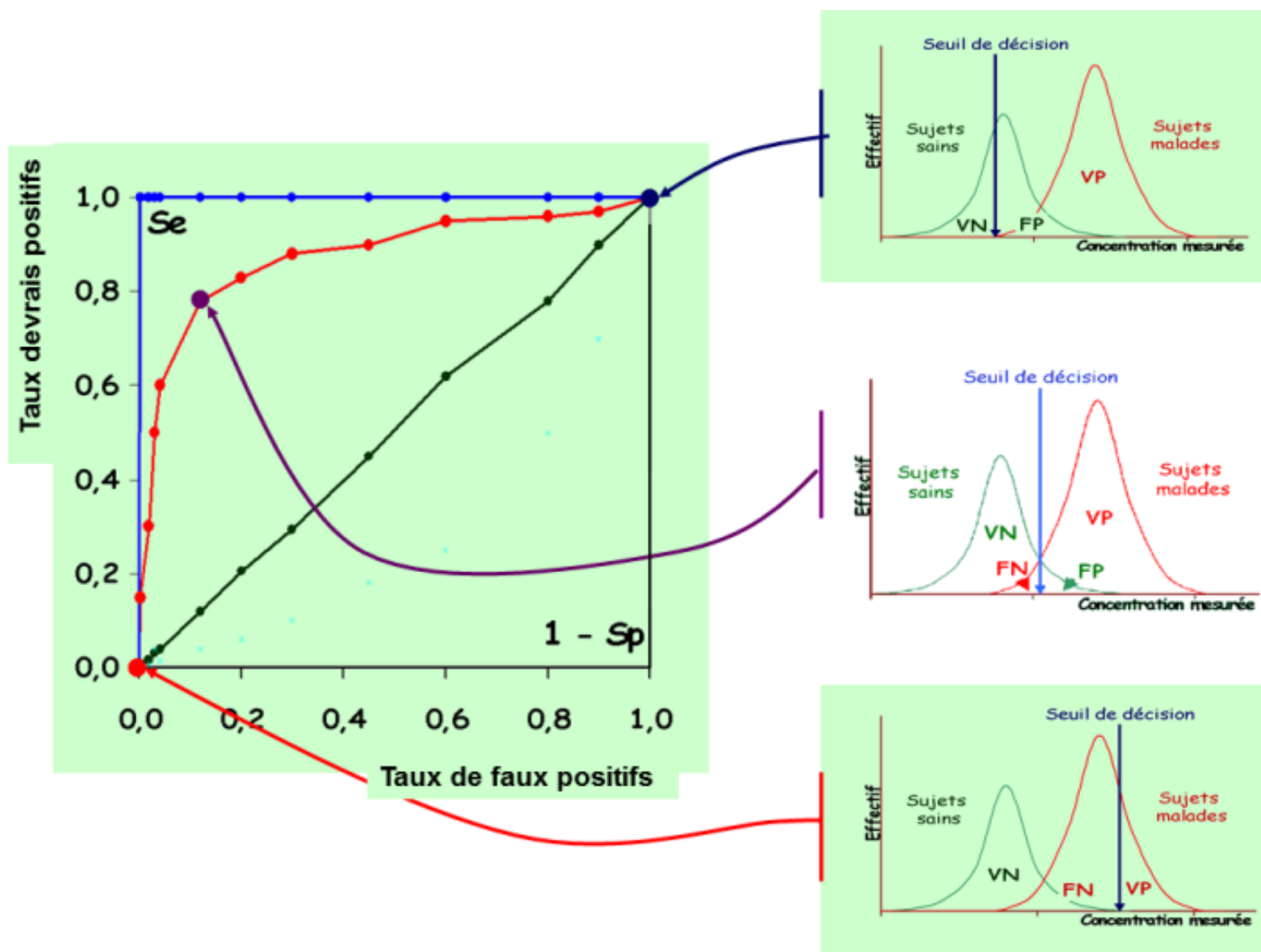


Figure 35 : Courbe ROC et choix du seuil de décision [198]

6.1.6.3. Préconisations de l'Afssaps

Pour l'Afssaps, la valeur-seuil doit être obtenue par courbe ROC à partir d'un panel de patientes atteintes de cancer du sein dont le dossier clinique est correctement documenté [200]. Chaque groupe doit comporter au moins 100 patientes. Le groupe de référence est constitué de patientes n'ayant pas présenté de récurrence pendant au moins 2 ans et si possible pour une durée plus longue après le traitement primaire (population de référence). Le second groupe comporte des patientes porteuses de cancer du sein avec métastases prouvées. Les concentrations de MUC-1/CA 15-3 du panel utilisé doivent être réparties entre 10 et 500 kU.L⁻¹ et l'aire sous la courbe ROC doit être voisine de 0,90.

6.1.7. La variabilité inter-technique

6.1.7.1. Contrôle national de qualité

L'ANSM a réalisé, en 2009 puis en 2011, deux Contrôles Nationaux de Qualité (CNQ) portant sur le dosage du CA 15-3 [201]. Des échantillons, constitués de matrices sériques d'origine humaine éventuellement supplémentées pour obtenir la concentration voulue ont été envoyés à plus de 2000 laboratoires. Ces échantillons contenaient d'une part des concentrations de CA 15-3 proches du seuil de décision clinique (CQN 2009), et d'autre part des concentrations de CA 15-3 élevées (CQN 2011). Les résultats de ces contrôles sont présentés dans les [Figures 36 et 37](#).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1486	30,94	14,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	193	38,31	5,0
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA15.3	177	32,22	6,2
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	159	26,97	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	366	29,54	4,0
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA15-3	32	31,79	3,1
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA15.3	24	34,34	2,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys	282	26,78	4,2
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	AD VIA Centaur/ Centaur CP CA15.3	110	39,82	8,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ Immulite 2500 BR-MA	54	51,92	6,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	74	37,21	5,7

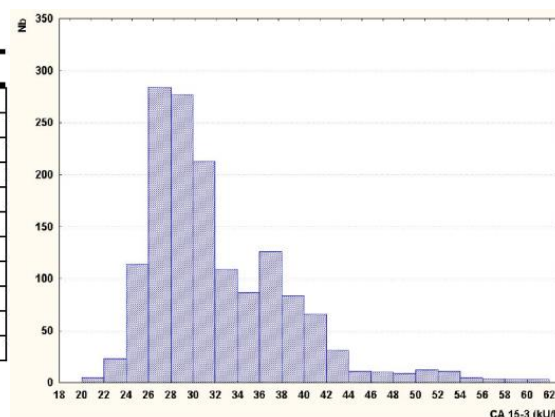


Figure 36 : Histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques » : niveau « normal »

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1269	98,01	9,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	220	98,32	5,6
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA15.3	85	90,02	7,4
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	149	61,09	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	260	91,04	5,4
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA15.3	18	99,15	2,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA15.3	283	102,90	3,9
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	AD VIA Centaur/ Centaur CP CA15.3	101	111,99	6,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 BR-MA	45	123,71	5,6
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	AD VIA Centaur BR (CA15.3)	8	112,50	6,8
KN	THERMO FISHER	Kryptor CA15-3	29	102,09	4,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	64	90,70	5,1

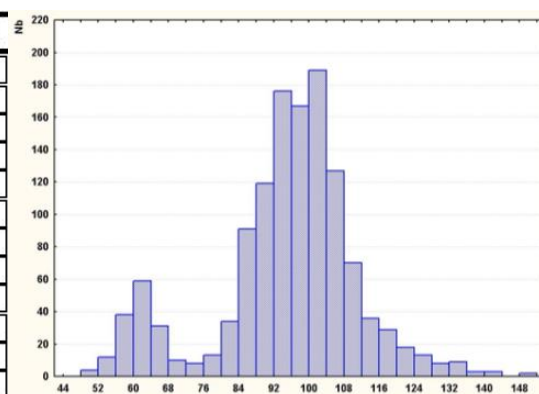


Figure 37 : Histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques » : niveau « pathologique »

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte pour le niveau pathologique ($CV < 10\%$) et moins satisfaisante pour un niveau proche du seuil de décision clinique ($CV = 14,3\%$). La distribution des résultats est d'allure bimodale pour les deux échantillons en raison des résultats surestimés par le réactif Immulite [SA] et des résultats plus faibles rendus par le

réactif Access [QE]. La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte avec respectivement 7 (niveau normal) et 8 réactifs (niveau pathologique) présentant un CV inférieur à 6%.

Pour un patient donné, les dosages de CA 15-3 doivent donc toujours être effectués dans le même laboratoire et avec la même technique. En effet, faute de standardisation des techniques de dosages, il existe de fortes variations dues aux réactifs utilisés.

6.1.7.2. Contrôle du marché

En 2007 l’Afssaps a mis en place un contrôle du marché de 15 dispositifs de dosage du CA 15-3 et de ses analogues en raison d’une trop grande dispersion des résultats des contrôles de qualité national et européen Oncochek pour ce paramètre. Ce contrôle du marché a consisté en une évaluation clinico-biologique de la sensibilité et de la spécificité des différentes méthodes pour détecter les métastases. Il a porté sur un panel de 120 échantillons sélectionnés et répartis en 3 groupes de 40 échantillons chacun : groupes « sans récurrence », « avec métastase récente avérée » ou « métastatique surexprimant MUC-1 ». Le [Tableau 17](#) suivant résume les résultats obtenus par l’ensemble des dispositifs testés.

Nom du réactif	seuil (U/ml)	Nb de patientes > seuil parmi les 35 patientes du groupe 1 (faux positifs)	Nb de patientes < seuil parmi les 37 patientes du groupe 3 (faux négatifs)	Nb de patientes < seuil parmi les 46 patientes du groupe 2
ROCHE DIAGNOSTIC - ELECSYS CA 15-3 II	25	1	0	0
CIS BIO - ELSA CA 15-3	30	0	0	2
DIA SORIN - LIAISON CA 15-3	30	0	0**	0**
DIA SORIN - CA 15-3 IRMA	28	0	0	6
BRAHMS - CA 15.3 KRYPTOR	30	0	0	0
ABBOTT – AXSYM CA 15-3	31,3	0	0	0
ABBOTT – ARCHITECT CA 15-3	31,3	0	0	2
ORTHO C.D. - VITROS CA 15-3	35	0	0	0**
BAYER DIAG. - ADVIA CENTAUR CA 15.3	32,4	0	0	2
BAYER DIAG. -BR/ ADVIA CENTAUR	38,6	0	0	0
TOSOH BIOSCIENCE - AIA PACK 27.29	23,4	7	0	0**
IMMUNOTECH - IRMA MUC-1	35	0	0	0
BECKMAN - ACCESS BR MONITOR	31,3	0**	1	6
DPC - IMMULITE 2000/2500 BR- MA	38	0	0	0

** : le nombre d'échantillon mesuré dans ce groupe est moindre en raison de certains prélèvements insuffisants.

Tableau 17 : Performances comparées des dispositifs de dosage de MUC-1 pour la détection des métastases

Cette évaluation a conclu qu'en dépit de la dispersion observée des résultats de CA 15-3, les performances de diagnostic clinique des différentes méthodes sont comparables, et ce quels que soient les antigènes recherchés : CA 15-3 ou CA 27-29 (BR 27-29) ou Can Ag [34].

6.2. LES DIFFERENTS MARQUEURS SÉRIQUES DU CANCER DU SEIN

6.2.1. Le CA 15-3

Le CA 15-3, aussi appelé Carbohydre Antigen 15-3, est le marqueur sérique le plus utilisé dans le cancer du sein. Historiquement, le dosage du CA 15-3 a été mis au point en 1985 par l'équipe de Tobias et al [202] à partir des travaux de Hilkens [203] et Kufe [204].

6.2.1.1. Structure

Le CA 15.3 est un épitope de la polymorphic epithelial mucin (PEM), mucine membranaire codée par le gène MUC-1 (Mucin-1), situé sur le chromosome 1 (1q21-24). La mucine MUC-1 est une glycoprotéine de poids moléculaire compris entre 300 et 450 kDa caractérisée par un nombre variable de séquences répétées (de 30 à 90 fois selon les individus), d'où un important polymorphisme. Elle subit un clivage post-traductionnel suivi de la formation d'un hétérodimère avant sa fixation sur la membrane cellulaire.

La PEM est exprimée par tous les tissus épithéliaux glandulaires. Dans les cancers du sein, le gène MUC-1 est surexprimé en raison de l'absence de méthylation des séquences répétées, contrairement à ce qui est observé avec le gène des cellules mammaires normales.

Le nombre de séquences répétées étant variable selon les individus, le nombre d'épitopes disponibles l'est aussi. La stœchiométrie (c'est à dire la mesure des proportions quantitatives ou des rapports de masse) du dosage du CA 15.3 ne peut donc être connue avec précision et l'expression en unités internationales est impossible en l'absence de standard international.

Le CA 15-3 est défini par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux (AcM), l'AcM 115D8 et l'AcM DF3 :

- **L'AcM 115D8** [203] est dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain et est obtenu chez des souris immunisées avec des membranes de globules lipidiques de lait humain. Cet AcM reconnaît l'antigène de différenciation situé à la surface des cellules épithéliales de la glande mammaire. Il se lie à une glycoprotéine appelée MAM-6 présente sur la plupart des cellules épithéliales normales et cancéreuses de plusieurs organes (sein, utérus, ovaire, prostate, vessie, estomac, côlon et poumon).

- **L'AcM DF3** [204] est dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein. Cet anticorps est obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée cellulaire (MCF-7) d'un carcinome du sein métastatique humain. L'AcM DF3 reconnaît l'épitope APDTRPAP, une séquence qui contient le motif commun DTR reconnu par plus de 20 anticorps anti-MUC-1 différents [205] [206] [207]. L'antigène DF3 est également mis en évidence dans le cytoplasme des tumeurs malignes de l'ovaire et au pôle apical des tumeurs bénignes de l'ovaire [208].

6.2.1.2. Rôle

Les fonctions cellulaires du produit du gène MUC-1 sont multiples. Elles consistent à :

- **Activer le système d'oncogènes ras**, en augmentant le pouvoir tumorigène de certains cancers murins. L'expression du gène MUC-1, bien plus élevée dans les carcinomes, n'est pas restreinte aux tumeurs d'origine épithéliale [209].
- **Servir de ligand à l'ICAM-1** (Inter Cellular Adhesion Molecule 1), molécule d'adhérence cellulaire, et faciliter ainsi l'attachement des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. Cette interaction est probablement cruciale pour la diffusion métastatique par voie sanguine. Parallèlement, elle peut aussi bloquer le récepteur ICAM des lymphocytes cytotoxiques et d'autres types de cellules impliquées dans la réaction inflammatoire combattant la tumeur [210].
- **Jouer un rôle immunosuppresseur** en bloquant l'accès des cellules LAK (Lymphokine Activated Killer) aux antigènes de surface, l'activation des lymphocytes T, la sécrétion de cytokines et la prolifération des lymphocytes T activés et peut-être même en induisant leur apoptose [211]. Cette observation est à rapprocher de la valeur pronostique péjorative d'un taux élevé de CA 15-3, qui possède une action dépressive sur les défenses immunitaires

6.2.1.3. Méthode de dosage

La plupart des méthodes actuelles de dosage sont des techniques immunométriques de type « sandwich » utilisant l'AcM 115D8 (comme anticorps de capture, fixé sur un support) et l'AcM DF3 (comme anticorps de révélation, lié à un traceur). Historiquement, la technique de référence était de type IRMA (ImmunoRadioMetric Assay) utilisant un anticorps de révélation

6.2.1.5. Causes d'élévation

Le CA 15-3 existe à l'état circulant chez les individus normaux. Il n'est donc pas spécifique de cancer et peut être élevé dans diverses situations physiologiques ou pathologiques. Une concentration de CA 15-3 supérieure aux valeurs usuelles peut être ainsi observée chez 2 à 7% des sujets sains [213].

- **Elévations physiologiques :** les causes de variation du CA 15-3 sont rares : l'âge, le sexe, le tabagisme, la lactation, la période du cycle menstruel sont sans incidence sur les taux de CA 15-3 [213]. En revanche, la grossesse s'accompagne parfois d'élévations significatives des taux circulants (taux $> 25 \text{ kU.L}^{-1}$ dans plus de 9% des cas, et pouvant atteindre 80 kU.L^{-1}). Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une sécrétion augmentée de mucines [214].
- **Elévations pathologiques d'origine bénigne :** diverses affections bénignes (tumeurs bénignes mammaires, cirrhoses, hépatites, sarcoïdose, tuberculose, maladies auto-immunes, gastro-entérites, ulcère duodénaux, polypes du côlon) peuvent s'accompagner d'une élévation du taux de CA 15-3 dépassant rarement 50 kU.L^{-1} .
- **Elévations pathologiques d'origine maligne :** les adénocarcinomes développés à partir d'organes autres que le sein, en particulier ceux de l'ovaire, du pancréas, du poumon, et de l'appareil digestif peuvent provoquer une élévation du CA 15-3. Ce marqueur n'est donc pas spécifique d'organe.

6.2.2. Les autres marqueurs

6.2.2.1. Les analogues du CA 15-3

La complexité de la PEM a fait que différents épitopes plus ou moins structurellement proches du CA 15.3 ont été décrits sous diverses appellations (PUM, MAM-6, EMA, DF3 ..) à partir des différents anticorps obtenus contre cette mucine. Il existe actuellement un certain nombre d'analogues du CA 15-3 dont les trousse de dosage sont commercialisées par différents fabricants :

- **CA 27-29 :** ce marqueur est un marqueur similaire au CA 15-3 [215] [216]. Le taux de CA 27-29 augmente avec le stade de la maladie. Ce marqueur semble plus sensible que le CA 15-3 pour différencier les stades I, II et III. On observe 29, 36 et 59% d'augmentation du CA 27-29 pour les stades I, II et III respectivement, contre seulement 15, 23 et 54,5% pour le CA 15-3 aux mêmes stades [217].

- **CA 549** : connue depuis le début des années 1990, Cette mucine a de grandes similitudes antigéniques avec le CA 15-3. Elle est corrélée avec celui-ci avec une moins bonne sensibilité et de nombreuses discordances [217]. Sa sensibilité, au seuil de 12 kU.L⁻¹ varie de 30 à 50% selon les stades [218].
- **MCA** : le Mucin-like Carcinoma associated Antigen est une glycoprotéine associée aux cancers du sein. Le MCA possède une bonne sensibilité (89%) uniquement chez les patientes porteuses d'un cancer du sein métastaté [217]. Cette mucine est produite également par des tissus normaux (épithélium des canaux mammaires et des tubules rénaux) et est retrouvée en grande partie dans les urines et le lait [219]. L'intérêt de son dosage sérique semble donc limité.
- **BCM, CAM 26, CAM 29** : le BCM (Breast Carcinoma associated Mucin) [220], le CAM 26 et le CAM 29 (Carcinoma Associated Mucin) [221] [222] sont des analogues du CA 15-3 reconnus par des AcM différents. Ils sont utilisés dans certains pays. Aucun de ces marqueurs analogues du CA 15-3 n'a fait la preuve d'une plus grande efficacité que le CA 15-3 en pathologie mammaire.

6.2.2.2. L'ACE

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), décrit pour la première fois en 1965 par Gold et Freeman [223], a été obtenu par immunisation d'un lapin contre une lignée cellulaire d'un carcinome colique humain.

L'ACE est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, faisant partie de la famille des immunoglobulines. C'est un antigène oncofœtal présent à la surface cellulaire des tissus du tractus gastro-intestinal, du foie, du pancréas et dans le sang fœtal.

Chez l'adulte sain, la synthèse de l'ACE n'est pas complètement réprimée. La clairance de l'ACE est essentiellement hépatique. Les différentes techniques de dosage présentes sur le marché utilisent des traceurs radioactifs, chimioluminescents, fluorescents et enzymatiques, avec une corrélation des valeurs obtenues sur un même échantillon imparfaite du fait des variants de glycosylation des formes circulantes du marqueur et des différences de spécificité des préparations d'anticorps utilisées pour les dosages. Cette variabilité inter-technique justifie que l'ACE soit toujours dosé dans le même laboratoire lors du suivi d'un patient.

La fréquence et l'amplitude d'élévation de l'ACE sont également liées au stade du cancer du sein. Cependant l'ACE est avant tout considéré comme étant le marqueur tumoral de référence des cancers colorectaux. Son usage dans le cancer du sein est ainsi réservé aux 15 à

20% de maladies métastatiques pour lesquelles le CA 15-3 n'est pas augmenté. L'ACE, s'il s'élève, peut alors remplacer le CA 15-3 pour le suivi.

6.2.2.3. TPA et TPS

Le TPA (Tissue Polypeptide Antigen) et son dérivé le TPS (Tissue Polypeptide Specific-antigen) sont des marqueurs tumoraux utilisés dans différents cancers humains. Le TPA est constitué d'un ensemble hétérogène de molécules (de 25 à 45 kDa) reconnues par des AcM ciblant les cytokératines CK 8, 18 et 19. Le TPS est l'épitope M3 du TPA. Le TPA est surtout produit au cours des phases S et G2 du cycle cellulaire. En oncologie, il est utilisé comme marqueur ubiquitaire (non spécifique de tissu) des tumeurs. Dans le cancer du sein, il est parfois utilisé en association avec le CA 15-3 dans le diagnostic et la surveillance des métastases. Néanmoins, le CA 15-3 reste supérieur au TPA dans cette indication [224].

6.2.2.4. HER-2 sérique

Comme évoqué précédemment, le proto-oncogène HER-2/*neu* code une glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa, HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*, (HER-2/*neu* ou *c-erbB-2*) appartenant à la famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase, responsable du développement mammaire normal. Dans les cancers du sein, la surexpression de HER-2 est liée à un caractère agressif [225]. Le marqueur tumoral circulant est le domaine extracellulaire du récepteur (HER-2 ECD ou sHER-2), de poids moléculaire 97-115 kDa, libéré dans la circulation par des métalloprotéinases. Il peut être dosé par une technique ELISA. Sa recherche est validée par la FDA (Food and Drug Administration américaine) pour les cancers du sein métastatiques HER 2+. La concentration d'HER-2 sérique varie en fonction du site métastatique, les valeurs les plus élevées étant retrouvées pour les métastases hépatiques et pulmonaires. Chez les femmes métastatiques, les taux d'HER-2/*neu* sérique sont augmentés lors de la progression de la maladie et abaissés après traitement. Un taux de base a une valeur pronostique : une valeur supérieure à 30 ng.L⁻¹ est prédictive d'un échec du traitement. En revanche, il n'existe pas de corrélation entre le taux sérique et l'expression au niveau de la tumeur. Une étude prospective récente suggère que pour les cancers du sein HER 2+, le dosage du HER-2 sérique peut être utile en association au CA 15-3 et à l'ACE pour la détection précoce des récives locales et métastatiques [226].

6.3. UTILISATION CLINIQUE DU CA 15-3

Si le CA 15-3 est le principal marqueur tumoral utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein, son utilité varie en fonction des différentes situations cliniques. Plusieurs conférences de consensus nationales et internationales (américaines et européennes) ont été réunies sur ce sujet au cours de ces dernières années. On peut ainsi citer :

- Les *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer* de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [1] [2] [3] [4];
- Les *Recommendations of tumour markers in breast cancer* de l'European Group on Tumour Markers (EGTM) [227] ;
- Les *Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of breast cancer* de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) [5] ;
- Les recommandations et références médicales de l'Agence nationale pour l'accréditation et l'évaluation scientifique (ANAES) sur les marqueurs sériques des cancers du sein et des cancers colorectaux [213] ;
- Les Standards, Options et Recommandations (SOR) sur les cancers du sein non métastatiques de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [9].

Tous ces travaux s'appuient sur des preuves scientifiques, étayées par des études publiées dont le poids varie selon la pertinence. Il est en effet indispensable de rechercher les preuves de l'efficacité du CA 15-3 comme élément de diagnostic, de pronostic, de surveillance de l'efficacité thérapeutique et de suivi de la maladie après traitement.

Nous définirons donc, sur la base de ces recommandations, la place potentielle de ce marqueur dans la prise en charge du cancer du sein.

6.3.1. Dépistage

Le CA 15.3 n'est spécifique ni du cancer ni des pathologies mammaires. De plus un dépistage biologique ne se justifie que si le marqueur permet de détecter la maladie à un stade curable chez les sujets asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du CA 15-3, qui n'est élevé au moment du diagnostic que chez 30% des patientes et surtout que dans 9 % des stades I et 19 % des stades II [9]. Le taux de CA 15-3 est en réalité corrélé positivement à la taille de la tumeur et à l'importance de l'envahissement ganglionnaire [228].

Par conséquent, le CA 15-3 ne peut pas être utilisé pour le dépistage précoce du cancer du sein. C'est un point qui fait consensus [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10].

6.3.2. Diagnostic

Une méta-analyse [9] regroupant 23 études publiées entre 1988 et 1998 [13] [14] [220] [228] [229] [230] [231] [232] [233] [234] [235] [236] [237] [238] [239] [240] [241] [242] [243] [244] [245] [246] [247], portant sur un total de 4 534 patientes dont 890 maladies bénignes du sein et 1577 cancers du sein, accorde au CA 15-3 une sensibilité moyenne au diagnostic de 21,7% (13 à 65% selon les études), pour une spécificité de 91,2% (de 87 à 100% selon les études). Les valeurs seuils varient dans les études de 25 [14] [220] [232] [239] [240] [244] [247] à 38 kU.L⁻¹ [239]. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité du CA 15-3 s'oppose à l'utilisation du marqueur à des fins diagnostiques.

Dans le cadre du diagnostic de métastase d'adénocarcinome d'origine inconnue, aucune donnée scientifique n'est à notre connaissance disponible pour préciser la valeur diagnostique du CA 15-3.

6.3.3. Intérêt du taux initial

6.3.3.1. Valeur de référence

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 au moment du diagnostic de cancer du sein, avant tout traitement, est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou de réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique [9] [213] [248].

6.3.3.2. Valeur pronostique

6.3.3.2.1. Données de la littérature

Les relations du CA 15-3 pré-thérapeutique avec le stade du cancer ou ses composantes expliquent sa valeur pronostique. En effet une valeur de CA 15-3 initialement élevée est plus fréquemment rencontrée dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie [1]. La concentration de CA 15-3 est corrélée positivement avec la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases. La sensibilité moyenne du CA 15-3 est en effet de 9,8% pour les stades I, 21,5% pour les stades II, 43,1% pour les stades III et 76% pour les stades IV [213]. Une concentration élevée de CA 15-3 est associée

préférentiellement à des tumeurs de grande taille (46,2% des T3-T4 contre 20,2% des T2 et 13% des T1), à des envahissements ganglionnaires (29,3% des N+ contre 11,5% des N-) ou à des métastases à distance (88% des M+ contre 16,9% des M-).

Si la valeur pronostique de la concentration initiale du CA 15-3 est aujourd'hui admise, son indépendance vis-à-vis des autres facteurs pronostiques (TNM, âge, récepteurs hormonaux, HER-2...) reste controversée. Plusieurs études démontrent néanmoins que le taux initial de CA 15-3 est un facteur pronostique indépendant [38] [229] [241] [249] [250] [251] [252] [253] [254] [255] [256].

L'étude d'O'Hanlon montre ainsi qu'en présence d'un taux initial de CA 15-3 supérieur à 30 kU.L⁻¹, la probabilité de métastases ultérieures est de 67%. Cette probabilité monte à 83% si le taux dépasse 40 kU.L⁻¹ et à 91% pour des taux initiaux supérieurs à 50 kU.L⁻¹ [241]. Chourin [251] montre que l'on retrouve des métastases chez 37,5 % des patients dont le taux initial de CA 15-3 dépasse 30 kU.L⁻¹, contre chez seulement 2,5 % des patients présentant un taux initial inférieur à 30 kU.L⁻¹.

Une valeur initiale élevée devrait donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique « *si une mastectomie est envisagée, afin d'éviter une mutilation à une femme déjà métastatique* » [251].

6.3.3.2.2. Données des recommandations

Les recommandations internationales ne sont pas unanimes pour reconnaître le CA 15-3 comme indicateur du risque métastatique. L'HAS (anciennement ANAES) recommande de ne pas doser le CA 15-3 au stade du diagnostic initial, en dehors d'un protocole de recherche [213]. L'ASCO estime pour sa part que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'usage du CA 15-3 dans le staging [257] mais, contrairement à l'HAS, ne déconseille pas le dosage du CA 15-3 dans le bilan pré-thérapeutique. En revanche les SOR de la FNLCC préconisent d'inclure les marqueurs dans le bilan initial et de les utiliser comme dosage de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs. De plus, les SOR indiquent qu'un taux de marqueur élevé lors du diagnostic initial peut orienter vers une thérapeutique générale plutôt que vers un simple traitement local [9].

6.3.4. Suivi thérapeutique

Les nombreuses études traitant de ce sujet ont constaté des discordances clinico-biologiques. Celles-ci s'expliquent par :

- des réponses cliniques dissociées entre réduction des cibles connues et apparition de nouvelles cibles ;
- l'effet pointe correspondant au relargage initial du marqueur en cas de destruction tumorale importante lors d'un traitement systémique [240] [258] [246] ;
- la difficulté fréquente de mesurer, voire de définir des cibles, surtout quand celles-ci sont osseuses ;
- l'absence de consensus pour catégoriser les variations des marqueurs tumoraux dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution significative.

Chaque étude parue sur le sujet utilise en effet ses propres définitions de progression, rémission et stabilité biologique et clinique. Les seules règles officielles parues à ce jour sont celles du WGTMC (Working Group in Tumour Markers Criteria, 1990) [259] :

- Hors traitement : l'augmentation doit être linéaire sur 3 dosages successifs ;
- Sous traitement : on parle de progression si le marqueur augmente de plus de 25%, et de rémission partielle si le marqueur diminue de plus de 50%.

6.3.4.1. Suivi du traitement initial d'une maladie localisée

Seuls les SOR de la FNLCC et l'EGTM reconnaissent l'utilité du CA 15-3 dans cette indication.

Les SOR précisent que dans le cas d'un cancer localisé où le CA 15-3 est initialement élevé, sa non-normalisation constitue un index d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic. Boccaro [229] identifie en effet la normalisation d'un CA 15-3 initialement élevé (au seuil de 30 kU.L⁻¹) comme un indicateur d'efficacité thérapeutique, tandis que Pichon [260] confirme que la non-normalisation du CA 15-3 est un facteur de mauvais pronostic.

6.3.4.2. Suivi du traitement de la maladie métastatique

La majorité des études montre que la corrélation clinico-biologique est bonne dans près de 80 % des cas. Les patientes dont le taux de CA 15.3 diminue de plus de 20 % sous traitement ont une meilleure survie que les autres [244]. Certains considèrent même le suivi biologique comme plus fiable que le suivi clinique [261] [262] et susceptible de permettre une meilleure prise en charge thérapeutique [263] [264] [265]. Dixon [266] observe, chez des patientes métastatiques en réponse après six cures de chimiothérapie, que la poursuite de la chimiothérapie tant qu'il y a réponse biologique (appréciée par : ACE, CA 15.3, VS) prolonge

de façon significative la durée de rémission par rapport aux patientes mises sous hormonothérapie.

Le CA 15-3 est reconnu par l'ANAES comme un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors du suivi d'une rechute ou d'une métastase [213]. L'ASCO [257] et plusieurs groupes européens précisent qu'en l'absence de maladie mesurable, l'augmentation du CA 15-3 peut être utilisée pour suggérer un échec thérapeutique. Les SOR de la FNCLCC (2000) confirment l'intérêt du marqueur comme reflet de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique [9].

6.3.5. Diagnostic précoce des récidives

Les recommandations de l'ANAES, des SOR et de l'ASCO se rejoignent pour préconiser de ne pas doser le CA 15-3 après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe d'appel clinique, considérant qu'il n'est pas formellement démontré à ce jour que le traitement précoce des métastases améliore la survie des patientes.

6.3.5.1. Récidives locorégionales

Le [Tableau 18](#) fait la synthèse de 21 études ayant analysé la valeur du CA 15-3 comme élément de diagnostic précoce de récidive locorégionale isolée.

Auteurs	Seuil (kU.L ⁻¹)	Nb RL isolées	Nb RL CA 15-3+	Sensibilité du CA 15-3
Colomer 1989 [267]	40	34	20	59%
Lee 2013 [255]	20,1	56	28	50%
Daly 1992 [268]	30	10	5	50%
Guadagni 2001 [269]	30	58	28	48%
Dnistrian 1991 [13]	37,6	11	5	45%
Molina 1998 [270]	35	28	12	43%
Boccara 1998 [229]	30	44	15	34%
Nishimura 2003 [271]	27	53	20	38%
Al-Jarallah 1993 [272]	40	19	6	32%
Kurebayashi 2003 [273]	30	116	31	27%
Coveney 1995 [232]	25	32	8	25%
Molina 1996 [274]	60	17	4	24%
Molina 1995 [275]	60	22	5	23%
Vizcarra 1994 [276]	30	27	6	22%
Mariani 2009 [277]	31	27	6	22%
Chourin 2008 [11]	30	50	9	18%
Ogawa 2000 [278]	30	6	1	17%
Basuyau 1993 [12]	30	124	18	15%
O'Dwyer 1990 [240]	25	17	2	12%
Molina 1999 [279]	60	19	2	11%
Geraghty 1992 [280]	25	14	1	7%
TOTAL		784	232	30%

Tableau 18 : CA 15-3 et récidives loco-régionales

Toutes les études s'accordent sur le fait que le pourcentage de patientes présentant un taux de CA 15-3 augmenté à ce stade de la maladie est peu élevé : il ne dépasse en effet le seuil choisi (allant de 20 à 60 kU.L⁻¹ selon les études) que dans 7 à 59% des cas. La sensibilité du CA 15-3 dans cette situation clinique est faible, de l'ordre de 30% environ.

Le CA 15-3 n'est donc pas utile pour le dépistage des récidives locales. Cette sensibilité médiocre n'est cependant pas alarmante dans la mesure où ces sites demeurent accessibles à la détection clinique.

Le taux de CA 15-3 lors d'une récidive locorégionale possède néanmoins une réelle valeur pronostique. L'étude de Boccara [229] montre que le taux du marqueur est significativement plus élevé lorsque la rechute locale est suivie d'une métastase. L'étude d'O'Dwyer [240] montre qu'une concentration de CA 15-3 supérieure à 40 kU.L⁻¹ lors du diagnostic de récidive locale prédit l'existence simultanée de métastases avec une valeur prédictive positive (VPP) de 97%. Dans l'étude de Basuyau [12] la concentration de CA 15-3 est supérieure au seuil (30 kU.L⁻¹) chez 15 des 59 patientes qui vont développer des métastases dans les trois ans, contre seulement 2 des 62 patientes qui n'en présenteront pas. Le CA 15-3 lors d'une récidive locale possède alors une VPP de 88,2% pour le risque métastatique ultérieur. L'étude de Coveney [232] a montré qu'il existait une relation entre le taux de CA 15-3 lors de la récidive locale et le délai d'apparition des métastases.

En conclusion, une valeur élevée du CA 15-3 lors d'une récidive locale supposée isolée doit faire rechercher d'éventuelles métastases à distance synchrones dont l'existence est de nature à modifier la prise en charge de la patiente [12] [240].

6.3.5.2. Récidives métastatiques

Le CA 15-3 s'élève en phase métastatique dans 50 à 80% des cas environ, précédant très fréquemment le diagnostic clinico-radiologique de plusieurs mois. Le [Tableau 19](#) fait la synthèse de 43 études ayant analysé la valeur du CA 15-3 comme élément de diagnostic précoce de récidive métastatique.

Références	Nb M+	Nb M-	Seuil	VP	FP	Se	Sp	VPP	VPN
Al-Jarallah 1993 [272]	187	120	40	132	2	70,6%	98,3%	98,5%	68,2%
Aydiner 1994 [281]	22	30	30	16	8	72,7%	73,3%	66,7%	78,6%
Basuyau 1993 [12]	400	73	35	297	8	74,3%	89,0%	97,4%	
Bensouda 2009 [37]	272		30	168		61,8%			
Boccara 1998 [229]	201	386	30	129	8	64,2%	97,9%	94,2%	84,0%
Chourin 2008 [11]	88	ND	30	68		77,3%			
Colomer 1989 [267]	149	297	40	110	12	73,8%	96,0%	90,2%	88,0%
Coveney 1995 [232]	87	ND	25	76		87,4%			
Daly 1992 [268]	35	ND	30	29		82,9%			
Dnistrian 1991 [13]	22		36,7	18		81,8%			
Engel 1988 [282]	108	108	35	62		57,4%			
Ferrero 1994 [283]	71	ND	25	48		67,6%			
Geng 2015 [284]	284	ND	31,3	163		57,4%			
Geraghty 1992 [280]	115	ND	25	101		87,8%			
Giai 1996 [236]	20		30	10		50,0%			
Guadagni 2001 [269]	240	ND	30	194		80,8%			
Kallioniemi 1988 [239]	61	67	38	37	5	60,7%	92,5%	88,1%	72,1%
Kurebayashi 2003 [285]	232	ND	30	122		52,6%			
Kurebayashi 2006 [273]	65	390	30	40	11	61,5%	97,2%	78,4%	93,8%
Laessig 2007 [15]	71	71	23,2	51		71,8%			
Lauro 1999 [286]	70	ND	30	55		78,6%			
Lee 2013 [255]	293	ND	20,11	166		56,7%			
Mariani 2009 [277]	132	775	31	59	73	44,7%	90,6%	44,7%	90,6%
Markopoulos 1994 [287]	33	133	30	22	5	66,7%	96,2%	81,5%	92,1%
Martoni 1995 [288]	201	ND	30	143		71,1%			
Molina 1995 [275]	69	444	60	37	4	53,6%	99,1%	90,2%	93,2%
Molina 1996 [274]	72	ND	60	44		61,1%			
Molina 1998 [270]	157		35	119		75,8%			

Molina 1999 [279]	76		60	37		48,7%			
Nicolini 1991 [289]	21	169	32	10	16	47,6%	90,5%	38,5%	93,3%
Nicolini 2006 [17]	19		32	6		31,6%			
Nishimura 2003 [271]	167		27	131		78,4%			
O'Dwyer 1990 [240]	28		25	24		85,7%			
Ogawa 2000 [278]	9		30	6		66,7%			
Pectasides 1996 [290]	68	141	30	46	3	67,6%	97,9%	93,9%	86,3%
Pedersen 2013 [291]	83		32,4	41		49,4%			
Repetto 1993 [292]	16	63	27	11	2	68,8%	96,8%	84,6%	92,4%
Safi 1987 [293]	122	270	25	88	32	72,1%	88,1%	73,3%	87,5%
Safi 1991 [14]	205	466	25	150	28	73,2%	94,0%	84,3%	88,8%
Schmidt-Rhode 1987 [247]	63	84	30	40	0	63,5%	100,0%	100,0%	78,5%
Stieber 2015 [294]	187	556	30	104		55,6%			
Tondini 1988 [295]	53	53	30	29		54,7%			
Vizcarra 1994 [276]	36		30	22		61,1%			
Vizcarra 1996 [296]	117	398	30	75	17	64,1%	95,7%	81,5%	90,1%
TOTAL	5027	5094		3336	234	66,4%	94,8%	93,2%	72,8%

Tableau 19 : CA 15-3 et récives métastatiques

6.3.5.2.1. Sensibilité et spécificité du CA 15-3 pour les récives métastatiques

L'analyse de la littérature permet de situer la sensibilité du CA 15-3 pour la détection précoce de métastases aux alentours 70%, avec une spécificité d'environ 95% et des valeurs prédictives positive et négative d'environ 93% et 73% respectivement.

Il est cependant important de noter que la plupart de ces études utilisent toujours la notion de seuil et non pas celle de cinétique, pourtant plus intéressante dans la mesure où celle-ci améliore de façon notable la sensibilité et la spécificité. En effet, le pourcentage moyen de faux négatifs proche de 30% peut chuter à moins de 10% si l'on substitue à la notion de taux celle de cinétique [208]. De même le pourcentage de faux positifs compris selon les auteurs entre 1 et 25% est probablement à pondérer si on élimine de façon systématique les diagnostics différentiels classiques par des explorations répétées et élargies [9].

➤ **Influence de la nature du site d'évolution métastatique**

Il est depuis longtemps admis que la sensibilité du CA 15-3 varie selon le site d'évolution métastatique [297]. Le [Tableau 20](#) reprend quelques résultats d'études sur le sujet :

Site de première rechute métastatique	Sensibilité du CA 15-3			
	Tampellini (1997) [298]	Riedinger (2002) [208]	Bensouda (2009) [37]	Biao Geng (2015) [284]
Multiples		91%	67%	66,9%
Os	63%	68-80%	60%	57,6%
Foie	72%	75%	73%	64,3%
Poumons et plèvre	76%	50-70%	65%	62,9%
Ganglions	28%	15-20%	40%	50%
Cerveau		<10%	17%	20%
Autre		<10%	75%	

Tableau 20 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du site de première rechute métastatique

La sensibilité du CA 15-3 est maximale pour les localisations osseuses et hépatiques (environ 60 à 80%), intermédiaire pour les localisations pulmonaires (50 à 70%), faible pour les localisations ganglionnaires (15 à 50%) et cérébrales (<20%).

➤ **Influence du nombre de sites métastatiques**

La sensibilité du CA 15-3 dépend du nombre de sites métastatiques. Ceci est mis en évidence par de nombreuses études [18] [37] [284], dont celle de Laessig [15] ([Tableau 21](#)).

Nombre de site(s) métastatique(s)	Sensibilité
1	69,4%
2	80,2%
3	87,5%
4	88,7%
5	87,2%

Tableau 21 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du nombre de sites métastatiques

L'étude de Tampellini [298] retrouve quant à elle une sensibilité de 58% en présence d'un site métastatique de 65% en présence de 2 sites métastatiques et de 71% en présence de plus de 2 sites métastatiques. Plus la rechute métastatique touche un grand nombre de sites, plus la

sensibilité du CA 15-3 est bonne : celle-ci peut en effet atteindre dépasser les 90% en cas de rechute plurifocale [299].

➤ **Influence du statut des récepteurs hormonaux**

L'influence du statut des RH de la tumeur initiale sur les niveaux de concentration du CA 15-3 [271] est aujourd'hui bien connue : la fréquence et l'amplitude d'élévation du CA 15-3 est plus importante en cas de tumeur exprimant les récepteurs hormonaux.

Plusieurs études précliniques ont en effet montré que l'expression de MUC-1, protéine dont le CA 15-3 est un peptide dérivé, est régulée par les hormones stéroïdiennes ovariennes. Cette régulation se fait par l'intermédiaire des récepteurs à l'œstrogène alpha (RE α) [35] [36] [300] [301].

Ainsi l'élévation du CA 15-3 lors de la rechute métastatique dépend du statut des RH [18] [37] [38] [39]. Le statut des RE et des RP possède une influence sur la sensibilité diagnostique du marqueur dans cette situation clinique, comme le montrent les [Tableau 22 et 23](#).

	RE+			RE-		
Références	N	VP	Se	N	VP	Se
Lee 2013 [255]	199	114	57%	144	74	51
Molina 1995 [275]	49	22	45%	17	5	29%
Molina 1996 [274]	53	31	58%	30	13	43%
Molina 1998 [270]	106	75	71%	46	28	61%
Molina 1999 [279]	57	28	49%	32	12	38%
Nishimura 2003 [271]	96	60	63%	111	43	39%
Bensouda 2009 [37]	201	138	69%	69	29	42%
Kos 2013 [302]				121	41	34%
Total	761	468	61%	570	245	43%

[Tableau 22 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du statut des RE de la tumeur initiale](#)

	RP+			RP-		
Références	N	VP	Se	N	VP	Se
Lee 2013 [255]	151	84	56	192	104	54%
Molina 1995 [275]	29	15	52%	25	7	28%
Molina 1996 [274]	46	29	63%	37	15	41%
Molina 1998 [270]	94	68	72%	56	34	61%
Molina 1999 [279]	49	27	55%	40	14	35%
Nishimura 2003 [271]	55	33	60%	109	46	42%
Kos 2013 [302]				121	41	34%
Total	424	256	60%	580	261	45%

Tableau 23 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du statut des RP de la tumeur initiale

Les sensibilités du CA 15-3 sont en moyenne de 61% et 43% selon que les évolutions métastatiques expriment ou pas les récepteurs aux œstrogènes et de 60% et 45% selon que les évolutions métastatiques expriment ou pas les récepteurs à la progestérone. Le CA 15-3 semble ainsi posséder une meilleure sensibilité pour les rechutes métastatiques issues de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux.

➤ **Influence du statut HER-2**

Les différentes études sur le sujet montrent une plus grande sensibilité du CA 15-3 pour la détection de récurrences métastatiques de tumeurs ne surexprimant pas l'oncogène HER-2 (**Tableau 24**).

	HER-2+			HER-2-		
Références	N	Nb+	Se	N	Nb+	Se
Lee 2013 [255]	98	51	52%	237	130	55%
Geng 2015 [284]	62	30	48%	222	133	60%
Bensouda 2009 [37]	56	29	52%	115	69	60%
Total	216	110	51%	574	332	58%

Tableau 24 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du statut HER-2 de la tumeur initiale

➤ Influence du sous-type tumoral

En cohérence avec les études montrant que la présence des RH et l'absence d'HER-2 augmentent la sensibilité du CA 15-3 pour le dépistage des récidives métastatiques, on constate que la sensibilité est meilleure lorsque la tumeur primitive exprime les RH (luminal A : 55%; luminal B : 47%) que lorsqu'elle ne les exprime pas (HER-2-enriched 34% ; triple négatif 43%). La sensibilité est moins bonne lorsque HER-2 est exprimé ([Tableau 25](#)).

	Luminal A			Luminal B			HER-2-enriched			Triple négatif		
Références	Nb	Nb+	Se	Nb	Nb+	Se	Nb	Nb+	Se	Nb	Nb+	Se
Geng 2015 [284]	174	117	67%	37	23	62%	25	7	28%	48	16	33%
Lee 2013 [255]	151	86	57%	67	36	54%	31	15	48%	86	44	51%
Kos 2013 [302]	252	112	44%	70	23	33%	53	15	28%	68	26	38%
Total	577	315	55%	174	82	47%	109	37	34%	202	86	43%

Tableau 25 : Sensibilité du CA 15-3 en fonction du sous-type tumoral

6.3.5.2.2. Le temps de latence clinique

Le temps de latence clinique correspond au délai entre l'élévation du marqueur et l'apparition des signes cliniques ou radiologiques.

L'ANAES [213] décrit des temps de latence clinique médians compris entre 3 et 14 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 45 mois. Pour Riedinger [208] ce temps de latence clinique médian varie de 6 à 9 mois, avec des extrêmes allant de 0 à 18 mois en fonction de la localisation des métastases. Pour Wojtacki [303] une élévation du CA 15-3 précède en moyenne de 9 mois les signes cliniques de métastases, avec des extrêmes allant de 1 à 40 mois.

L'élévation du CA 15-3 anticipe donc souvent le diagnostic clinico-radiologique de métastases de cancer du sein. Les valeurs du temps de latence clinique dépendent de la vitesse de croissance du tissu tumoral (que l'on peut estimer par le calcul du temps de doublement du CA 15-3), mais aussi du rythme et de la nature des investigations effectuées. Les valeurs prédictives positives d'une élévation du CA 15-3 sont de 60% quand le suivi est inférieur à 14 mois et atteignent 75 à 100% quand le suivi médian est de plus de 24 mois [299].

Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases. Cependant l'intérêt d'un traitement précoce d'un cancer du sein en première évolution métastatique sur la base d'une élévation isolée de marqueurs tumoraux par rapport à l'initiation de ce traitement en phase de syndrome métastatique déclaré reste discuté.

6.3.5.2.3. Intérêt du diagnostic précoce des métastases

La question posée est celle de l'intérêt éventuel du traitement précoce, en phase asymptomatique, d'un cancer du sein en première évolution métastatique par rapport à l'initiation de ce traitement en phase métastatique symptomatique déclarée. En effet toute politique de surveillance des cancers, initialement traités dans une optique curative, devrait s'inscrire dans une finalité d'amélioration au mieux de la survie globale sinon de la survie sans récurrence et de la qualité de vie [297].

➤ **Arguments fondamentaux**

En théorie et en matière d'oncologie fondamentale la probabilité d'obtenir une rémission complète durable, condition nécessaire mais non suffisante à toute stratégie curative, paraît étroitement corrélée au volume tumoral initial. Les modèles proposés font intervenir :

- **la théorie de JH. Goldie et AJ. Coldman** élaborée en 1979, selon laquelle la probabilité de clones cellulaires résistants au sein d'une masse tumorale est d'autant plus grande que son volume est important [304]
- **la notion de pourcentage de cellules engagées dans le cycle** (cible principale des agents cytotoxiques), supérieur en cas de masse tumorale faible ;
- **une meilleure pénétration et accessibilité cellulaire des agents thérapeutiques** et la plus grande efficacité du système immunitaire antitumoral dans des situations de faible volume tumoral ;
- **les résultats positifs désormais acquis du traitement systémique adjuvant** (hormonothérapie et/ou chimiothérapie) effectué chez des patientes à risque en situation potentielle de maladie micro-métastatique [305].

➤ **Données de la littérature**

Peu d'études visant à évaluer l'intérêt pour les patientes du diagnostic précoce de métastases en termes de délai d'apparition des signes cliniques et de survie globale ont été conduites. La première équipe à le suggérer fut celle de Tomin et coll qui, dans une étude rétrospective publiée en 1987, a constaté que chez les patientes métastatiques, traitées en phase asymptomatique, la survie médiane et le taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 29 mois et 25% comparés à 17 mois et 11% ($p=0.0017$) pour les patientes traitées en phase symptomatique [186].

Trois autres études ont été rapportées [306] [307] [308] : celle de Jäger et Col, étude randomisée [306] portant sur 196 patientes N+ M0 RH+, dont le suivi comportait, en plus des éléments cliniques et radiologiques classiques, un dosage trimestriel de l'ACE et du CA 15.3. Une élévation confirmée et inexpliquée de l'un des marqueurs (seuils respectifs : 6 µg.L⁻¹ et 40 kU.L⁻¹) entraînait une randomisation entre traitement hormonal (n = 20) et abstention thérapeutique (n = 26). Les résultats à trois ans montrent que l'élévation d'un des marqueurs est le premier signe de récurrence dans 80 % des cas, que le délai entre l'élévation du marqueur et l'apparition des signes cliniques est significativement plus long chez les patientes traitées.

Une autre étude randomisée [307] a porté sur 52 patientes présentant une élévation isolée du MCA en suivi d'un cancer du sein traité. Il apparaît moins de récurrences cliniques pendant les onze mois de suivi chez les patientes recevant du tamoxifène à la dose de 20 mg/jour (0/23) que chez celles qui n'en reçoivent pas (7/29). Cette différence disparaît néanmoins à cinq ans [309].

Enfin dans l'étude rétrospective de Nicollini [308], sur la base de l'élévation isolée de marqueurs (ACE/TPA/CA 15.3), 28 patientes ont reçu un traitement précoce alors que 22 n'ont rien reçu. L'intervalle entre l'élévation des marqueurs et l'apparition des signes cliniques ou radiologiques est plus important chez les patientes traitées. La survie globale est significativement supérieure pour le groupe traité précocement, qu'elle soit calculée à partir du traitement initial ou du traitement précoce de rattrapage.

Les principales critiques concernant ces trois études sont qu'elles comportent toutes trois de faibles effectifs (46, 52 et 50 patientes respectivement) et que l'une d'elles [308] est rétrospective, donc sujette à des biais de sélection. L'étude de Jäger [306] montre que dans 80% des cas l'élévation d'un marqueur est le premier signe de métastase. Les trois études montrent que le traitement précoce des métastases retarde l'apparition des signes cliniques de métastase. L'étude de Nicolini accorde en plus au traitement précoce un bénéfice en termes de survie globale.

De nombreux autres auteurs, dans le cadre d'études rétrospectives analysant la survie globale des patientes traitées en phase asymptomatique comparée au traitement en phase symptomatique ont rapporté quant à eux des résultats négatifs [17] [310] [311] [312] [313] [314] [315].

6.4. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

Les différentes recommandations de ces sociétés savantes concernant l'utilisation clinique du CA 15-3 sont résumées dans le [Tableau 26](#).

Application	ASCO (2007)	EGTM (2005)	NACB (2008)	ESMO (2005)	ANAES (1999)	FNCLCC (SOR) (2001)
Dépistage	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Diagnostic	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Concentration initiale comme facteur pronostique	NON	NON	NON	NON	NON	Oui, bilan complémentaire si taux initial > 50 kU.L ⁻¹
Suivi du traitement initial	NON	OUI	NON	NON	OUI	OUI
Diagnostic ET traitement précoce des métastases	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Suivi de la maladie avancée	Oui, dans les cas sans maladie mesurable	OUI	Oui, dans les cas sans maladie mesurable	Oui, dans les cas sans maladie mesurable	NON	OUI

Tableau 26 : Comparaison des recommandations internationales pour l'utilisation du CA 15-3 et de son analogue le BR 27-29 dans le cancer du sein

A l'heure actuelle, même si l'efficacité du CA 15-3 dans le diagnostic précoce de métastases est reconnue, l'ensemble des groupes d'experts considèrent que le bénéfice pour la patiente d'un traitement précoce n'est pas prouvé, en termes d'apparition des signes cliniques et en termes de survie globale. Ils recommandent en général de ne pas doser le CA 15-3 en l'absence de signe(s) d'appel(s) clinique(s) (ANAES, FNCLCC, et ASCO). Seul l'EGTM recommande de doser le CA 15-3 dans le cadre du suivi : tous les 2 à 4 mois durant les 5 premières années après le diagnostic puis tous les 6 mois après 3 ans, puis tous les ans.

6.5. APPORT DE L'ASSOCIATION DU CA 15-3 AVEC D'AUTRES MARQUEURS TUMORAUX

Plusieurs études ont cherché à évaluer l'efficacité de différents marqueurs tumoraux et/ou de leur association aux différents stades de la maladie : dépistage, diagnostic initial, surveillance thérapeutique, détection précoce des récurrences. Le marqueur le plus performant reste le CA 15-3.

6.5.1. Association avec l'ACE

Les performances du seul dosage de l'ACE dans le cancer du sein sont inférieures à celles du CA 15-3 au stade diagnostique : il n'est positif que dans 10 à 15% des tumeurs localisées, 20% des stades III et environ 50% des stades IV [299]. Plusieurs études décrivent ses performances comme inférieures à celles du CA 15-3, aussi bien pour la détection d'une rechute et/ou d'une métastase que pour l'appréciation de l'efficacité du traitement de ces dernières [232] [275] [276] [288] [296] [316] [317]. Dans ces séries, une élévation du CA 15-3 est observée chez 41 à 72% des patientes développant une rechute ou une métastase, tandis que l'ACE ne s'élève que dans 16 à 45% des cas. Une élévation isolée d'ACE est décrite chez 7 à 15% des patientes présentant une première évolution métastatique [232] [275] [276] [296]. Chez ces patientes, l'évolution de l'ACE reflète la réalité clinique dans 60 à 80% des cas et l'efficacité thérapeutique pourra être appréciée par la cinétique de décroissance de l'ACE.

La valeur prédictive négative du couple ACE-CA 15-3 pour un suivi sans événement est de 80%, donc supérieure à celle de l'ACE (61%) et du CA 15-3 (67%) pris isolément. L'ANAES recommande cependant de ne pas doser l'ACE, sauf chez les patientes métastatiques n'exprimant pas le CA 15-3 [213].

Seul l'EGTM (European Group on Tumour Markers) recommande de doser simultanément l'ACE et une mucine (CA 15-3, MCA, CA59, BR27-29 ou BRMA) pour détecter précocement les métastases [227], [318]. Les autres groupes d'experts considèrent que le gain de sensibilité de cette association (+10%) ne compense pas la perte de spécificité liée à l'usage de l'ACE. Ils ne recommandent donc pas d'associer ces 2 marqueurs.

6.5.2. Association avec d'autres marqueurs

Toute association du CA 15-3 avec des marqueurs non ciblés (CA 125, CA 19-9, TPA), avec des cytokératines (TPA, TPS, CYFRA 21-1) avec l'HER-2 circulant ou avec d'autres mucines (MCA, CA 549, BR 27-29, BRMA) est à proscrire [9].

PARTIE II : INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA

DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN

LOCALEMENT AVANCÉ

1. PATIENTES ET MÉTHODES

1.1 PATIENTES

Cette étude rétrospective porte sur l'ensemble des patientes traitées au Centre Georges François Leclerc de Dijon (CGFL) par chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) pour un cancer du sein localement avancé entre avril 1992 et février 2013.

Pour être éligibles, les patientes devaient avoir bénéficié à minima d'une biopsie pré-thérapeutique, d'une chimiothérapie néo-adjuvante puis d'un traitement chirurgical, et ne devaient pas avoir d'autres antécédents de cancer. Les patientes retenues ont été réparties en trois groupes «sans récurrence (SR)», «récurrence locale (RL)» et «métastase à distance (MAD)» selon des critères biologiques, cliniques et d'imagerie.

Le groupe SR comprend les patientes ayant bénéficié d'un dosage de CA 15-3 à l'issue du traitement initial et dont l'absence de récurrence est définie par un suivi sans événement après dosage de plus de 5 ans. C'est dans cette population que les valeurs usuelles de CA 15-3 ont été déterminées. Les patientes retenues dans le groupe RL présentent une RL isolée associée à un dosage de CA 15-3 et les patientes du groupe MAD une MAD (+/- RL) avec un dosage de CA 15-3.

Ont été exclues de l'étude les patientes SR dont la durée de suivi après dosage du CA 15-3 était inférieure à 5 ans, et les patientes des groupes RL et MAD dont le dosage du CA 15-3 n'était pas synchrone avec le diagnostic de récurrence, c'est-à-dire réalisé au moins dans le trimestre précédant celui-ci.

La surveillance biologique des patientes après traitement comprenait généralement un dosage de CA 15-3 tous les six mois pendant les deux premières années puis ultérieurement tous les ans.

Nous avons collecté pour chaque patiente l'ensemble des données démographiques (âge, statut hormonal), les caractéristiques de la tumeur initiale (taille tumorale [T], statut ganglionnaire [N], inflammation, type histologique, grade SBR, statut des RE et des RP, statut HER-2, sous-types moléculaires), les modalités de traitement (thérapie ciblée au trastuzumab, hormonothérapie [HT] et/ou chimiothérapie [CT] adjuvante, chirurgie conservatrice ou non, radiothérapie [RT]), et l'évolution sous et après traitement (réponse histologique à la CT néo

adjuvante, présence de franchissements capsulaires ganglionnaires, présence d'embolies vasculaires péri-tumoraux, envahissement des marges d'exérèse, nature des récidives diagnostiquées, localisations métastatiques au diagnostic de MAD).

1.2. METHODES

Tous les dosages de CA 15-3 ont été réalisés au laboratoire de biologie clinique du centre Georges-François Leclerc à Dijon, sur l'automate Kryptor[®], système qui utilise la technologie TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*), technologie basée sur l'immunofluorescence en phase homogène.

La reproductibilité observée dans notre laboratoire est respectivement de 2,2% et 2,3% aux concentrations 31.3 et 82.8 kU.L⁻¹. La LSN proposée par le fabricant est de 30 kU.L⁻¹. Elle correspond au 99^{ème} percentile de la distribution des concentrations de CA 15-3 mesurées chez 100 individus supposés sains (sexe et âge non précisés).

Le seuil de positivité de l'expression des RE et des RP par les cellules tumorales est de 10% [119] [120] [121]. La surexpression de HER-2 a été définie par un score 3+ en immunohistochimie ou un score 2+ confirmé par une technique complémentaire d'Hybridation In Situ (HIS) [133]. Selon le niveau d'expression des RE, RP et HER-2 les tumeurs ont été classées en 4 sous-types moléculaires distincts : les tumeurs luminales (RE+ et/ou RP+, HER-2-), les tumeurs luminales-HER-2 (RE+ et/ou RP+, HER-2 +), les tumeurs HER-2-enriched (RE- et RP-, HER-2+) et les tumeurs triple-négatives (RE- et RP-, HER-2-). La réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante a été appréciée selon les critères de Sataloff & al qui définit les réponses sur la tumeur et les ganglions de façon indépendante [179].

1.3. ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels WinSTAT software (Microsoft, Redmond, Washington, USA) et Systat software (Systat Inc, Evanston, IL). La distribution des concentrations de CA 15-3 n'étant pas gaussienne nous avons utilisé des tests non paramétriques de Mann et Whitney et de Kruskal-Wallis pour comparer les distributions de CA 15-3 dans les différents sous-groupes. La comparaison des fréquences a été réalisée à l'aide du test de χ^2 . L'analyse des performances diagnostiques des concentrations de CA 15-3 a été réalisée à l'aide de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Selon la valeur de l'aire sous la courbe [ASC] l'apport du test a été qualifié de peu informatif ($0.5 \leq ASC < 0.7$), moyennement informatif ($0.7 \leq ASC < 0.9$), très informatif ($0.9 \leq ASC < 1$) ou parfait ($ASC = 1$) [199]. La valeur seuil optimale est obtenue en recherchant le point de la courbe ROC le plus

éloigné de la diagonale représentant le test sans intérêt [198]. Les performances diagnostiques du CA 15-3 en termes de sensibilité (Se), de spécificité (Sp), de valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) ainsi que d'exactitude (Ex) ont été déterminées.

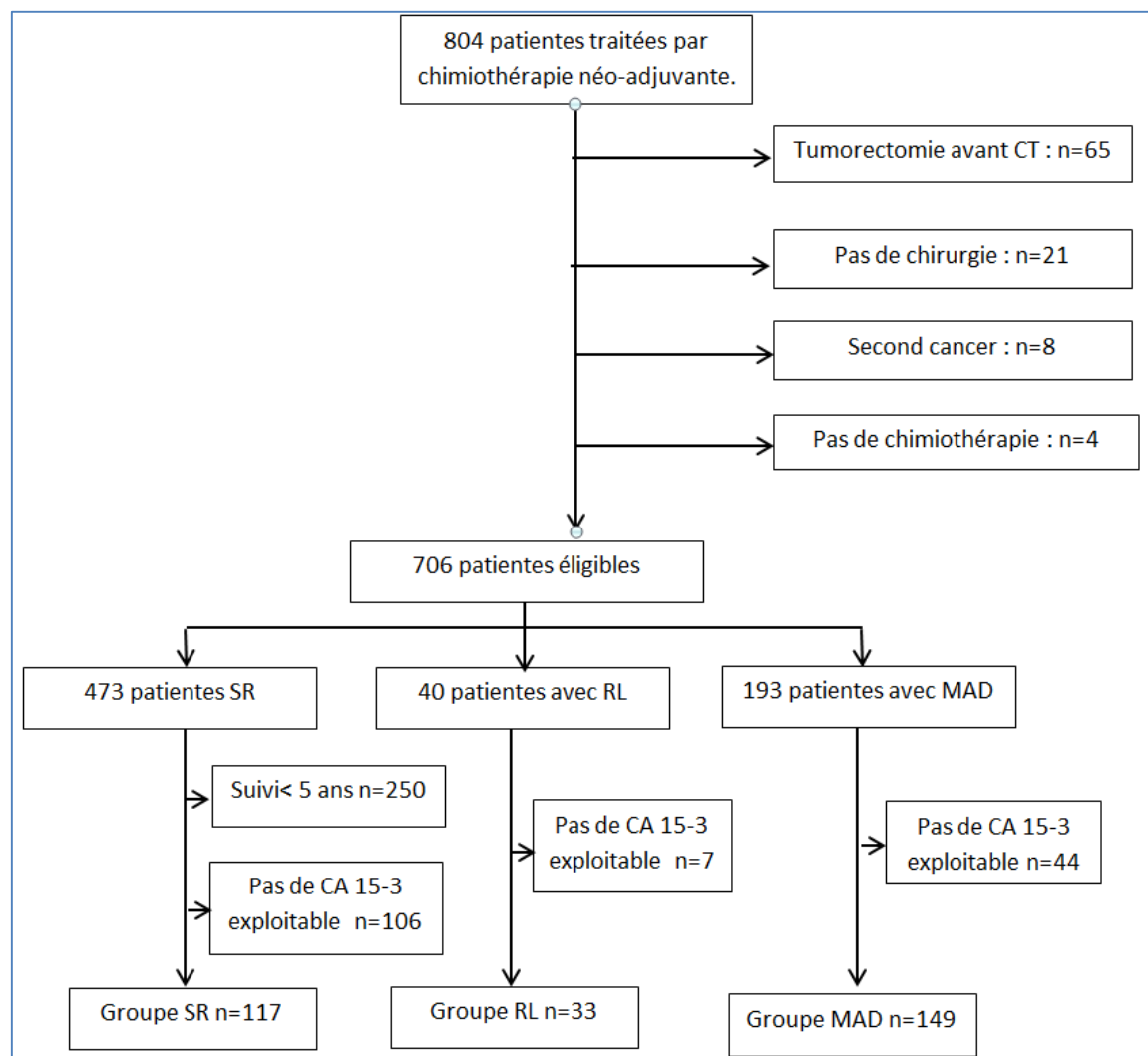
S'agissant de l'étude de la valeur prédictive du CA 15-3 pour la détection des MAD, la population a été séparée en 2 groupes (tirage au sort stratifié sur les variables MAD et RH) : un groupe « training » de 177 patientes pour la détermination du seuil optimal et un groupe « validation » de 89 patientes pour la validation du seuil par régression logistique.

L'étude des facteurs prédictifs d'une élévation de CA 15-3 a reposé sur des analyses univariées et multivariées par régression logistique. Un p inférieur à **0,05** a été retenu comme statistiquement significatif.

2. RÉSULTATS

2.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Sur les **804** patientes évaluables, **505** patientes ont été exclues : **250** du fait d'une durée de suivi après dosage du CA 15-3 post-thérapeutique inférieure 5 ans, **157** en raison de CA 15-3 inexploitable et **98** pour discordances quant à la nature des traitements institués. La [Figure 39](#) détaille ces modalités d'exclusion.



SR = sans récidive, RL = récidive locale, MAD = métastase à distance, CT = chimiothérapie.

Figure 39 : Flowchart de l'étude

Sur les **299** patientes retenues, **117** étaient éligibles au groupe SR, **33** au groupe RL et **149** au groupe MAD. Dans le groupe MAD, **38** patientes présentaient une RL synchrone. Les récidives ont été détectées précocement dans **61** cas (**34%**). Le siège des métastases était multiple (≥ 2 sites) dans **72** cas (**48 %**). Sur les **283** localisations métastatiques identifiées **29%**

étaient osseuses, **20%** pulmonaires, **15%** hépatiques, **13%** ganglionnaires, **12%** cérébrales et **6%** cutanées. L'âge médian au diagnostic de progression était de **57 ans** (28-86 ans) et le délai médian de survenue de celle-ci de **32 mois** (0-228 mois).

2.1.1. Caractéristiques cliniques et histologiques initiales

Les caractéristiques des patientes et de leur tumeur initiale figurent dans le [Tableau 27](#) :

		Population totale	Groupe SR	Groupe RL	Groupe MAD	p
Nb de patientes		299	117	33	149	
Âge au diagnostic	≤ 35 ans	36 (12%)	13 (11%)	6 (18%)	17 (11%)	NS*
	> 35 ans	263 (88%)	104 (89%)	27 (82%)	132 (89%)	
Statut hormonal (ménopause)	Oui non	125 (42%) 174 (58%)	37 (32%) 80 (68%)	12 (36%) 21 (64%)	76 (51%) 73 (49%)	0.0060*
T clinique (n=265)	T1 & T2	187 (71%)	83 (78%)	24 (75%)	80 (64%)	NS* (0.0532)
	T3 & T4	78 (29%)	24 (22%)	8 (25%)	46 (36%)	
Inflammation (n=285)	Non Oui	240 (84%) 45 (16%)	104 (92%) 9 (8%)	28 (87%) 4 (13%)	108 (71%) 32 (23%)	0.0047*
N clinique	N=0	88 (29%)	40 (34%)	10 (30%)	38 (26%)	NS*
	N>0	211 (71%)	77 (66%)	23 (70%)	111 (74%)	
Stade AJCC (n=265)	Stades I & II Stade III	201 (76%) 64 (24%)	91 (85%) 16 (15%)	23 (72%) 9 (28%)	87 (69%) 39 (31%)	0.0150*
Type histologique	Canalaire	283 (94%)	109 (93%)	32 (97%)	145 (96%)	NS§
	Lobulaire	14 (5%)	8 (7%)	1 (3%)	5 (3%)	
	Autre	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	
Grade SBR (n=286)	Grades 1 & 2 Grade 3	175 (61%) 111 (39%)	68 (61%) 44 (39%)	19 (59%) 13 (41%)	88 (62%) 54 (38%)	NS*
Statut RE/RP (n=273)	RE- & RP- Autres	88 (32%) 185 (68%)	34 (31%) 75 (69%)	10 (32%) 21 (68%)	44 (33%) 89 (67%)	NS*
Statut HER-2 (n=294)	Négatif Positif	211 (72%) 83 (28%)	75 (65%) 40 (35%)	19 (61%) 12 (39%)	117 (79%) 31 (21%)	0.0183*
Sous-type moléculaire (n=294)	Luminal A	152 (52%)	54 (47%)	13 (42%)	85 (57%)	NS§
	Luminal B	57 (19%)	28 (24%)	9 (29%)	20 (14%)	
	HER-2-enriched	26 (9%)	12 (11%)	3 (10%)	11 (7%)	
	Triple négatif	59 (21%)	21 (18%)	6 (19%)	32 (22%)	

SR = sans récurrence, RL = récurrence locale, MAD = métastase à distance, RE = récepteur des œstrogènes, RP = récepteur à la progestérone, N = classification des adénopathies régionales, T = classification de la tumeur primitive, AJCC = American Joint Committee on Cancer, SBR = Scarff Bloom et Richardson, * = significativité du test de Mann & Whitney, § = significativité du test de Kruskal-Wallis, NS = $p > 0.05$

Tableau 27 : Caractéristiques cliniques et histologiques de l'ensemble de la population et des différents groupes

Les caractéristiques initiales du groupe MAD diffèrent de celles du groupe SR sur 5 points : le taux de patientes ménopausées (51% contre 32% ; pM&W=0.0018), le taux de cancer inflammatoire (23% contre 8%, pM&W=0.0013), le taux de stade III AJCC (31% contre 15%, pM&W=0.0097), le taux de tumeurs T3 & T4 (36% contre 22%, pM&W=0.0195) et le taux de surexpression de HER-2 (21% contre 35%, pM&W=0.0122).

Les caractéristiques initiales des groupes MAD diffèrent de celles du groupe RL uniquement par le taux de tumeurs sur-exprimant HER-2 (21% contre 39%, pM&W=0.0352).

Les groupes RL et SR ont des caractéristiques initiales semblables.

2.1.2. Réponses histologiques à la CT néoadjuvante

Les caractéristiques des réponses histologiques à la CNA de l'ensemble de la population et des différents groupes figurent dans le [Tableau 28](#).

		Population totale	Groupe SR	Groupe RL	Groupe MAD	P
Reliquat tumoral post CT (n=230)	T ≤ 2 cm T > 2 cm	148 (64%) 82 (36%)	72 (74%) 25 (26%)	20 (77%) 6 (23%)	56 (60%) 51 (40%)	0.0018*
Nb de ganglions positifs (n=298)	Nb = 0 0 < Nb ≤ 3 3 < Nb	121 (41%) 96 (32%) 81 (27%)	65 (55%) 37 (32%) 15 (13%)	15 (46%) 12 (36%) 6 (18%)	41 (28%) 47(32%) 60 (40%)	<0.0001§
Emboles VPT (n=237)	Non Oui	155 (65%) 82 (35%)	77 (81%) 18 (19%)	19 (68%) 9 (32%)	59 (52%) 55 (48%)	<0.0001*
F. capsulaire (n=233)	Non Oui	186 (80%) 47(20%)	86 (91%) 8 (9%)	23 (82%) 5 (18%)	77 (69%) 34 (31%)	0.0004*
RH sein (n=244)	Complète Incomplète	54 (22%) 190 (78%)	29 (29%) 70 (71%)	6 (26%) 17 (74%)	19 (16%) 103 (84%)	0.0450*
RH sein & ganglions (n=244)	Complète Incomplète	54 (22%) 190 (78%)	25 (25%) 74 (75%)	4 (17%) 19 (83%)	14 (11%) 108 (89%)	0.0281*
EME (n=234)	Oui Non	22 (9%) 212 (91%)	6 (6%) 88 (94%)	6 (21%) 22 (79%)	10 (9%) 102 (91%)	NS (0.0553)*

SR = sans récurrence, RL = récurrence locale, MAD = métastase à distance, CT = chimiothérapie, Emboles VPT = emboles vasculaires péri-tumoraux, F. capsulaire = franchissement de la capsule ganglionnaire, RH = rémission histologique, RH sein complète = Ta, RH incomplète = Tb, Tc & Td, RH sein & ganglions complète = Ta Na & Ta Nb, RH sein & ganglions incomplète = Ta Nc, Ta Nd, Tb, Tc & Td, EME = envahissement des marges d'exérèse, * = significativité du test de Mann & Whitney, § = significativité du test de Kruskal-Wallis

Tableau 28 : Réponses histologiques à la CNA de l'ensemble de la population et des différents groupes

Les réponses histologiques à la CNA observées dans le groupe MAD diffèrent de celles observées dans le groupe SR par le taux de reliquats tumoraux post CT de plus de 2 cm (**40%** contre **26%**, $pM\&W=0.0010$), le nombre de ganglions envahis par le processus tumoral (**72%** contre **45%**, $pM\&W=0.0133$), le taux d'embolies vasculaires péri-tumoraux (**48%** contre **19%**, $pM\&W<0.0001$), le taux de franchissement capsulaire ganglionnaire (**31%** contre **9%**, $pM\&W<0.0001$), le taux de rémissions histologiques complètes dans le sein (**16%** contre **29%**, $pM\&W=0.0139$) et le taux de rémissions histologiques complètes dans le sein et les ganglions (**11%** contre **25%**, $pM\&W=0.0024$).

Les réponses histologiques à la CNA observées dans le groupe MAD diffèrent de celles observées dans le groupe RL par le taux de reliquats tumoraux post CT de plus de 2 cm (**40%** contre **23%**, $pM\&W=0.0106$), le nombre de ganglions envahis par le processus tumoral (**72%** contre **54%**, $pM\&W<0.0001$) et le taux d'envahissement des marges d'exérèse (**9%** contre **21%**, $pM\&W=0.0629$).

Les réponses histologiques à la CNA observées dans le groupe RL diffèrent de celles observées dans le groupe SR uniquement sur le taux d'envahissement des marges d'exérèse (**21%** contre **6%**, $pM\&W=0.0189$).

2.1.3. Modalités thérapeutiques

Les **299** patientes ont bénéficié de protocoles standardisés associant biopsie, chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie puis radiothérapie. La plupart des tumeurs surexprimant les récepteurs hormonaux ont bénéficié d'une hormonothérapie adjuvante et celles surexprimant HER-2 d'une thérapie ciblée au trastuzumab. Le [Tableau 29](#) résume et compare ces modalités thérapeutiques dans les différents groupes.

		Population totale	Groupe SR	Groupe RL	Groupe MAD	p*
Trastuzumab	Non	241 (81%)	85 (73%)	26 (79%)	130 (87%)	0.0110
	Oui	58 (19%)	32 (27%)	7 (21%)	19 (13%)	
HT adjuvante	Non	98(33%)	34 (29%)	11 (33%)	53 (36%)	NS
	Oui	201 (67%)	83 (71%)	22 (67%)	96 (64%)	
CT adjuvante	Non	241 (81%)	102 (87%)	26 (79%)	115 (77%)	NS (0.1061)
	Oui	58 (19%)	15 (13%)	7 (21%)	34 (23%)	
CR élargie	Oui	167 (56%)	54 (46%)	18 (55%)	95 (64%)	0.0160
	Non	132 (44%)	63 (54%)	15 (45%)	54 (36%)	

SR = sans récurrence, RL = récurrence locale, MAD = métastase à distance, HT = hormonothérapie, CT = chimiothérapie, CR = chirurgie, * = significativité du test de χ^2

Tableau 29 : Modalités thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des patientes du groupe MAD diffère sensiblement de celle des patientes du groupe SR par les taux plus importants de chirurgie élargie (**64%** contre **46%** ; $pM\&W=0.0040$) et de CT adjuvante (**23%** contre **13%** ; $pM\&W=0.0496$). Il y a en revanche moins de traitement ciblé par trastuzumab dans le groupe MAD que dans le groupe SR (**13%** contre **27%** ; $pM\&W=0.0027$).

La prise en charge thérapeutique des patientes du groupe RL ne diffère pas significativement de celles des patientes des groupes MAD et SR.

2.2. ANALYSE STATISTIQUE DES TAUX DE CA 15-3 À LA RECHUTE

2.2.1. LSN du CA 15-3 chez les patientes SR

Les concentrations de CA 15-3 mesurées chez les **117** patientes sans récidive sont comprises entre **5** et **30 kU.L⁻¹**, avec une médiane à **15 kU.L⁻¹** et une moyenne de **16 kU.L⁻¹** (± 5 kU.L⁻¹). Les **99^{ème}** et **95^{ème}** percentiles de cette distribution sont respectivement de **27** et **25 kU.L⁻¹**. C'est cette dernière valeur que nous avons utilisé comme LSN ([Figure 40](#)).

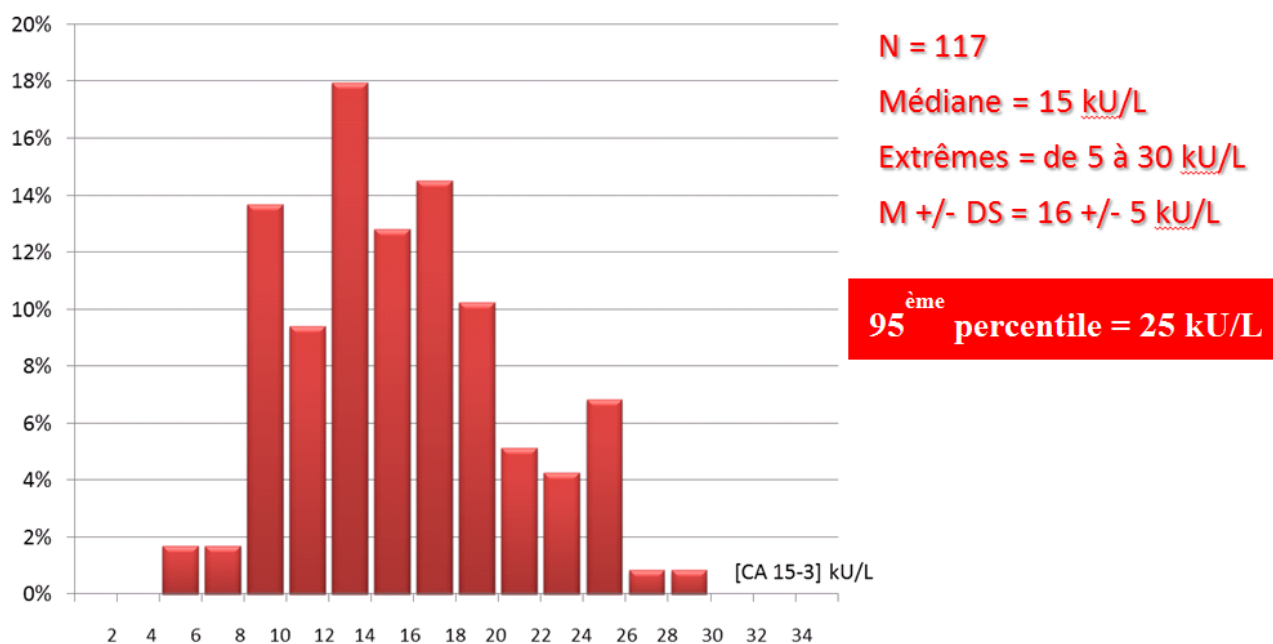


Figure 40 : Distribution des taux de CA 15-3 chez les patientes sans récidive

2.2.2. Corrélation des taux de CA 15-3 à la rechute aux facteurs pronostiques classiques de la maladie

Parmi les facteurs pronostiques classiques de la maladie initiale seuls l'inflammation et la présence de ganglions envahis par le processus tumoral sont corrélés aux valeurs du CA 15-3 à la rechute ([Tableau 30](#)).

		CA 15-3		p*
		< 25 kU.L ⁻¹	> 25 kU.L ⁻¹	
Age au diagnostic (n=182)	≤ 35 ans > 35 ans	15 (65%) 99 (62%)	8 (35%) 60 (38%)	NS
Ménopause (n=182)	Oui Non	59 (56%) 65 (69%)	39 (44%) 29 (31%)	NS (0.0606)
Inflammation (n=172)	Non Oui	93 (68%) 16 (44%)	43 (32%) 20 (56%)	0.0080
T clinique (n=158)	T1 & T2 T3 & T4	70 (67%) 31 (56%)	34 (33%) 23 (44%)	NS
N clinique (n=182)	N=0 N>0	29 (60%) 85 (63%)	19 (40%) 49 (37%)	NS
Stade AJCC (n=158)	Stades I & II Stade III	71 (65%) 30 (63%)	39 (35%) 18 (37%)	NS
Grade SBR (n=174)	Grades 1 & 2 Grade 3	66 (62%) 42 (63%)	41 (38%) 25 (37%)	NS
Reliquat tumoral post CT (n=131)	T ≤ 2 cm T > 2 cm	51 (68%) 35 (63%)	24 (32%) 21 (37%)	NS
Nb de ganglions positifs (n=181)	Nb = 0 Nb > 0	41 (73%) 72 (58%)	15 (27%) 53 (42%)	0.0450
RH sein (n=145)	Complète Incomplète	15 (60%) 69 (58%)	10 (40%) 51 (42%)	NS
RH sein & ganglions (n=146)	Complète Incomplète	33 (70%) 53 (53%)	14 (30%) 46 (77%)	NS (0.0557)

AJCC = American Joint Committee on Cancer, SBR = Scarf Bloom et Richardson, CT = chimiothérapie, RH = rémission histologique. * = significativité du test de χ^2

Tableau 30 : Corrélation du CA 15-3 aux facteurs pronostiques classiques de la maladie initiale

2.2.3. Corrélation entre l'élévation du CA 15-3 à la progression et le type de récurrence.

La distribution des concentrations de CA 15-3 mesurées au moment du diagnostic de progression figure dans le [Tableau 31](#).

	[CA 15-3] > 25 kU.L ⁻¹		p ^{**}	[CA 15-3] (kU.L ⁻¹)		p [•]
	N	(%)		Médiane	[extrêmes]	
Toutes les progressions	113/182	(62%)		29	[8 – 6 062]	
Nature de la récurrence			< 0.0001			< 0.0001
Récurrences locales	7/33	(21%)		18	[9 – 37]	
Récurrences mixtes	25/38	(66%)		30	[14 – 6 062]	
Récurrences M+	81/111	(73%)		39	[8 – 2 212]	
Nb de localisations M+			< 0.0001			< 0.0001
0	7/33	(21%)		18	[9 – 37]	
1	46/77	(60%)		28	[8 – 2 212]	
2	35/43	(81%)		72	[11 – 6 062]	
≥ 3	25/29	(86%)		53	[12 – 1 285]	
Localisation M+ unique	46/77	(60%)		39	[8 – 2 212]	
Foie	4/4	(100%)		61	[38 – 253]	
Os	20/32	(63%)		32	[8 – 2 212]	
Poumon	11/18	(61%)		28	[9 – 1 139]	
Peau	3/6	(50%)		25	[9 – 94]	
Cerveau	6/13	(46%)		22	[11 – 163]	
Pelvis - abdomen	1/3	(33%)		21	[11 – 30]	
Ganglion	1/1	NA		NA	NA	

NS = non significatif ($p > 0.05$), NA = non applicable, M+ = métastatique, ** = significativité du test de χ^2 ,
 • = significativité du test de Kruskal-Wallis

Tableau 31 : Distribution des taux de CA 15-3 à la rechute mesurés chez 182 patientes

La sensibilité (au seuil de 25 kU.L⁻¹) et l'amplitude d'élévation du CA 15-3 sont étroitement corrélées à la nature de la récurrence et au nombre de localisations métastatiques ($p\chi^2 < 0,0001$). On notera par ailleurs que la valeur du CA 15-3 à la rechute est plus fréquemment élevée lorsque les récurrences sont symptomatiques (68% vs 51%, $p=0.0261$).

2.2.4. Corrélation entre l'élévation du CA 15-3 à la progression et les sous-types moléculaires

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des MAD varie selon les sous-types tumoraux comme le montre le [Tableau 32](#).

Sous-type tumoral	RL	MAD
Luminal A	4/13 (31%)	64/85 (75%)
Luminal B	1/9 (11%)	16/20 (80%)
HER-2-enriched	1/3 (33%)	4/11 (36%)
Triple négatif	1/6 (17%)	22/32 (69%)
p*	NS	0,0437

* = significativité du test de χ^2 , NS = non significatif

Tableau 32 : Sensibilité du CA 15-3 lors du diagnostic de rechute en fonction du type de progression et du sous-type moléculaire de la tumeur initiale

Dans le groupe des tumeurs *HER-2-enriched* la sensibilité du CA 15-3 est significativement plus faible que dans les groupes des tumeurs luminal A ($p\chi^2=0.0075$), luminal B ($p\chi^2=0.0151$) & triple négatif ($p\chi^2=0.0580$).

En revanche la sensibilité du CA 15-3 pour la détection des RL ne varie pas selon les différents sous-types.

2.2.5. Identification des critères prédictifs d'une élévation du CA 15-3 à la progression

L'analyse par régression logistique ([Tableau 33](#)) montre que le nombre de localisations métastatiques et le statut hormonal sont deux puissantes variables prédictives indépendantes de l'élévation du CA 15-3.

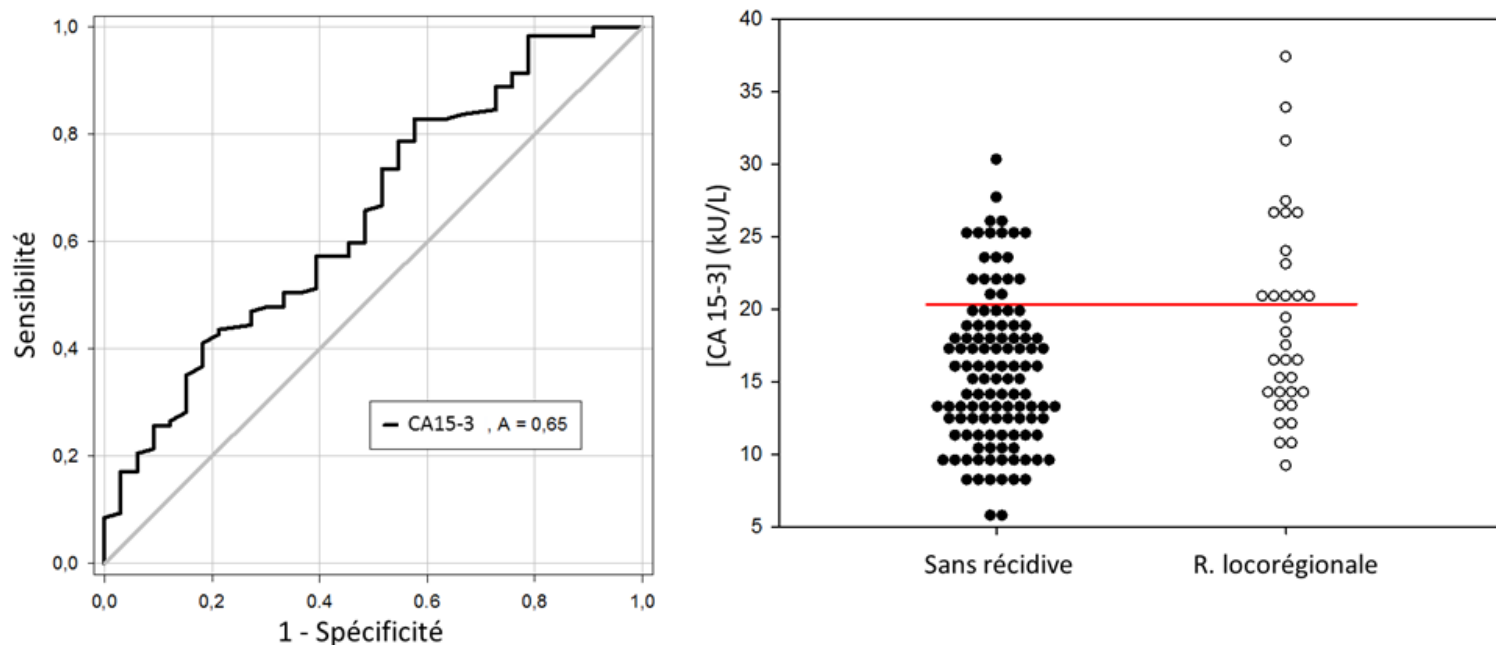
	N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	[IC 95%]	p	OR	[IC 95%]	p
Nb localisations M+							
0*	33	1			1		
1	77	5.5	[2.1 – 14]	0.0004	5.2	[1.8 – 15]	0.0022
2	43	16	[5.2 – 51]	< 10⁻⁴	15	[4.3 – 50]	< 10⁻⁴
≥ 3	29	23	[6.0 – 89]	< 10⁻⁴	41	[8.3 – 197]	< 10⁻⁴
Statut RH							
RE- & RP-	60	1			1		
RE+ et/ou RP+	104	1.7	[0.9 – 3.1]	0.0735	2.4	[1.1 – 5.2]	0.0344
Statut HER-2							
Négatif	136	1			1		
Positif	43	0.5	[0.3 – 1.0]	0.0642	0.5	[0.2 – 1.3]	NS

* = récurrence locale isolée, M+ = métastatique, RH = récepteurs hormonaux, NS=non significatif ($p > 0.05$)

Tableau 33 : Identification de critères prédictifs d'une élévation de CA 15-3 au-delà du seuil de 25 kU.L⁻¹

2.2.6. Détermination de la valeur seuil optimale pour la détection des récides locales

L'analyse par courbe ROC ([Figure 41](#)) montre que la concentration de CA 15-3 est un mauvais critère de détection des RL.



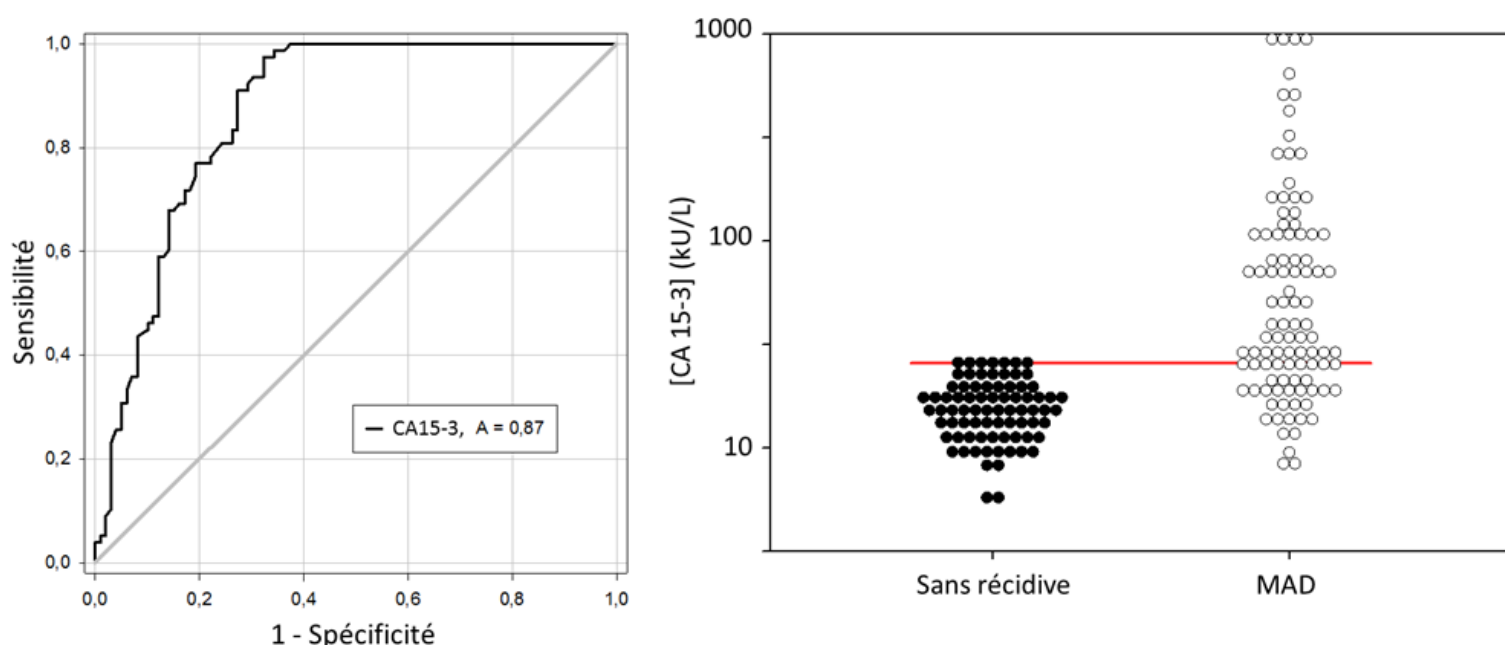
$ASC = 0.65 \pm 0.05$; $[IC\ 95\%] = [0.54-0.76]$; $p=0.0084$; le seuil optimal de 20 kU.L^{-1} correspond à une sensibilité de 42% (14/33), une spécificité de 83% (97/117), une valeur prédictive positive de 41% (14/34), une valeur prédictive négative de 84% (97/116) et une exactitude de 74% (111/150). Sur la figure de droite, la ligne rouge correspond au seuil de 20 kU.L^{-1} .

Figure 41 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des récides locales

L'aire sous la courbe ROC de 0,65 indique que la concentration de CA 15-3 est un critère prédictif des RL peu informatif. La sensibilité et la valeur prédictive positive sont d'ailleurs médiocres, respectivement 42 et 41%.

2.2.7. Détermination de la valeur seuil optimale pour la détection des métastases à distance

Le tirage au sort a permis de définir 2 sous-populations de **177** patientes et **89** patientes, comprenant chacune **56%** de patientes avec MAD et **33%** de phénotype RH-. L'analyse de la courbe ROC sur le premier sous-groupe montre que la concentration de CA 15-3 est un puissant critère prédictif de MAD et que la valeur-seuil optimale est de **26 kU.L⁻¹** ([Figure 42](#)).



ASC = **0.87** $\pm$ 0.03; [IC 95%] = [0.82-0.92]; $p < 0.0001$; au seuil optimal de **26 kU.L⁻¹** la sensibilité est de **66%** (65/99), la spécificité de **99%** (77/78), les valeurs prédictives positive et négative respectivement de **99%** (65/66) et de **69%** (77/111) et l'exactitude de **80%** (142/177).

Sur la figure de droite, la ligne rouge correspond au seuil de **26 kU.L⁻¹**.

Figure 42 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD

En appliquant ce seuil au second groupe, l'analyse par régression logistique montre que le risque de MAD est **89** fois plus élevé [IC 95% = 11 – 709] chez les patientes ayant un CA 15-3 supérieur à **26 kU.L⁻¹** que chez les autres ($p < 0.0001$).

2.2.8. Influence de la valeur seuil sur les performances diagnostiques du CA 15-3

Nous avons comparé des performances diagnostiques du CA 15-3 pour la détection des RL puis des MAD en appliquant successivement les seuils de **20 kU.L⁻¹** (seuil optimal pour les RL), **25 kU.L⁻¹** (LSN), **26 kU.L⁻¹** (seuil optimal pour les MAD) et **30 kU.L⁻¹** (seuil fabricant) ([Tableaux 34 & 35](#)).

Seuil (kU.L ⁻¹)	Se	Sp.	VPP	VPN
20	14/33 (42%)	97/117 (83%)	14/34 (41%)	97/119 (84%)
25	7/33 (21%)	109/117 (93%)	7/15 (47%)	109/135 (81%)
26	7/33 (21%)	115/117 (98%)	7/9 (78%)	115/141 (82%)
30	3/33 (9%)	116/117 (99%)	3/4 (75%)	116/146 (79%)

Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN=valeur prédictive négative

Tableau 34 : Performances diagnostiques comparées du CA 15-3 dans la détection des RL selon les seuils utilisés : 20, 25, 26 & 30 kU.L⁻¹

L'utilisation d'une valeur seuil plus élevée que celle de **20 kU.L⁻¹** s'accompagne d'une perte importante de sensibilité : **-21%** pour les seuils de **25** et de **26 kU.L⁻¹** et **-33%** pour le seuil de **30 kU.L⁻¹**. Les gains concomitants de spécificité sont environ 2 fois plus faibles, respectivement de **+10%**, **+15%** et **+16%**.

Seuil (kU.L ⁻¹)	Se	Sp.	VPP	VPN
20	76/99 (77%)	62/78 (79%)	76/92 (83%)	62/85 (73%)
25	70/99 (71%)	72/78 (92%)	70/76 (92%)	72/101 (71%)
26	65/99 (66%)	77/78 (99%)	65/66 (98%)	77/111 (69%)
30	56/99 (57%)	78/78 (100%)	56/56 (100%)	78/121 (64%)

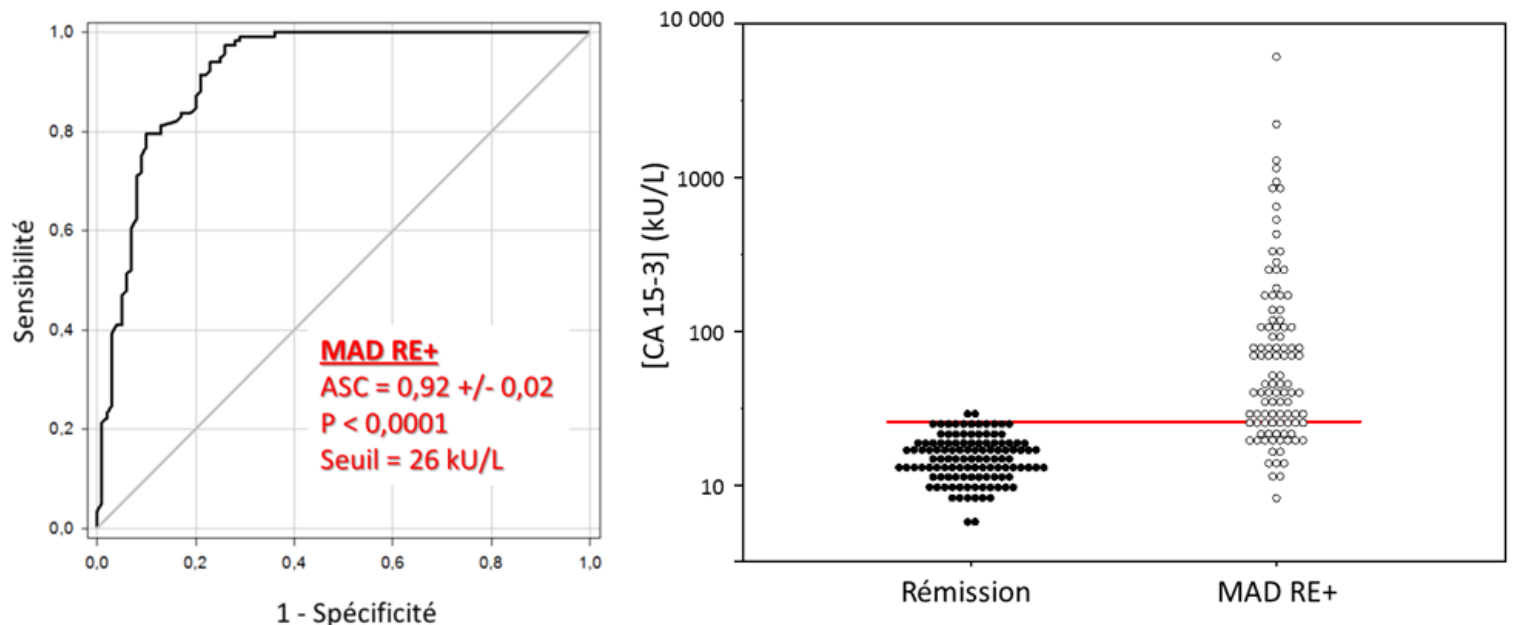
Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN=valeur prédictive négative

Tableau 35 : Performances diagnostiques comparées du CA 15-3 dans la détection des MAD selon les seuils utilisés : 20 , 25, 26 & 30 kU.L⁻¹

L'utilisation des valeurs seuils plus faibles de **25** et **20 kU.L⁻¹** s'accompagne d'un gain de sensibilité de **+5%** et **+11%** et d'une perte plus importante de spécificité de **-7%** et **-20%**. L'utilisation de la valeur seuil de **30 kU.L⁻¹** s'accompagne d'une perte de sensibilité de **-9%** pour un gain concomitant de sensibilité de **+1%**.

2.2.9. Influence du statut des RH sur les performances diagnostiques du marqueur dans la détection des MAD

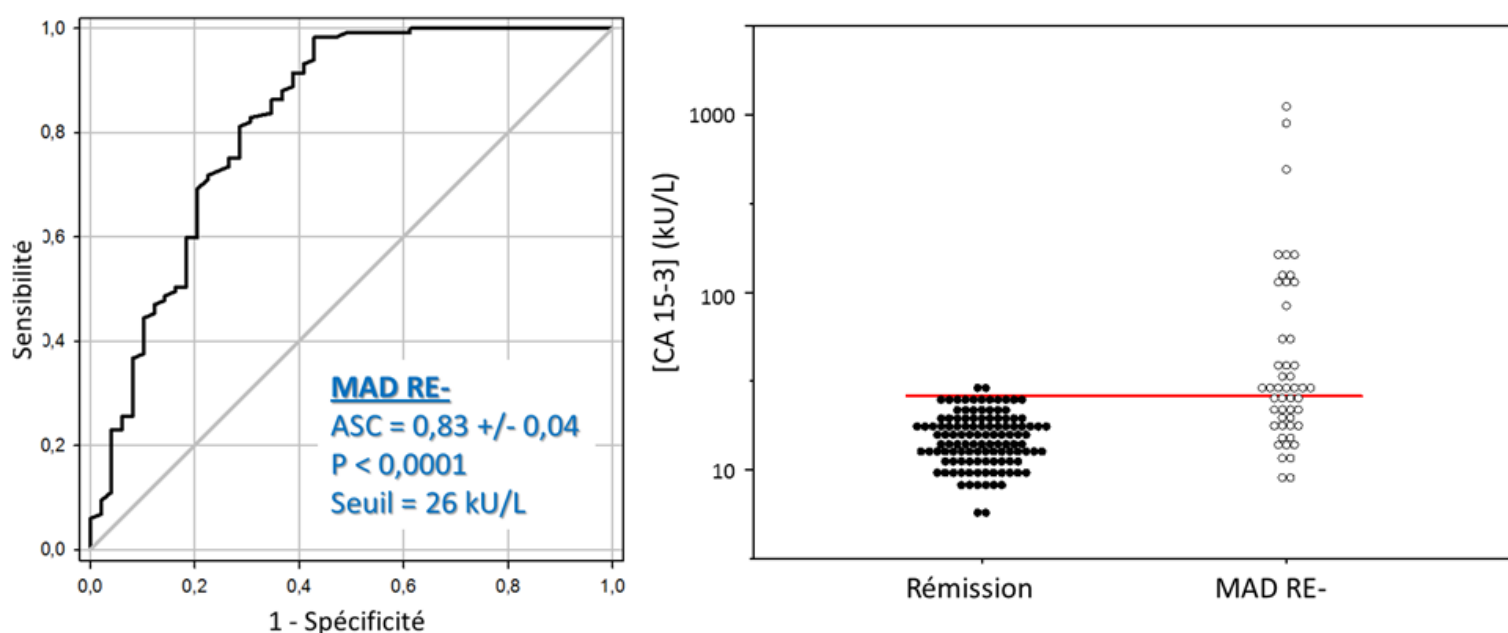
Puisque le statut hormonal de la tumeur primitive influence la distribution des taux de CA 15-3 indépendamment du nombre de localisations métastatiques nous avons comparé les performances diagnostiques du CA 15-3 pour détecter les MAD des tumeurs RE+ et/ou RP+ et des tumeurs RE- et RP- ([Figures 43 & 44](#)).



ASC = 0.92 ± 0.02 ; [IC 95%] = [0.90-0.94]; $p < 0.0001$; au seuil optimal de 26 kU.L^{-1} la sensibilité est de 72% (72/100), la spécificité de 98% (115/117), les valeurs prédictives positive et négative respectivement de 97% (72/74) et de 80% (115/143) et l'exactitude de 86% (187/217).

Sur la figure de droite, la ligne rouge correspond au seuil de 26 kU.L^{-1} .

Figure 43 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD pour les tumeurs RE+ et/ou RP+



ASC = 0.83 ± 0.04 ; [IC 95%] = [0.79-0.87]; $p < 0.0001$; au seuil optimal de 26 kU.L^{-1} la sensibilité est de 57% (28/49), la spécificité de 98% (115/117), les valeurs prédictives positive et négative respectivement de 93% (28/30) et de 85% (115/136) et l'exactitude de 86% (143/166).

Sur la figure de droite, la ligne rouge correspond au seuil de 26 kU.L^{-1} .

Figure 44 : Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD pour les tumeurs RE- et RP-

Le tableau suivant reprend les performances diagnostiques du marqueur en fonction du statut des RE :

RE	Se	Sp	VPP	VPN
Positif	72/100 (72%)	115/117 (98%)	72/74 (97%)	115/143 (80%)
Négatif	28/49 (57%)	115/117 (98%)	28/30 (93%)	115/136 (85%)

Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative

Tableau 36 : Performances diagnostiques comparées du CA 15-3 dans la détection des MAD selon le statut des RH et au seuil de 26 kU.L^{-1}

Concernant la détection des MAD, le taux de CA 15-3 est un critère prédictif **informatif** chez les patientes **RE-** ($0,7 \leq \text{ASC} < 0,9$) et **très informatif** chez les patientes **RE+** ($\text{ASC} \geq 0,9$).

Comme précédemment, l'utilisation d'un seuil de 30 kU.L^{-1} diminue la sensibilité de 6% de augmente la spécificité de moins de 1%. Des seuils de 25 et 20 kU.L^{-1} entraînent des gains de sensibilité de 4 et 12%, la spécificité chutant respectivement de 6 et 16%.

PARTIE III : DISCUSSION

1. IDENTIFICATION DES CRITÈRES PRÉDICTIFS DE RECHUTE

1.1. A PARTIR DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES INITIALES

La comparaison des caractéristiques cliniques et histologiques initiales patientes du sous-groupe MAD à celles des patientes des sous-groupes SR & RL nous permet d'identifier 5 facteurs prédictifs de rechute métastatique et donc de décès lié au cancer. Ces facteurs sont bien connus. Il s'agit du statut hormonal ménopausique, de la présence de stigmates d'inflammation, du stade AJCC élevé, de l'absence de surexpression de HER-2 et à un moindre degré de la taille tumorale clinique.

Avant ménopause, le pronostic du cancer du sein est d'autant plus mauvais que la patiente est jeune (moins de 35 ans), et après ménopause le risque de décès lié au cancer augmente après 70 ans, notamment en raison des comorbidités dont souffrent ces patientes et qui imposent souvent l'administration de thérapeutiques moins intensives et moins efficaces [52] [53] [319]. Le statut ménopausique est surtout important pour juger de l'efficacité des manipulations hormonales. Ainsi, une femme proche de la ménopause répond mieux à une manipulation hormonale (castration par exemple) qu'une femme de moins de 35 ans. Après 40 ans, le bénéfice est en effet plus important [320]. Il en est de même pour le tamoxifène, qui est moins efficace dans les premières années suivant la ménopause que chez les femmes ménopausées depuis longtemps [321].

Les cancers du sein inflammatoires (classés T4d) présentent 5% des cancers du sein et constituent une présentation clinique défavorable associée à un haut risque métastatique et à un très mauvais pronostic [59]. Le traitement de ce type particulier de cancer impose une CNA suivi d'un traitement locorégional non conservateur (mastectomie).

Une taille tumorale clinique élevée, de plus de 5 cm (soit T3 & T4), qu'elle soit clinique ou histologique, est décrite comme un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire [66] et de rechute métastatique [68]. Une taille tumorale de 40 mm est corrélée à un risque potentiel métastatique d'environ 50% [322]. À l'inverse, une patiente présentant une tumeur de moins de 10 mm sans envahissement ganglionnaire a un potentiel métastatique très faible : le taux de survie sans rechute à dix ans est de 91% [323].

Bien que l'appréciation clinique de la taille tumorale et de la présence de ganglions axillaires envahis soit beaucoup moins fiable que l'appréciation histologique (surestimation de

la taille tumorale et sous-estimation de l'envahissement des ganglions axillaires), le stade AJCC permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche du pronostic. Un stade AJCC élevé (stade III) est connu pour être un facteur pronostique péjoratif lié aux rechutes métastatiques [60].

Le taux de surexpression de HER-2 est, dans notre étude, plus faible dans le groupe MAD que dans les groupes RL et SR. Bien que cette surexpression soit initialement liée à la dissémination métastatique et à un mauvais pronostic [129] [130], ce mauvais pronostic initial est ensuite corrigé par le traitement spécifique anti-HER-2 [132].

En revanche certains facteurs prédictifs connus de l'évolution métastatique n'ont pas été retrouvés dans cette étude. Il s'agit essentiellement de l'âge au diagnostic, de l'atteinte ganglionnaire clinique, du type histologique, du grade SBR et du statut des récepteurs hormonaux.

Bien que le rôle de l'âge comme facteur pronostic indépendant soit aujourd'hui bien connu [319] [324], celui-ci n'est pas identifié comme facteur prédictif de l'évolution métastatique dans notre étude. Le pronostic est très mauvais chez les patientes jeunes de moins de 35 ans qui présentent généralement des tumeurs plus agressives [54] [55]. Dans notre étude nous n'avons que 36 patientes de moins de 35 ans, effectif probablement trop faible pour identifier l'âge comme facteur prédictif.

Bien que l'envahissement ganglionnaire (clinique ou histologique) soit décrit comme un facteur prédictif indépendant de la rechute métastatique [60] [65] [72], le statut clinique ganglionnaire, contrairement au statut histologique, n'a pas été identifié comme tel dans notre travail probablement en raison de la relative imprécision de cette détermination.

Les types histologiques ne ressortent pas non plus comme influençant significativement le pronostic des patientes dans notre étude, alors que la littérature en fait un facteur pronostique de survie [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] et un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [91]. Ceci est probablement dû au fait que les formes histologiques de meilleur pronostic (médullaire typique, tubuleux & mucineux) sont assez rares (5%) donc sous représentées dans notre étude.

Bien que toutes les études identifient le grade histologique SBR comme facteur prédictif du risque métastatique & facteur pronostique de survie [60] [79] [82], celui-ci ne ressort pas dans notre étude. Du fait du faible nombre de grade 1 (n=19), nous avons regroupé ceux-ci avec le grade 2 et comparé les grades 1 & 2 au grade 3. Or on sait que la différence pronostique existe surtout entre les grades 1 et les grades 2 et 3 avec environ 10 à 15 % supplémentaires de gain de survie à dix ans pour les grades 1 [60].

Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas identifié comme étant un facteur prédictif du risque métastatique ce qui est conforme aux données de la littérature qui attribuent à ce paramètre une valeur pronostique faible et limitée dans le temps [325]. Leur valeur réside essentiellement dans la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie.

De multiples études ont cherché à identifier les facteurs cliniques et histologiques permettant de prédire le risque individuel de récurrence locale. Ce risque local est soit mammaire après traitement conservateur, soit pariétal après mastectomie. L'interprétation des résultats de ces études se heurte à deux problèmes majeurs. D'une part, beaucoup de facteurs étant liés entre eux, leur valeur pronostique doit être confirmée en analyse multifactorielle. D'autre part, la plupart des études étant rétrospectives, leurs résultats sont liés aux particularités de chacune, et les comparaisons doivent être faites avec prudence. Dans notre étude, les caractéristiques cliniques et histologiques initiales des patientes du sous-groupe RL ne diffèrent pas de celles des patientes du groupe SR. Elles ne diffèrent de celles des patientes du groupe MAD que par le statut HER-2.

1.2. A PARTIR DES CRITERES DE REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

La qualité de la réponse à la CNA est un facteur pronostique majeur de survie [180]. L'analyse statistique de cette réponse en fonction des différents sous-groupes permet d'identifier certains facteurs pronostiques de rechute métastatique. On observe chez les patientes du groupe MAD plus d'éléments signant une mauvaise réponse à la CNA que dans le groupe des patientes SR.

On retrouve par exemple plus de reliquats tumoraux de grande taille (> 2 cm). Notons que ce sont les tumeurs initialement de grande taille, et donc à plus grand risque d'envahissement ganglionnaire et de dissémination métastatique, qui répondent classiquement le moins bien à la CNA [69]. Il est donc cohérent de retrouver de grands reliquats chez les patientes qui vont métastaser par la suite.

Le statut ganglionnaire après CNA est un facteur pronostique déterminant aussi bien pour la survie globale que pour la survie sans récurrence [326]. Il est en effet constaté un rôle pronostic péjoratif de l'envahissement ganglionnaire résiduel après chimiothérapie dans de nombreuses études [327] [328] [329]. Le nombre de ganglions envahis a un impact significatif sur la survie qu'il subsiste ou non une tumeur résiduelle au niveau du sein [180] [330] [331]. Les facteurs significatifs de persistance d'une atteinte ganglionnaire chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire initial documenté ont été rapportés, avec un nomogramme

prédictif tenant en compte de caractéristiques initiales de la tumeur : les récepteurs aux œstrogènes, le grade SBR et l'âge de la patiente [332].

La présence d'embolies vasculaires péri-tumoraux, étape critique précédant la dissémination métastatique, a toujours été décrite comme liée à un risque élevé de métastase [93].

La présence de rupture(s) capsulaire(s), fréquente en cas d'envahissement ganglionnaire massif (plus de 3 ganglions positifs) est décrite comme ayant une valeur pronostique défavorable sur la survie, valeur pronostique dont l'indépendance n'est pas prouvée [73].

De nombreuses études ont montré un bénéfice de survie pour les patientes présentant une stérilisation complète du site tumoral et ganglionnaire axillaire à l'issue du traitement néoadjuvant (pCR) [327] [328] [329] [330] [333] [334]. La réponse histologique complète est un facteur pronostic plus puissant que la réponse clinique dans les cancers du sein localement avancés [328] mais aussi dans les formes moins avancées, opérables d'emblée [327] [329]. Pour cette raison, la pCR est souvent utilisée comme marqueur substitutif de la survie dans les études cliniques évaluant l'efficacité de diverses thérapies cytotoxiques en situation néoadjuvante. La valeur pronostique de la pCR a récemment été décrite comme étroitement liée aux sous-types de cancer du sein, la plus forte valeur pronostique de la pCR étant observée pour les sous types tumoraux les plus agressifs, à savoir les tumeurs triple négatives et HER-2 positive/ non-luminales [335] [336] [337].

Il est pour toutes ces raisons cohérent de retrouver des taux de pCR tant au niveau du sein que des ganglions plus faibles (facteur pronostique majeur de survie [180]) chez les patientes qui vont présenter une rechute métastatique par la suite.

Le seul facteur pronostique de rechute locale identifié est l'envahissement des marges d'exérèse, décrit dans la littérature comme le plus important facteur pronostic de récurrence locale après traitement conservateur du cancer du sein [96] [97] [331] [338]. On ne le retrouve cependant pas comme facteur de risque métastatique comme cela est décrit dans la littérature par certains auteurs [98].

1.3. A PARTIR DES MODALITES THERAPEUTIQUES

Dans notre série, la prise en charge thérapeutique des patientes du groupe MAD diffère sensiblement de celles des patientes du groupe SR par des taux plus importants de chirurgie élargie et de CT adjuvante et par un taux plus faible de traitement ciblé par trastuzumab.

La chirurgie après CNA a pour objectif de pratiquer l'exérèse complète des lésions résiduelles, avec des marges suffisantes et des résultats satisfaisants en termes de survie et

d'esthétique. Pour déterminer le type de résection possible, l'évaluation précise de la réponse tumorale à la CNA est indispensable. Il n'est donc pas surprenant que le taux de chirurgies élargies (mastectomies) soit plus important dans le groupe des MAD dont la mauvaise réponse à la CNA ne permet pas d'envisager un traitement conservateur [339]. Pour les mêmes raisons il n'est pas surprenant que le taux chimiothérapie adjuvante soit plus élevé dans le groupe MAD que dans le groupe SR. Le taux plus élevé du traitement ciblé anti-HER-2 par trastuzumab dans le groupe SR que dans le groupe MAD peut s'expliquer par l'action anti-métastatique du traitement ciblé en adjuvant [340].

2. CA 15-3 ET RECHUTES

2.1. VALEURS SEUILS

La valeur seuil la plus utilisée pour le CA 15-3 est celle de **30 kU.L⁻¹** [11] [37] [229] [236] [268] [273] [281] [285]. Cette valeur est décrite comme étant le **99^{ème}** percentile de la distribution des valeurs de CA 15-3 mesurées chez des sujets jeunes, sains et des deux sexes. Les modalités de détermination de ce seuil prédestineraient ce dernier à être utilisé à des fins diagnostiques pour identifier les patientes porteuses de cancer du sein des patientes exemptes de cancer. Or il est établi que le CA 15-3 n'a aucun intérêt pour le diagnostic de la maladie.

L'utilisation du CA 15-3 à d'autres étapes de la maladie impose la détermination de valeur-seuils spécifiques par courbe ROC qui utilise des panels de patientes aux données cliniques parfaitement documentées. Ainsi pour une utilisation diagnostique du marqueur il faut confronter les concentrations de CA 15-3 mesurées chez des sujets indemnes de cancer aux concentrations de CA 15-3 mesurées chez des patientes porteuses d'un cancer du sein localisé. Pour une utilisation du CA 15-3 initial comme indicateur précoce de maladie métastatique, il faut confronter les valeurs de CA 15-3 mesurées chez des patientes porteuses d'un cancer du sein localement avancé aux concentrations de CA 15-3 mesurées chez des patientes porteuses d'une maladie d'emblée métastatique. Pour une utilisation du CA 15-3 comme indicateur précoce de progression tumorale après traitement initial d'un cancer du sein localement avancé il nous a semblé légitime de confronter les concentrations de CA 15-3 mesurées chez des patientes en rémission prolongée (compatible avec une guérison), aux concentrations de CA 15-3 contemporaines d'une récurrence locale ou d'une progression métastatique.

En cancérologie, la définition de la « guérison » est statistique. Celle-ci n'est acquise que lorsque la durée de la rémission est déclarée suffisante pour écarter le risque d'une rechute ultérieure. Cette durée dépend du type de cancer. Elle est souvent de plusieurs années et en

moyenne de cinq ans, même si, dans le cancer du sein, des récurrences peuvent survenir plus tardivement. C'est ce concept que nous avons utilisé pour décréter qu'une concentration de CA 15-3, mesurée après CNA et associée à un suivi ultérieur sans récurrence de plus de 5 ans pouvait être définie comme une concentration de marqueur mesurée chez une patiente possiblement « guérie » de son cancer du sein.

La distribution des concentrations de CA 15-3 mesurées chez les 117 patientes SR pendant plus de 5 ans n'est pas gaussienne. Il n'est donc pas légitime de définir la limite supérieure de la normale (associée à une spécificité de **95%**) comme la moyenne des CA 15-3 additionnée de 2 écart-types mais comme le 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs de CA 15-3. Dans notre étude, cette limite supérieure de la normalité est de **25 kU.L⁻¹**, donc nettement plus basse que le seuil de **30 kU.L⁻¹** donné par le fournisseur. Bien que très utile pour définir une limite d'interprétation des valeurs basales du marqueur, la détermination de la LSN ne nous informe aucunement sur la valeur prédictive du CA 15-3 pour les rechutes après traitement initial.

L'utilisation de la courbe ROC est plus informative que la détermination de la LSN. Ainsi dans le cas des récurrences locales, le seuil optimal de **20 kU.L⁻¹** calculé par courbe ROC permet un gain de sensibilité de **21%** par rapport à l'utilisation de la LSN, avec une faible perte concomitante de spécificité : **-10%**. Par rapport à l'utilisation du seuil fabricant, le gain de sensibilité est majeur : **+33%**, avec une faible perte de spécificité : **-16%**.

Dans le cas des récurrences métastatiques, si la valeur seuil optimale déterminée par courbe ROC de **26 kU.L⁻¹** induit une légère perte de sensibilité par rapport à l'utilisation de la LSN (**-5%**), le gain de spécificité est de **7%** tandis que la VPP progresse de **6%**, permettant une détection quasi assurée de la récurrence métastatique au-dessus du seuil de **26 kU.L⁻¹** (VPP = **99%**). Dans cette situation clinique, l'utilisation du seuil optimal permet un gain de sensibilité de **9%**, pour une très faible perte de spécificité (**-1%**) par rapport à l'utilisation du seuil fabricant. Ces données confirment l'utilité de la détermination du seuil interprétatif du marqueur par courbe ROC.

2.2. FACTEURS PREDICTIFS DES TAUX DE CA 15-3 AU DIAGNOSTIC DE RECIDIVE

Parmi les facteurs pronostiques classiques du cancer du sein, seuls l'inflammation et l'envahissement ganglionnaire sont corrélés à l'élévation de la concentration de CA 15-3 au diagnostic de récurrence. A l'opposé l'âge, le statut ménopausique, les caractéristiques de la tumeur primitive (taille, stade & grade) et de la réponse histologique à la CNA (taille du reliquat

tumoral, réponses histologiques sur le sein et les ganglions) sont sans influence sur le taux de CA 15-3 à la récursive.

2.3. INFLUENCE DE LA NATURE DE LA RECursive

La distribution des concentrations du marqueur varie significativement en fonction du type de récursive : les valeurs élevées sont retrouvées en cas de récursive mixte ou métastatique, tandis que les récursive locales donnent rarement des valeurs extrêmes. Ceci est cohérent avec les données de la littérature.

2.3.1. Récursive locales

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des récursive locales est faible dans notre étude. Elle va de **9 à 42%** en fonction de la valeur seuil utilisée : **9%** pour **30kU.L⁻¹**, **21%** pour **25** et **26kU.L⁻¹**, **42%** pour **20kU.L⁻¹**, confirmant les médiocres performances diagnostiques du marqueur dans cette situation clinique. Ces données sont conformes aux constats de la littérature, qui font état de valeurs de sensibilité d'environ **30%** [11] [229] [255] [276] [277] [278] [285] [318].

Les taux de CA 15-3, même interprétés à l'aide du seuil optimal (déterminé par courbe ROC) de **20kU.L⁻¹**, ne peuvent donc être utilisés pour dépister une récursive locale en raison d'une sensibilité trop faible (critère prédictif peu informatif).

Si ces récursive locales demeurent plus accessibles à la détection clinique, une valeur augmentée à ce stade de la maladie doit cependant faire craindre l'existence de métastases occultes [11] [12] [232] [240] et inciter les cliniciens à les rechercher si la prise en charge de la patiente doit en être modifiée [9]. Dans l'étude de Boccara, une élévation de CA 15-3 lors de l'apparition d'une récursive locorégionale a en effet été suivie d'une évolution métastatique dans 11 cas sur 15 [229].

2.3.2. Récursive métastatiques

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des récursive métastatiques varie dans notre étude de **57 à 77%** en fonction de la valeur seuil utilisée (**57%** pour **30kU.L⁻¹**, **66%** pour **26kU.L⁻¹**, **71%** pour **25kU.L⁻¹**, **77%** pour **20kU.L⁻¹**). Ces valeurs de sensibilité sont proches de valeurs déjà décrites dans la littérature : **74%** pour Basuyau [12], **73%** pour Safi [14], **70%** pour Dnistrian [13]. Des sensibilités plus faibles ont déjà été rapportées notamment par Pedersen et al (**49%**) [291] et par Lee (**56%**) [255]. Cette disparité de valeurs s'explique en partie par la diversité des calendriers de surveillance et la nature des investigations

paracliniques effectuées. Ainsi les valeurs prédictives positives d'un CA 15-3 augmenté varient elles selon les séries de **60%** quand le suivi est inférieur à 14 mois à **75%** voire **100%** quand le suivi médian est de plus de 24 mois [9].

La variabilité des performances décrites du CA 15-3 pour détecter les MAD tient également à la diversité des valeur-seuils utilisées par les auteurs, de **25** [14] [232] [240] à **60 kU.L⁻¹** [275]. En déterminant la valeur seuil optimale du marqueur dans cette situation clinique par courbe ROC, nous trouvons une valeur de **26 kU.L⁻¹** pour la détection optimale des MAD. Une élévation de CA 15-3 au-dessus de ce seuil détecte **66%** des métastases. La valeur prédictive positive est excellente puisque **99%** des concentrations élevées CA 15-3 signent la présence d'une métastase. Un CA 15-3 supérieur à **26 kU.L⁻¹** n'est retrouvé que chez une seule patiente sans récurrence depuis 5 ans. Au total, le risque de progression métastatique est **89** fois plus élevé chez des patientes dont le CA 15-3 est supérieure à **26 kU.L⁻¹** par rapport aux patientes dont la concentration du marqueur est inférieure à ce seuil. Au seuil de **30 kU.L⁻¹**, les performances du CA 15-3 sont toujours excellentes puisque la sensibilité est encore de **57%** pour une valeur prédictive positive et une spécificité maximales (**100%**).

2.3.2.1. Influence du nombre de localisations métastatiques

Le nombre de localisations métastatiques a une influence majeure sur la concentration de CA 15-3 mesurée au diagnostic de récurrence. En l'absence de localisation métastatique, la sensibilité du CA 15-3 pour les récurrences locorégionales est très faible, avec seulement **21%** d'élévation dans cette situation (en utilisant la LSN). La sensibilité du test augmente à **60%** puis à **81%** et **86%** quand la progression comporte respectivement une, deux, ou au moins trois localisations métastatiques différentes. Au moment du diagnostic de récurrence, le nombre de localisations métastatiques est le critère prédictif majeur d'une élévation de CA 15-3 au-delà de **25 kU.L⁻¹**. Ainsi par rapport aux RL isolées le risque d'avoir un CA 15-3 > **25 kU.L⁻¹** est multiplié par **5.5** pour les MAD à localisation unique, par **16** pour les MAD à 2 localisations et par **23** pour les MAD à plus de 2 localisations.

La sensibilité du CA 15-3 augmente ainsi dans notre étude avec le nombre de localisations métastatiques, conformément aux données de la littérature [15] [18] [37] [284] [298].

2.3.2.2. Influence de la localisation métastatique

La sensibilité du CA 15-3 varie de façon importante en fonction de la localisation métastatique, conformément aux données de la littérature [318]. Cette sensibilité atteint **100%** pour les localisations hépatiques (**93%** pour Basuyau *et al* [12] et **73%** pour Bensouda *et al*

[37]), **63%** pour les métastases osseuses (**60%** pour Bensouda *et al* [37]) et **61%** pour les sites pulmonaires (**80%** pour Basuyau *et al* [12] et **65%** pour Bensouda *et al* [37]). Le marqueur est néanmoins pris en défaut dans **29%** des cas d'évolution métastatique ; il est en particulier peu ou pas sensible aux localisations ganglionnaires, cutanées et cérébrales. Pour Basuyau *et al.* une élévation de CA 15-3 contemporaine du diagnostic de métastase cérébrale doit même faire suspecter la présence d'une autre localisation métastatique pulmonaire, cutanée ou osseuse [12]. Il est vraisemblable que la différence de précocité et d'amplitude d'élévation du marqueur selon les localisations soit liée au fait que le taux de CA 15-3 est lié à la masse de tissu tumoral et que les métastases cutanées ou cérébrales se révèlent cliniquement plus tôt que les métastases hépatiques ou osseuses. Ce handicap doit inciter le clinicien à privilégier l'interprétation dynamique du marqueur qui, si on la substitue à la notion de seuil, améliore sensiblement la sensibilité et la spécificité du marqueur et fait chuter le taux moyen de faux négatifs de **30%** à moins de **10%** [9]. Ainsi une élévation de CA 15-3 chez une patiente asymptomatique doit-elle inciter le clinicien à rechercher des métastases par des techniques d'imagerie conventionnelle ou par une tomographie par émission de positons au FDG [342] [343] [344] [345].

2.3.2.3. Influence du statut des RH

Dans notre étude, l'analyse multivariée permet d'identifier le statut des RH comme un critère prédictif indépendant d'une élévation du CA 15-3 et ce, indépendamment du nombre de localisations métastatiques. Ainsi à nombre de localisations métastatiques identique le risque d'une élévation du CA 15-3 est **2,4** fois plus important lorsque la tumeur exprime les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP+) que lorsqu'elle ne les exprime pas (RE- & RP-). Le statut des RH influe donc logiquement sur les performances diagnostiques du marqueur pour le diagnostic des récives métastatiques. Si la valeur seuil optimale déterminée par courbe ROC est indépendante du statut des RE de la tumeur primitive (**26 kU.L⁻¹**), la sensibilité du marqueur est meilleure en cas de rechute RE+ (**72%**) qu'en cas de rechute RE- (**57%**). Ceci est en cohérence avec les données de la littérature [18] [37] [38] [39]. Cette observation est de nature à proposer aux cliniciens de privilégier l'approche cinétique pour l'interprétation des taux sériques de CA 15-3 chez les patientes porteuses d'une tumeur RE-.

2.3.2.4. Influence du sous-type tumoral

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des MAD varie significativement selon les sous-types moléculaires : le CA 15-3 est augmenté dans **75%** des tumeurs lumineales A, **80%** des tumeurs lumineales B, **69%** des tumeurs triples négatif et seulement **36%** des HER-2-

enriched. Dans le groupe des tumeurs HER-2-*enriched* la sensibilité du CA 15-3 est significativement plus faible que dans les groupes des tumeurs luminal A, luminal B & triple négatif. Ces données sont cohérentes avec les constats de la littérature : la sensibilité du CA 15-3 pour le diagnostic de récurrence métastatique est meilleure pour les sous-types tumoraux exprimant les récepteurs hormonaux et ne sur-exprimant pas l'oncogène HER-2 [255] [284] [302].

CONCLUSION

Cette étude rétrospective confirme l'intérêt du CA 15-3 comme outil de diagnostic précoce des récidives métastatiques et la corrélation de l'élévation du marqueur à la positivité des RE sur la tumeur primitive. Elle détermine la valeur seuil optimale de CA 15-3 à utiliser au cours du suivi (**26 kU.L⁻¹**). Elle identifie les situations où la sensibilité du CA 15-3 est défaillante et où il convient de privilégier l'interprétation dynamique du marqueur réputée plus sensible et plus précoce.

Si les recommandations actuelles, basées sur des études publiées il y a plus de 20 ans, ne préconisent pas l'usage du CA 15-3 lors du suivi post-thérapeutique des patientes au motif qu'un traitement précoce des récidives métastatiques n'apporte pas de gain de survie, les cliniciens prescrivent encore très fréquemment ce dosage.

L'émergence de nouvelles thérapeutiques dans le cadre de la maladie métastatique permet aujourd'hui de penser qu'un traitement précoce des récidives métastatiques, sur la base d'une détection biologique de la récidive à l'aide des taux de CA 15-3, éventuellement interprétés à l'aide de seuils optimaux déterminés par courbe ROC, pourrait conduire à une augmentation significative de la survie des patientes, par rapport à l'attitude actuellement préconisée consistant à attendre l'apparitions de symptômes cliniques de rechute pour initier un traitement.

Des études prospectives sur le sujet sont nécessaires et si elles sont concluantes, elles devraient modifier les recommandations actuelles et conduire à une systématisation du dosage du CA 15-3 dans la surveillance post-thérapeutique des patientes.

THESE SOUTENUE PAR M KONAN Stéphane

CONCLUSIONS

Cette étude rétrospective confirme l'intérêt du CA 15-3 comme outil de diagnostic précoce des récurrences métastatiques et la corrélation de l'élévation du marqueur à la positivité des RE sur la tumeur primitive. Elle détermine la valeur seuil optimale de CA 15-3 à utiliser au cours du suivi (26kU/L). Elle identifie les situations où la sensibilité du CA 15-3 est défectueuse et où il convient de privilégier l'interprétation dynamique du marqueur réputée plus sensible et plus précoce.

Le Directeur de thèse,

Le Président,

Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le 05/04/2016
Le Vice-Doyen,



Mise à jour 09 novembre 2015

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] ASCO (American society of oncology). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol. 1996 Oct;14(10):2843-77.
- [2] Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche Jr H, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001 Mar 15;19(6):1865-78.
- [3] Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Oncol Pract. 2007 Nov;3(6):336-339.
- [4] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24(31):5091-7.
- [5] Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i7-9.
- [6] Kataja VV, Colleoni M, Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and followup of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i10-2.
- [7] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights : updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21(17):3357-65.
- [8] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007, Ann Oncol. 2007 Jul;18(7):1133-1144.
- [9] Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Daver A, Deneux L, Eche N et al. Standards, options et recommandations (SOR) : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. Bull Cancer. 2000 Oct;87(10):723-37.
- [10] HAS (Haute autorité de santé). Guide ALD 30 « Cancer du sein ». 2010.

- [11] Chourin S, Veyret C, Chevrier A, Loeb A, Gray C, Basuyau JP. Routine use of serial plasmatic CA 15-3 determinations during the follow-up of patients treated for breast cancer. Evaluation as factor of early diagnosis of recurrence. *Ann Biol Clin*. 2008 Jul-Aug;66(4):385-92.
- [12] Basuyau JP, Brunelle P, Charrot P, Chevallier B, Delapierre F, Graic Y, et al. CA 15.3 and early diagnosis of recurrence in breast cancer. *Bull Cancer*. 1993 Mar;80(3):213-8.
- [13] Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC. CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in the clinical evaluation of breast cancer. *Clin Chim Acta*. 1991 Aug 30;200(2-3):81-93.
- [14] Safi F, Kohler I, Röttinger E, Beger H. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer*. 1991 Aug 1;68(3):574-82.
- [15] Laessig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, et al. Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res*. 2007;27:1963-8.
- [16] Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value ? *Clin Chem* 2006;52:345-51.
- [17] Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L, et al. Intensive post-operative follow up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA 15-3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA 15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer*. 2006 Nov 20;6:269.
- [18] Tampellini M, Berruti A, Gorzegno G, Bitossi R, Bottini A, Durando A, et al. Independent factors predict supranormal CA 15-3 serum levels in advanced breast cancer patients at first disease relapse. *Tumour Biol*. 2001 Nov-Dec;22(6):367-73.
- [19] Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008 Dec;54(12):e11-79.
- [20] Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16):3302-8.

- [21] Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1742-50.
- [22] Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5): 973-9.
- [23] De Cremoux P. Molecular prognostic and predictive markers of breast cancer treatment. *Bull Cancer*. 2010;97(11):1297-304.
- [24] Gonçalves A, Moretta J, Eisinger F, Bertucci F. Personalized medicine and breast cancer : anticipatory medicine, prognostic evaluation and therapeutic targeting. *Bull Cancer*. 2013;100(12):1295-310.
- [25] Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. EMBRACE (Eisai metastatic breast cancer study assessing physician's choice versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer.(EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
- [26] Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin dependant kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18) : a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
- [27] Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3): 209-19.
- [28] Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012;30(22): 2718-24.
- [29] Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.

- [30] Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19.
- [31] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
- [32] Guerin M, Sabatier R, Gonçalves A. Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) approval in HER2-positive metastatic breast cancers. *Bull Cancer*. 2015;102:390-7.
- [33] Maurina T, Chaigneau L, Bazan F, Villanueva C, Thierry-Vuillemin A, Kalbacher E, et al. La surveillance du cancer du sein non métastaté. *Bull Cancer*. 2011;98:1091-1106.
- [34] Pichon MF, Brun GL, Hacene K, Basuyau JP, Riedinger, N. Eche, et al. Comparison of fifteen immunoassays for the measurement of serum MUC-1/CA 15-3 in breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(8):985-92.
- [35] Seregni E, Botti C, Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Nerini-Molteni S, et al. Hormonal regulation of MUC1 expression. *Int J Biol Markers*. 1999 Jan-Mar;14(1):29-35.
- [36] McGuckin MA, Quin RJ, Ward BG. Progesterone stimulates production and secretion of MUC1 epithelial mucin in steroid-responsive breast cancer cell lines. *Int J Oncol*. 1998 Apr;12(4):939-45.
- [37] Bensouda Y, André F, Boulet T, Al-Ghuzlan A, Conforti R, Troalen F, et al. Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status. *Bull Cancer*. 2009 Oct;96(10):923-8.
- [38] Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2015 Feb 2;440:16-22.
- [39] Park S, Ahn HK, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, et al. Implications of different CA 15-3 levels according to breast cancer subtype at initial diagnosis of recurrent or metastatic breast cancer, *Oncology*. 2012;82(3):180-7.
- [40] Institut National du Cancer (INCa). Rapport scientifique 2012/2013.
- [41] Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):329-34.

- [42] Weedon-Fekjær H. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) Cohort. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1169.
- [43] Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
- [44] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
- [45] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92.
- [46] Malkin D. p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 1994 Dec 30;1198(2-3):197-213.
- [47] Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses Health Study. *JAMA*. 1993 Jul 21;270(3):338-43.
- [48] Longnecker MP, Paganini-Hill A, Ross RK. Lifetime alcohol consumption and breast cancer risk among postmenopausal women in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995 Oct-Nov;4(7):721-5.
- [49] Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med*. 1989 Nov 9;321(19):1285-9.
- [50] Jooste V, Grosclaude P, Remontet L, Launoy G, Baldi I, Molinié F, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer*. 2013 May 15;132(10):2370-7.
- [51] Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erbB-2 status ?, *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1320-1 .
- [52] Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer*. 2013 May 15;132(10):2370-7.

- [53] Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 7;13:33.
- [54] Pietiläinen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma VM, Syrjänen K. Expression of p53 protein has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol*. 1995 Nov;177(3):225-32.
- [55] Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer*. 1997;75(9):1318-23.
- [56] Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25-38.
- [57] ANONYME. Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie loco-régionale ou métastatique et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. *Cancers du sein non métastatiques*. FNCLCC. Ed. Standards, Options et Recommandations, Paris : Arnette Blackwell : 1996 : 51-71.
- [58] Saglier J, Gligorov J. *Cancers du sein. Nouveaux traitements, nouveaux médicaments*. Paris: Odile Jacob; 2014.
- [59] Mignotte H, Fumat C. *Maladies du sein*. Paris: Elsevier-Masson; 2011.
- [60] Dabukayo TS, Bonnetain F, Roignot P, Poillot ML, Chaplain G, Altwegg T, et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France) : prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):276-83.
- [61] <http://www.e-semio.org>.
- [62] Edge S, Compton C. The American Joint Committee on Cancer : the 7th Edition of the AJCC Cancer staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1471-1474.
- [63] Taylor R, Davis P, Boyages J. Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales. *Eur J Cancer* 39:215–222.
- [64] Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, Speers CH, Chia S, Ragaz J, et al. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol*. 21:851–854.

- [65] Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul;124(7):1026-33.
- [66] Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, Holland JF, Berry DA, Falkson G, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group. B. J Clin Oncol 21:1825–1835.
- [67] Locker AP, Ellis IO, Morgan DA, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. Br J Surg. 1989 Sep;76(9):890-4.
- [68] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989 Jan 1;63(1):181-7.
- [69] Pierga JY, Mouret E, Laurence V, Diéras V, Savigioni A, Beuzeboc P, et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. The role of clinical response. Eur J Cancer. 2003 May;39(8):1089-96.
- [70] Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein : rapport des anatomopathologistes du groupe de travail "dépistage du cancer du sein" de l 'Union Européenne. Anon 1996 Ann pathol 16 : 315-33.
- [71] Van tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials. (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Eu J Cancer 1999;35:32-8.
- [72] Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2028-37.
- [73] Fodor J, Toth J, Major T, Polgar C, Nemeth G. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 May 1;44(2):281-7.

- [74] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7703-20.
- [75] International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet.* 1990 Jun 30;335(8705):1565-8.
- [76] Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol.* 1993 Sep;24(9):950-7.
- [77] 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.* 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
- [78] 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.* 1957 Sep;11(3):359-77.
- [79] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19; 403-410.
- [80] <http://jcycl.org>.
- [81] Silverstein MJ. The Van Nuys/USC Experience by treatment. In: Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. 2d ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 337-342.
- [82] Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer.* 1996 Oct 1;78(7):1426-31.
- [83] Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*, 83, 1529-39.
- [84] Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207-19.

- [85] Kitchen PR, Smith TH, Henderson MA, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, et al. Tubular carcinoma of the breast: prognosis and response to adjuvant systemic therapy. *ANZ J Surg*. 2001 Jan;71(1):27-31.
- [86] Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol*. 1997 Mar;50(3):283-90.
- [87] Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multi-variate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14–30 years. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):804-13.
- [88] Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001 Apr 15;91(8 Suppl):1679-87.
- [89] Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinico-pathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):1040-7.
- [90] Tai P, Yu E, Shiels R, Pacella J, Jones K, Sadikov E, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer*. 2005 Oct 22;5:137.
- [91] Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Praet MM, Schelfhout VR, Silva OE, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003 May;29(4):361-7.
- [92] Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet*. 1991 Aug 10;338(8763):327-31.
- [93] Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3670-80.
- [94] Marinho V, Metze K, Sanches F, Rocha G, Gobbi H. Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis. *BMC Cancer*. 2008;8:64.

- [95] Rosen PP, Kinne DW, Lesser M, Hellman S. Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy ?, *Cancer*. 1986 Apr 1;57(7):1415-20.
- [96] Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J*. 2006 Jan-Feb;12(1):28-36.
- [97] DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2212-20.
- [98] Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 1994 Apr;12(4):653-60.
- [99] Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Boued c G, Achard JL, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*. 2002 Apr;20(4):791-6.
- [100] Louwman WJ, van Beek MW, Schapers RF. Long-term survival of T1 and T2 lymph node-negative breast cancer patients according to mitotic activity index : a population-based study. *Int J Cancer* 118(9) :2310-2314.
- [101] Jobsen J, van der Palen J, Brinkhuis M, Nortier J, Struikmans H. The prognostic relevance of the mitotic activity index in axillary lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149(2):343-51.
- [102] Andre F, Khalil A, Slimane K, Massard C, Mathieu MC, Vignot S, et al. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2996-3000.
- [103] Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B, Truica CI, Billheimer D, Mayer IA, et al. Neoadjuvant concurrent paclitaxel and radiation in stage II/III breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 1;12(5):1570-6.
- [104] <http://www.biocare.net>.
- [105] Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofst dter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun;139(2):539-52.

- [106] Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2004 Jan;40(2):205-11.
- [107] Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2809-15.
- [108] Michels JJ, Duigou F, Marnay J. Flow cytometry in primary breast carcinomas. Prognostic impact of proliferative activity. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 117–126.
- [109] Bagwell CB, Clark GM, Spyrtos F, Chassevent A, Bendahl PO, Stal O, et al. Optimizing flow cytometric DNA ploidy and S-phase fraction as independent prognostic markers for node-negative breast cancer specimens. *Cytometry* 2001; 46: 121–135.
- [110] Briffod M, Spyrtos F, Tubiana-Hulin M, Pallud C, Mayras C, Filleul A, et al. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. Cytomorphologic changes, initial tumor ploidy, and tumor regression. *Cancer*. 1989 Feb 15;63(4):631-7.
- [111] Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, Mastore M, Leutner M, Salvadori B. Cell proliferation in 3,800 node-negative breast cancers: consistency over time of biological and clinical information provided by 3H-thymidine labelling index. *Int J Cancer*. 1997 Feb 20;74(1):122-7.
- [112] Chrétien M, Pisam M. *Biol. of the Cell*. 56, 137-150, 1986.
- [113] Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis. Correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Jan 3;324(1):1-8.
- [114] Vincent-Salomon A, Carton M, Zafrani B, Fréneaux P, Nicolas A, Massemin B, et al. Long term outcome of small size invasive breast carcinomas independent from angiogenesis in a series of 685 cases. *Cancer*. 2001 Jul 15;92(2):249-56.
- [115] Viens P, Palangié T, Janvier M, Fabbro M, Roché H, Delozier T, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer*. 1999 Oct; 81(3):449–456.
- [116] Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system : a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Oct 16;88(20):1456-66.

- [117] Panel ATME. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996 ; 14:2843-77.
- [118] Arnould L, Fiche M, Blanc-Vincent MP, Le Doussal V, Zafrani B, Gory-Delabaere G et al. Standards, options et recommandations pour la rédaction d'un compte rendu d'anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie. *Bull Cancer*. 2000; 87(2):159-71.
- [119] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Khagerty 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*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95.
- [120] Balaton AL, Coindre LJM, Collin F, Ettore F, Fiche M, Jacquemier J, et al. Recommendations for the immunohistochemical evaluation of hormone receptors on paraffin sections of breast cancer. *Ann Pathol*. 1996;16(2):144-8.
- [121] Le Guellec S, Perallon R, Alunni JP, Charitansky H, Leaha C, Gonzalez AM, et al. Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist. *Ann Pathol*. 2011 Dec;31(6):442-54.
- [122] Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2012;30:729-34.
- [123] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319-29.
- [124] De Cremoux P, Debled M, Bonnefoi H, Cottu P. Marqueurs biologiques de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein. *Bulletin du cancer* 2010 Volume 97, Issue 8, Page(s) 951–963.
- [125] Rakha EA, El-sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25:4772-8.
- [126] Petit T, Wilt M, Velten M, Rodier JF, Fricker JP, Dufour P, et al. Semi-quantitative evaluation of estrogen receptor expression is a strong predictive factor of pathological

- complete response after anthracycline-based neo-adjuvant chemotherapy in hormonal-sensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov;124(2):387-91.
- [127] Steeg PS, Theodorescu D. Metastasis: a therapeutic target for cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 ;5:206-19.
- [128] Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009 Apr;14(4):320-68.
- [129] Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res.* 2000 Dec;6(12):4745-54.
- [130] Menard S, Balsari A, Casalini P et al. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res.* 2002 Feb;8(2):520–5.
- [131] <http://www.planeteroche.fr>
- [132] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):809-20.
- [133] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KI, 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(1):18-43.
- [134] Allen M Gown. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Modern Pathology.* 2008;21,S8–S15.
- [135] Huober J, Fasching P, Paepke S, et al. Letrozole in combination with trastuzumab is superior to letrozole monotherapy as first line treatment in patients with hormone-receptor-positive, HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC). Results of the eLEcTRA Trial. *SABCS 2009* (abstract 4094).
- [136] Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier MA, et al. Achieving higher pathological complete response rates in HER-2-positive patients with induction chemotherapy without trastuzumab in operable breast cancer. *Oncologist.* 12:390-6.
- [137] <http://www.bio-connectdiagnostics.nl/femtelle/cnt/page/3710>.

- [138] Luporsi E, Bellocq JP, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG, et al. Institut National du Cancer. uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management. *Bull Cancer*. 2015 Sep;102(9):719-29.
- [139] Jänicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Höfler H, et al. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;24(3):195-208.
- [140] Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, et al. German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jun 20;93(12):913-20.
- [141] Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, et al. Chemo-N 0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013, May;49(8):1825-35.
- [142] Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Jan 16;94(2):116-28.
- [143] Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin PM. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. *Cancer Biol Ther*. 2011 Jan 15;11(2):277-83.
- [144] Jelisavac-Cosic S, Sirotkovic-Skerlev M, Kulic A, Jakic-Razumovic J, Kovac Z, Vrbancic D. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in patients with primary invasive ductal breast carcinoma - a 7.5-year follow-up study. *Tumori*. 2011; 97(4):532-9.
- [145] Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, Cufer T. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(3):615-24.
- [146] B Yeo, L Zabaglo, M Hills, A Dodson, I Smith and M Dowsett. Clinical utility of the IHC4+C score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study. *British Journal of Cancer*. 113, 390-395.

- [147] Foekens JA, Look MP, Bolt-de Vries J, Meijer-van Gelder ME, van Putten WL, Klijn JG. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer*. 1999 Jan;79(2):300-7.
- [148] Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwege D, Blackstein ME, Sutherland DA, Pritchard KI, et al. The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):86-96.
- [149] Lakhani S, Ellis I, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. 4th. Lyon : IARC Press; 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
- [150] <http://www.e-cancer.fr>.
- [151] Gonçalves, A. Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein triple-négatifs : une place pour le platine ? *Bulletin du cancer*. 2014/12 ;101(12): p.1063.
- [152] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- [153] Herschkowitz J, Simin K, Weigman V, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol*. 2007;8(5):R76.
- [154] Lim E, Vaillant F, Wu D, Forrest NC, Pal B, Hart AH, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat. Med*. 15 (2009), p. 907.
- [155] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. 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*. 2011 Aug;22(8):1736-47.
- [156] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):790-800.
- [157] Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer*.
- [158] Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, Bedard PL, Linn SC, Rutgers EJ, et al. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer*. 2010;103(12):1788-93.

- [159] Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb;119(3):551-8.
- [160] Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, Braga S, Loi S, Harrison JA, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol*. oct 2006;3(10):540-551.
- [161] 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*. 2004; 351(27):2817-26.
- [162] Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer*. 2010 Jul 1;116(13):3112-8.
- [163] Azim HA, Jr. Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013;24(3):647-54.
- [164] AGO Breast Committee. Prognostic and predictive factors [online]. *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2012. <http://www.ago-online.de>.
- [165] Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer*. oct 2006;7(4):347-350.
- [166] Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10;24(23):3726-34.
- [167] Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
- [168] Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. 2008 Feb;35(1):11-6.

- [169] Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 6;97(13):966-75.
- [170] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic breast cancer : new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:1927-34.
- [171] Connolly R, Stearns V. A multidisciplinary approach to neoadjuvant therapy for primary operable breast cancer. Challenges and opportunities. *Oncology (Williston Park).* 2010 Feb;24(2):135-43.
- [172] Precht LM, Lowe KA, Atwood M, Beatty JD. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival. *Breast J.* 2010 Jul-Aug;16(4):362-8.
- [173] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Feb 2;97(3):188-94.
- [174] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 20;24(12):1940-9.
- [175] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28.
- [176] <http://www.oncologik.fr>.
- [177] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer.* 2003 Feb 10;88(3):406-12.
- [178] Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995 Jul;13(7):1564-71.

- [179] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995 Mar;180(3):297-306.
- [180] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
- [181] Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Oct;19(4):833-42.
- [182] Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer: methodological aspects and influence of prognostic factors. *Cancer Treat Rev* 1990 ;17:37-61.
- [183] Clarke DH, Martinez AA. Identification of patients who are high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists and radiation and medical oncologists. *J Clin Oncol*. 1992 Mar;10(3):474-83.
- [184] Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jan;148(1):39-43.
- [185] Bobin JY, Gerard JP. L'importance du contrôle local en cancérologie après traitement conservateur. *Bull Cancer*. 1995 ;82:29-35.
- [186] Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer, its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol*. 1987 Jan;5(1):62-7.
- [187] Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, Peeters PH, Rutgers EJ, van Daal WA. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer*. 1991 Apr 1;67(7):1844-8.
- [188] Robinson E, Rennert G, Rennert HS, Neugut AI. Survival of first and second primary breast cancer. *Cancer*. 1993 Jan 1;71(1):172-6.
- [189] Belen-Ojeda M, Carden Alonso R, Batu S. Follow-up of breast cancer stage I and II. An analysis of some common methods. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23:419-29.

- [190] Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T, et al. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique. Bull Cancer. 2015;102:367-380.
- [191] Diéras V, Pierga JY. Avancées significatives dans le traitement médical du cancer du sein métastatique : résultat des essais de phase III. La lettre du cancérologue. Vol XXII - n°5 - mai 2013.
- [192] Bidard FC, Pierga JY. Pertuzumab : une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des cancers du sein HER2+. La lettre du cancérologue. Vol XXI - n°10 - décembre 2012.
- [193] Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain E. Traitements médicaux des cancers du sein RH+ HER2-, Bull Cancer vol. 98 - n°6 - juin 2011.
- [194] Diéras V. L'éribuline dans le traitement des cancers du sein métastatiques. La lettre du cancérologue. Vol XXI - n°5 - mai 2012.
- [195] Quan-Wei T, Xiang-Yang X, Qun-Chao MA, Bo Y. Effect of poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor combined with carbo on apoptosis of human breast cancer cells. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2015 May 25;44(5):506-10.
- [196] Riedinger JM. Cahier de formation Bioforma n°32, Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides, 2005.
- [197] <http://www.arcs.asso.fr/le-cancer-en-pratique/les-marqueurs-tumoraux/que-faut-il-savoir-sur-les-marqueurs-tumoraux.htm>.
- [198] Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. Annales de Biologie Clinique. Volume 63, numéro 2, Mars-Avril 2005.
- [199] Sweets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science. 1988 Jun 3;240(4857):1285-93.
- [200] Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de MUC-1/C A15-3 (version du 09/07/07). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/06db7faffbbe920bda373b7e3e0fa9c5.pdf.
- [201] Noel M, Riedinger JM, d'Herbomez M. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Marqueurs tumoraux : Opérations 09HPA2 et 11HPA1. Novembre 2009 et Mars 2011.

- [202] Tobias R, Rothewell C, Wagner J, Green A, Liu YSV. Development and evaluation of radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast tumor associated antigen 115D8/DF3. Clin Chem Atlanta, Juillet 1985.
- [203] Hilkens J, Kroenzen V, Bonfrer JM, Bruning PF, Hilgers J, Van Eijkeren A. A sandwich radioimmunoassay for a new antigen (MAM-6) present in the sera of patient with metastazied carcinomas. In: Peeters H ed. Protides of the biological fluids. Oxford : Pergamon press 1984; 651-3.
- [204] Kufe D, Inghirami G, Abe M, Hayes D, Justi-Wheeler H, Scholm J. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors. Hybridoma. 1984;3:223-32.
- [205] Price MR, Hudecz F, O'Sullivan C, Baldwin RW, Edwards PM, Tendler SJ. Immunological and structural features of the protein core of human polymorphic epithelial mucin. Mol Immunology 1990;27:795–802.
- [206] Ceriani RL, Peterson JA, Blank EW, Lamport DT. Epitope expression on the breast epithelial mucin. Breast Cancer Res Treat 1992;24:103–13.
- [207] Briggs S, Price MR, Tendler SJ. Fine specificity of antibody recognition of carcinoma-associated epithelial mucins: antibody binding to synthetic peptide epitopes. Eur J Cancer 1993;29:230–7.
- [208] Riedinger JM, Gauchez AS. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. Med Nucl. 2002;26(1):22-30.
- [209] Pichon MF. Des avancées du côté du CA15-3 et du CA125. Immunoanal Biol Spéci.1998;(13):116-7.
- [210] Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM, Reddish MA, Zimmermann G, Hugh JC. The breast mucin MUC-1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer. Cancer Res. 1996;(56):4244-9.
- [211] Fung PY, Longenecker BM. Immunosuppressive activity of epiglycanin, a mucin-like glycoprotein secreted by a murine adenocarcinoma (TA3-HA). Cancer Res. 1991;(51):1170-6.
- [212] Klee GG, Schreiber WE. MUC1 gene-derived glycoprotein assays for monitoring breast cancer (CA 15-3, CA 27.29, BR) : are they measuring the same antigen ?, Arch Pathol Lab Med. 2004;128(10):1131-5.

- [213] ANAES. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), 1997.
- [214] Lelle RJ, Henkel et Leinemenn D. Measurement of CEA, TPA, CA 125, CA 15.3 and CA 19.9 in sera of pregnant women, umbilical cord blood and amniotic fluid. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;(4):207-14.
- [215] Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS. The diagnostic value of CA 27-29, CA 15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biol.* 1994;15(5):247-54.
- [216] Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi, Theriault R, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2322-8.
- [217] Monge M. Cancérologie et biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe. Paris : Elsevier-Masson; 2006.
- [218] Heinze T, Schürenkämper P, Minguillon C, Lichtenegger W. Mammary serum antigen (MSA), Ca 549, CA 15-3 and CEA in breast cancer preoperative sensitivity and correlation to prognostic factors. *Anticancer Res.* 1997 Jul-Aug;17(4B):2953-4.
- [219] Eskelinen M, Hippelainen M, Carlsson L, Jonsson P, Alhava E. A decision support system for predicting a recurrence of breast cancer ; a prospective study of serum tumour markers TAG 12, CA 15-3 and MCA. *Anticancer Res.* 1992;12(5):1439-42.
- [220] Garcia MB, Blankenstein MA, van der Wall E, Nortier JW, Schornagel JH, Thijssen JH. Comparison of breast cancer mucin (BCM) and CA 15-3 in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1990 Dec;17(2):69-76.
- [221] Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC. Evaluation of CA M26, CA M29, CA 15-3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 1991;12(2):82-90.
- [222] Nicolini A, Ferdeghini M, Colombini C, Carpi A. Evaluation of serum CA 549, CA M26 and CA M29 levels in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *J Nucl Med Allied Sci.* 1990;34(4):309-13.
- [223] Gold P, Freeman S. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med.* 1965;122(3):467-81.

- [224] D'Allessandro R, Roselli M, Ferroni P, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) : a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;68(1):9-19.
- [225] Rôle des marqueurs tumoraux dans le comportement des tumeurs solides. *Immunoanal Biol Spéc.* 2004;19:241-249.
- [226] Ha JH, Seong MK, Kim EK, Lee JK, Seol H, Lee JY, et al. Serial Serum HER2 Measurements for the Detection of Breast Cancer Recurrence in HER2-Positive Patients. *J Breast Cancer.* 2014 Mar;17(1):33-9. doi: 10.4048/jbc.2014.17.1.33. Epub 2014 Mar 28.
- [227] Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer: European Group of Tumor Markers (EGTM) recommendations. *Tumor Biol.* 2005;26:281-293.
- [228] Wojtacki J, Bokienec A, Skolowski J. Evaluation of CA 15-3 tumor marker in the diagnosis of breast cancer. A pilot study. *Neoplasma* 1994;(41):213-16.
- [229] Boccara C, Basuyau JP, Brunelle P, Bastit P, Berry M, Chevrier A et al. Apport du CA 15.3 en cancérologie mammaire. *Immunoanal Biol Spec.* 1998;13:19-25.
- [230] Bombardieri E, Pizzichetta M, Veronesi P, Seregini E, Bogni A, Maffioli L, et al. CA 15.3 determination in patients with breast cancer : clinical utility for the detection of distant metastases. *Eur J Cancer.* 1993;29A(1):144-6.
- [231] Cazin JL, Gosselin P, Boniface B, Demaille MC, Boniface M, Demaille A. Comparative values of several tumour markers: example of untreated breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1990 Dec;62(6):1031-3.
- [232] Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ, et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. *Int J Biol Markers.* 1995 Jan-Mar;10(1):35-41.
- [233] Devine PL, Duroux MA, Quin RJ, McGuckin MA, Joy GJ, Ward BG, et al. CA15-3, CASA, MSA, and TPS as diagnostic serum markers in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1995 Jun;34(3):245-51.
- [234] Duncan JL, Price A, Rogers K. The use of CA 15.3 as a serum tumour marker in breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 1991;17(1):16-9.

- [235] Eskelinen M, Tikanoja S, Valkamo E, Loikkanen M, Collan Y. Cancer-associated antigen CA 15.3 in the diagnostics of breast tumours. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988 Nov;48(7):653-8.
- [236] Giai M, Roagna R, Ponzzone R, Biglia N, Sgro L, Perona M, et al. TPS and CA 15.3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients [Institute of Gynecology and Obstetrics, Department of Gynecological Oncology. University of Turin, Italy]. *Anticancer Res*. 1996;16(2):875-81.
- [237] Gion M, Mione R, Dittadi R, Fasan S, Pallini A, Bruscagnin G. Evaluation of CA 15/3 serum levels in breast cancer patients. *J Nucl Med Allied Sci*. 1986;30(1):29-36.
- [238] Gion M, Mione R, Nascimben O, Valsecchi M, Gatti C, Leon A, et al. The tumour associated antigen CA 15.3 in primary breast cancer : evaluation of 667 cases. *Br J Cancer*. 1991;63(5):809-13.
- [239] Kallioniemi OP, Oksa H, Aaran RK, Hietanen T, Lehtinen M, Koivula T. Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. *Br J Cancer*. 1988 Aug;58(2):213-5.
- [240] O'Dwyer PJ, Duffy MJ, O'Sullivan F, McDermott E, Losty P, O'Higgins NJ. CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer. *World J Surg*. 1990 Sep-Oct;14(5):562-5.
- [241] O'Hanlon DM, Kerin MJ, Kent P, Maher D, Grimes H, Given HF. An evaluation of preoperative CA 15-3 measurement in primary breast carcinoma. *Br J Cancer*. 1995 Jun;71(6):1288-1291.
- [242] Pavesi F, Lotzniker M, Scarabelli M, Mauro E, Visconti G, Nicolato E, et al. Circulating CA 549 and other associated antigens in breast cancer patients. *Oncology*. 1994 Jan-Feb;51(1):18-21.
- [243] Pirolo F, Pacini P, Borsotti M, la Morgia R, Mungai R, Cappellini M, et al. The role of CA 15-3 and MCA monoclonal antibody assays in the detection of primary and recurrent breast cancer. *Anticancer Res*. 1991 Mar-Apr;11(2):729-31.
- [244] Pons-Anicet DM, Krebs BP, Mira R, Namer M. Value of CA 15:3 in the follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1987 May;55(5):567-9.
- [245] Sacks NP, Stacker SA, Thompson CH, Collins JP, Russell IS, Sullivan JA, et al. Comparison of mammary serum antigen (MSA) and CA15-3 levels in the serum of patients with breast cancer. *Br J Cancer*. 1987 Dec;56(6):820-4.

- [246] Yasasever V, Karaloglu D, Ertürk N, Dalay N. Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1994;15(1):33-6.
- [247] Schmidt-Rhode P, Schulz KD, Sturm G, Raab-Frick A, Prinz H. CA 15.3 as a tumour marker in breast cancer. *Int J Biol Markers*. 1987 Sep-Dec;2(3):135-42.
- [248] Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP et al. Les marqueurs tumoraux sériques : généralités, aspects techniques. Les marqueurs tumoraux des tumeurs solides. BIOFORMA, Paris, 2005 : p. 61-124.
- [249] Martín A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M, et al. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct;26(5B):3965-71.
- [250] Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):675-81. Epub 2007 Nov 23.
- [251] Chourin S, Georgescu D, Gray C, Guillemet C, Loeb A, Veyret C, et al. Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2009 May;20(5):962-4.
- [252] Shering SG, Sherry F, McDermott EW, O'Higgins NJ, Duffy MJ. Preoperative CA 15.3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma. *Cancer* 1998 ; 83 (12) : 2521-7.
- [253] Samy N, Ragab HM, El Maksoud NA, Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. *Cancer Biomark*. 2010;6(2):63-72.
- [254] Li H, Chen K, Su F, Song E, Gong C. Preoperative CA 15-3 levels predict the prognosis of nonmetastatic luminal A breast cancer. *J Surg Res*. 2014 Jun 1;189(1):48-56.
- [255] Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Oct;141(3):477-84.
- [256] Wu SG, He ZY, Zhou J, Sun JY, Li FY, Lin Q, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast*. 2014;23(1):88-93.
- [257] American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:793-795.

- [258] Kiang DT, Greenberg LJ, Kennedy BJ. Tumor marker kinetics in the monitoring of breast cancer. *Cancer*. 1990 Jan 15;65(2):193-9.
- [259] Bonfrer JM. Working Group on Tumor Marker Criteria (WGTM). *Tumour Biol*. 1990;11(5):287-8.
- [260] Pichon MF, Moulin G, Pallud C, Pecking A, Floiras JL. Serum bFGF and CA 15-3 in the monitoring of breast cancer patients. *Anticancer Res*. 2000;20:1189-1194.
- [261] Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Br J Cancer*. 1991;63(4):634-5.
- [262] Robertson JF, Pearson D, Price MR, Selby C, Pearson J, Blamey RW, et al. Prospective assessment of the role of five tumour markers in breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 1991;33(6):403-10.
- [263] Sölétormos G, Nielsen D, Schiøler V, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Tumor markers cancer antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up. *Clin Chem*. 1996 Apr;42(4):564-75.
- [264] van Dalen A. New markers for breast carcinoma-associated antigen in comparison with CA 15-3. *Anticancer Res*. 1996 Jul-Aug;16(4B):2339-43.
- [265] Cheung KL, Pinder SE, Paish C, Sadozys AH, Chan SY, Evans AJ, et al. The role of blood tumor marker measurement (using a biochemical index score and c-erbB2) in directing chemotherapy in metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2000 Jul-Sep;15(3):203-9.
- [266] Dixon AR, Price MR, Hand CW, Sibley PE, Selby C, Blamey RW. Epithelial mucin core antigen (EMCA) in assessing therapeutic response in advanced breast cancer--a comparison with CA15.3. *Br J Cancer*. 1993 Nov;68(5):947-9.
- [267] Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. *Cancer*. 1989 Oct 15;64(8):1674-81.
- [268] Daly L, Ferguson J, Cram GP Jr, Hars V, George SL, McCarty KS Jr, et al. Comparison of a novel assay for breast cancer mucin to CA15-3 and carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1057-65.

- [269] Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res*. 2001 Aug;7(8):2357-62.
- [270] Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Muñoz M, et al. c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat*. 1998 Sep;51(2):109-19.
- [271] Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Matsuoka Y, et al. Elevated serum ca15-3 levels correlate with positive estrogen receptor and initial favorable outcome in patients who died from recurrent breast cancer. *Breast Cancer*. 2003;10:220-7.
- [272] Al-jarallah MA, Behbehani AE, El-Nass SA, Temim L, Ebraheem AK, Ali MA, et al. Serum CA 15-3 and CEA patterns in post-surgical follow-up and monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1993 Feb;19(1):74-9.
- [273] Kurebayashi J, Nomura T, Hirono M, Okubo S, Udagawa K, Shiiki S, et al. Combined measurement of serum sialyl Lewis X with serum CA15-3 in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Mar;36(3):150-3.
- [274] Molina R, Jo J, Zanon G, Filella X, Farrus B, Muñoz M, et al. Utility of C-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(7):1126-31.
- [275] Molina R, Zanon G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;36(1):41-8.
- [276] Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, Jarque F, Garcia-Conde J. CA 15.3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology*. 1994;51:491-6.
- [277] Mariani L, Miceli R, Michilin S, Gion M. Serial determination of CEA and CA 15.3 in breast cancer follow-up: an assessment of their diagnostic accuracy for the detection of tumour recurrences. *Biomarkers*. 2009 Mar;14(2):130-6.

- [278] Ogawa Y, Ishikawa T, Ikeda K, Nakata B, Sawada T, Ogisawa K, et al. Evaluation of serum KL-6, a mucin-like glycoprotein, as a tumor marker for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2000 Oct;6(10):4069-72.
- [279] Molina R, Jo J, Zanon G, Filella X, Farrus B, Munoz M, et al. Utility of the c-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients : comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3. *Br J Cancer.* 1996 Oct;74(7):1126-31.
- [280] Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, O'Higgins NJ, Duffy MJ. CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 1992 Dec 15;70(12):2831-4.
- [281] Aydiner A, Topuz E, Dişçi R, Yasasever V, Dinçer M, Dinçol K, et al. Serum tumor markers for detection of bone metastasis in breast cancer patients. *Acta Oncol.* 1994;33(2):181-6.
- [282] Engel K, Schmid H, Hanke J, Kaufmann M, Müller A. CA 15-3 and CEA as tumor markers in the diagnosis of the recurrence of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1988 May;48(5):309-12.
- [283] Ferrero JM, Namer M. Intérêt clinique du CA 15-3 dans le cancer du sein. *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée* (1994) 9, 43-46.
- [284] Biao Geng, Man-man Liang, Xiao-Bing Ye, Wen-Ying Zhao. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer, *Mol Clin Oncol.* 2015 Jan;3(1):232-236.
- [285] Kurebayashi J, Yamamoto Y, Tanaka K, Kohno N, Kurosumi M, Moriya T, et al. Significance of serum carcinoembryonic antigen and CA 15-3 in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a large-scale retrospective study. *Breast Cancer.* 2003;10(1):38-44.
- [286] Lauro S, Trasatti L, Bordin F, Lanzetta G, Bria E, Gelibter A, et al. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1999 Jul-Aug;19(4C):3511-5.
- [287] Markopoulos CJ, Gogas HJ, Alevizou-Terzaki BP, Gogas JG. CA 15-3 in the prediction of recurrence of breast cancer. *Breast Dis.* 1994;7:1-5.
- [288] Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F, Cacciari N, et al. CEA, MCA, CA 15.3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring

- metastatic breast cancer: a prospective comparative study. *Eur J Cancer*. 1995;31A:1615-21.
- [289] Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Carpi A, Giuliani L. Evaluation of serum CA15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1991 Jul;64(1):154-8.
- [290] Pectasides D, Pavlidis N, Gogou L, Antoniou F, Nicolaides C, Tsikalakis D. Clinical value of CA 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 1996 Oct;19(5):459-64.
- [291] Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Jul;51(7):1511-9.
- [292] Repetto L, Onetto M, Gardin G, Costanzi B, Giudici S, Vitiello E, et al. Serum CEA, CA 15-3, and MCA in breast cancer patients: a clinical evaluation. *Cancer Detect Prev*. 1993;17(3):411-5.
- [293] Safi F, Beger HG, Roscher R, Suhr P. CA 15-3 and breast cancer. *J. of Tumor marker Oncology*. 2:3 (1987).
- [294] Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, Heinemann V, Untch M, Bauerfeind I, et al. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2015 Aug 25;448:228-31.
- [295] Tondini C, Hayes DF, Gelman R, Henderson IC, Kufe DW. Comparison of CA15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 1988 Jul 15;48(14):4107-12.
- [296] Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, Jarque F, Alberola V, Belloch V, et al. Value of CA 15.3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;37:209-16.
- [297] Antoine E, Kayitalire L, Spielmann M. CA 15-3 and breast cancer. *Rev Med Interne*. 1994;15(10):650-62.
- [298] Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, et al. Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast

- cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer*. 1997;75(5):698-702.
- [299] Riedinger JM. Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?, *Medecine Nucleaire*. 01/2010; 34(1):44-51.
- [300] Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton L, Das SK, Chakraborty I, Julian J, et al. Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus. *Endocrinology*. 1995 Aug;136(8):3639-47.
- [301] Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, O'Connor JE, Martín JC, Remohí J, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod*. 2001 Feb;64(2):590-601.
- [302] Kos T, Aksoy S, Sendur MA, Arik Z, Civelek B, Kandemir N, et al. Variations in tumor marker levels in metastatic breast cancer patients according to tumor subtypes. *J Buon*. 2013 Jul-Sep;18(3):608-13.
- [303] Wojtacki J, Kruszewski WJ, Sliwińska M, Kruszewska E, Hajdukiewicz W, Sliwiński W, et al. Elevation of serum Ca 15-3 antigen: an early indicator of distant metastasis from breast cancer. Retrospective analysis of 733 cases. *Przegl Lek*. 2001;58(6):498-503.
- [304] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*. 1979 Nov-Dec;63(11-12):1727-33.
- [305] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*. 1992;339(8784):1-15,71-85.
- [306] Jäger W. The early detection of disseminated (metastasized) breast cancer by serial tumour marker measurements. *Eur J Cancer Prev*. 1993;2 Suppl 3:133-9.
- [307] Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S. Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;35:80-3.

- [308] Nicolini A, Anselmi L, Michelassi C, Carpi A. Prolonged survival by early salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J Cancer*. 1997;76(8):1106-11.
- [309] Merimsky O, Kovner F, Inbar M, Hareuveni M, Rosenboim Y, Chaitchik S. Tamoxifen for disease-negative but MCA-positive breast cancer patients. *Oncol Rep*. 1997 Jul-Aug;4(4):843-7.
- [310] Mathew J, Prinsloo P, Agrawal A, Gutteridge E, Marenah C, Robertson JF, et al. Pilot randomised study of early intervention based on tumour markers in the follow-up of patients with primary breast cancer. *Breast*. 2014 Oct;23(5):567-72.
- [311] Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg*. 1989;76(2):187-90.
- [312] Scanlon EF, Oviedo MA, Cunningham MP, Caprini JA, Khandekar JD, Cohen E, et al. Preoperative and follow-up procedures on patients with breast cancer. *Cancer*. 1980;46(4 Suppl):977-9.
- [313] Stierer M, Rosen HR. Influence of early diagnosis on prognosis of recurrent breast cancer. *Cancer*. 1989;64(5):1128-31.
- [314] Kindler M, Steinhoff G. Follow-up of breast cancer patients. *Oncology*. 1989;46(6):360-5.
- [315] Brøyn T, Frøyen J. Evaluation of routine follow-up after surgery for breast carcinoma. *Acta Chir Scand*. 1982;148(5):401-4.
- [316] Rodriguez de Paterna L, Arnaiz F, Estenoz J, Ortuno B, Lanzos E. Study of serum tumor markers CEA, CA 15.3 and CA 27.29 as diagnostic parameters in patients with breast carcinoma. *Int J Biol Markers*. 1995 Jan-Mar;10(1):24-9.
- [317] Riedinger JM, Goussot V, Desmoulins I, Lorgis V, Coutant C, Beltjens F, et al. CEA and early detection of relapse in breast cancer subtypes: Comparison with CA 15-3. *Bull Cancer*. 2016 Mar 8.
- [318] Molina R, Jo J, Filella X, Zanón G, Farrus B, Muñoz M, et al. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients. *Anticancer Res*. 1999 Jul-Aug;19(4A):2551-5.
- [319] Adami HO, Malaker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986 Aug 28;315(9):559-63.

- [320] Dao TL. Ablation therapy for hormone-dependent tumors. *Annu Rev Med.* 1972;23:1-18.
- [321] Ansfield FJ, Kallas GJ, Singson JP. Clinical results with megestrol acetate in patients with advanced carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1982 Dec;155(6):888-90.
- [322] Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer.* 1984 Jun;49(6):709-15.
- [323] 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.* 1993 Nov;11(11):2090-100.
- [324] de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet.* 1993 Apr 24;341(8852):1039-43.
- [325] Andry G, Suci S, Pratola D, Sylvester R, Leclercq G, da Costa PM, et al. Relation between estrogen receptor concentration and clinical and histological factors: their relative prognostic importance after radical mastectomy for primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989 Feb;25(2):319-29.
- [326] Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9304-11.
- [327] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2672-2685.
- [328] Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17:460-469.
- [329] Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998; 16:93-100.

- [330] Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019-27.
- [331] Rouzier R, Extra JM, Carton M, Falcou MC, Vincent-Salomon A, Fourquet A, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19(18):3828-35.
- [332] Piñero A. Present and future of sentinel lymph node biopsy in breast cancer staging. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jul;12(7):457-8.
- [333] Abrial C, Van P, Delva R, Leduc B, Fleury J, Gamelin E, et al. Pathological and clinical response of a primary chemotherapy regimen combining vinorelbine, epirubicin, and paclitaxel as neoadjuvant treatment in patients with operable breast cancer. *Oncologist* 2005; 10:242-249.
- [334] Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, Lal R, Powles TJ. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. *Ann Oncol.* 2005 Feb;16(2):267-72.
- [335] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796-804.
- [336] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
- [337] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005 Aug 15;11(16):5678-85.
- [338] Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay JR et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer.* 2004 Sep 1;101(5):918-25.
- [339] Houvenaeghel G, Cohen M, Lambaudie E, Bannier M, Buttarelli M. Breast surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Bull Cancer.* 2011 Jan;98(1):19-24.

- [340] Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
- [341] Safi F, Kohler I, Röttinger E, Beger H. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen, *Cancer*, 68 (1991), pp. 574–582.
- [342] Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, Cervino AR, Gregianin M, Ghiotto C, et al. Could the serial determination of Ca15.3 serum improve the diagnostic accuracy of PET/CT? : results from small population with previous breast cancer, *Ann Nucl Med*. 2011 Aug;25(7):469-77.
- [343] Grassetto G, Fornasiero A, Otello D, Bonciarelli G, Rossi E, Nashimben O, et al. 18F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: a multicentre study. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):828–833.
- [344] Dong Y, Hou H, Wang C, Li J, Yao Q, Amer S, et al. The diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in association with serum tumor marker assays in breast cancer recurrence and metastasis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:489021.
- [345] Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *Br J Cancer*. 2015 Mar 3;112(5):809-18.

Pour citer cet article : Konan S, et al. Intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récurrences de cancer du sein localement avancé. Bull Cancer (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.011>

Bull Cancer 2015; 100: 121
en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Article original

Intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récurrences de cancer du sein localement avancé

Stéphane Konan¹, Vincent Goussot¹, Isabelle Desmoulins², Véronique Lorgis², Charles Coutant³, Pierre Fumoleau², Françoise Beltjens¹, Cécile Dalban⁴, Sarab Lizard¹, Jean-Marc Riedinger¹

Reçu le 7 avril 2015
Reçu sous la forme révisée le 23 juillet 2015
Accepté le 26 juillet 2015
Disponible sur internet le :

1. Centre Georges-François-Leclerc, département de biologie et pathologie des tumeurs, 1, rue de Pr.-Marion, 21079 Dijon cedex, France
2. Centre Georges-François-Leclerc, département d'oncologie médicale, 1, rue de Pr.-Marion, 21079 Dijon cedex, France
3. Centre Georges-François-Leclerc, département de chirurgie, 1, rue de Pr.-Marion, 21079 Dijon cedex, France
4. Centre Georges-François-Leclerc, unité biostatistique et qualité de vie, 1, rue de Pr.-Marion, 21079 Dijon cedex, France

Correspondance :

Jean-Marc Riedinger, Centre Georges-François-Leclerc, département de biologie et pathologie des tumeurs, 1, rue de Pr.-Marion, 21079 Dijon cedex, France.
jmriedinger@cgl.fr

Mots clés

CA 15-3
Cancer du sein
Récidive
Récepteurs hormonaux
HER2

Résumé

Cette étude rétrospective évalue l'intérêt du dosage du CA 15-3 pour la détection précoce des récurrences des cancers du sein. Sur une population de 804 patientes porteuses d'un cancer du sein invasif nous avons sélectionné 117 patientes sans récurrence (SR) depuis plus de 5 ans, 33 patientes avec une récurrence locale (RL) isolée et 149 patientes avec au moins une métastase à distance [MAD]. La sensibilité du CA 15-3 dépend du type de récurrence (RL ou MAD), de la localisation des MAD uniques, de la présence et du nombre de sites métastatiques, de la positivité des récepteurs hormonaux et des sous-types tumoraux. Le nombre de sites métastatiques et la positivité des récepteurs hormonaux sont des critères prédictifs indépendants d'une élévation du CA 15-3. L'analyse de la courbe ROC pour distinguer les patientes avec MAD des patientes SR montre une aire sous la courbe de 0,87 ($p < 0.0001$). Le seuil discriminatif optimal est de 26 kU/L. En conclusion, ces données confirment que l'élévation du CA 15-3 dépend de la nature de cette évolution et du statut hormonal de la tumeur initiale.

Keywords

CA 15-3
Breast cancer
Recurrence
Hormonal status
HER2

Summary

Clinical value of CA 15-3 for early detection of relapse in locally advanced breast cancer

This retrospective study evaluates the interest of CA 15-3 measurement for early detection of breast cancer recurrences. Among 804 patients with invasive breast cancer we selected 117 patients without recurrence (WR) for 5 years or more, 33 with a local recurrence (LR) and 149 with at least one distant metastasis (DM). The sensitivity of CA 15-3 depends on the type of recurrence ([LR] or [DM]), the localization of unique DM, the presence and the number of

metastatic sites, on hormonal receptor status and tumor subtypes. The number of metastatic sites and hormonal receptor status are independent predictive criteria of an elevation of CA 15-3. The analysis of ROC curve in order to separate patients with DM and patients WR shows an AUC of 0.87 ($p < 0.0001$). The optimal discriminative threshold is 26 kU/L. In conclusion, these data confirm that CA 15-3 increase depends on the kind of evolution and on initial tumor's hormonal status.

Introduction

Le CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein. Les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes et panels d'expert pour la surveillance post-thérapeutique des cancers du sein localement avancés ne préconisent pas l'utilisation des marqueurs biologiques des cancers du sein [1-10]. En effet, même s'il a été démontré que le CA 15-3 permet de diagnostiquer près de 75 % des métastases à distance (MAD) [11-18] en anticipant de 6 à 9 mois les signes cliniques ou radiologiques des lésions secondaires, aucun bénéfice d'un traitement précoce de ces métastases n'a été prouvé, ni sur l'espérance de vie des patientes, ni sur leur qualité de vie en phase métastatique. Le dosage du CA 15-3 n'est donc préconisé que pour le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement en phase métastatique en l'absence d'autres cibles mesurables [1-3,6,7,19].

En dépit de ces recommandations, le dosage du CA 15-3 est souvent utilisé pour la surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein [11]. Bien que l'interprétation des marqueurs sur un mode cinétique soit recommandée [9], les pratiques actuelles reposent encore trop souvent sur la notion de dépassement d'un seuil statistique. Or la plupart des seuils rapportés dans les notices des trousses sont déterminés par les fabricants à partir de la distribution des concentrations de CA 15-3 observées chez des sujets sains [20]. L'utilisation de cette limite supérieure des valeurs normales (LSN) comme outil de suivi chez des femmes ayant déjà présenté un cancer du sein primitif paraît donc contestable, la distribution du CA 15-3 chez ces patientes pouvant être différente de celle des sujets sains. Plusieurs études ont montré que l'expression de MUC1, protéine dont le CA 15-3 est un peptide dérivé, est régulée par les estrogènes [21,22] et que l'élévation du CA 15-3 lors de la rechute métastatique dépend du statut des récepteurs hormonaux (RH) [18,23-25].

Le but de ce travail rétrospectif est de déterminer la (les) valeur (s) seuil(s) optimale(s) de CA 15-3 pour la détection précoce des récidives et d'étudier, dans cette situation clinique, l'influence de la nature de la récidive et du statut hormonal de la tumeur primitive sur les performances diagnostiques du marqueur.

Patientes et méthodes

Patientes

Nous avons mené une étude rétrospective incluant l'ensemble des patientes porteuses d'un cancer du sein non métastatique et

traitées au centre Georges-François-Leclerc de Dijon par chimiothérapie (CT) néo-adjuvante entre avril 1992 et février 2013. Les patientes étaient éligibles si elles avaient bénéficié à minima d'une biopsie pré-thérapeutique, d'une CT néo-adjuvante puis d'un traitement chirurgical et si elles n'avaient pas d'autres antécédents de cancer. Les patientes retenues ont été réparties en trois groupes selon des critères stricts biologiques, cliniques et d'imagerie. Le groupe « sans récidive (SR) » comprend les patientes traitées depuis plus de 5 ans SR et ayant eu un dosage de CA 15-3 à l'issue du traitement initial. Les patientes présentant une récidive locale (RL) isolée documentée par un dosage de CA 15-3 étaient éligibles au groupe « RL » et les patientes présentant une MAD ($\pm$ RL) associée à un dosage de CA 15-3 étaient intégrées au groupe « MAD ». Ont été exclues de l'étude les patientes SR dont le suivi était inférieur à 5 ans et les patientes des groupes RL et MAD dont la mesure du CA 15-3 n'était pas synchrone avec le diagnostic de récidive c'est-à-dire réalisée dans le trimestre précédent celui-ci. La surveillance biologique des patients après traitement comprenait généralement un dosage de CA 15-3 tous les six mois pendant les deux premières années et tous les ans ultérieurement.

Méthodes

Toutes les concentrations de CA 15-3 analysées ont été dosées sur l'automate Kryptor®, système qui utilise la technologie *time-resolved amplified cryptate emission* (TRACE), technologie basée sur l'immunofluorescence en phase homogène. La reproductibilité observée dans notre laboratoire est respectivement de 2,2 % et 2,3 % aux concentrations 31 et 83 kU/L. La limite supérieure de normalité (LSN) proposée par le fabricant est de 30 kU/L. Elle correspond au 99^e percentile de la distribution des concentrations de CA 15-3 mesurées chez 100 individus sains (sexe et âge des sujets non précisés).

Le seuil de positivité de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) par les cellules tumorales est de 10 % [26-28]. La surexpression de HER2 est définie par un score 3+ en immunohistochimie ou un score 2+ confirmé par une technique complémentaire d'hybridation in situ [29]. Selon le niveau d'expression des RE, RP et HER2 les tumeurs ont été classées en 4 sous-types moléculaires distincts : les tumeurs lumineuses (RE+ et/ou RP+, HER2-), les tumeurs lumineuses HER2 (RE+ et/ou RP+, HER2+), les tumeurs HER2-enrichées (RE- et RP-, HER2+) et les tumeurs triple négatives (RE- et RP-, HER2-) [30]. La réponse histologique au traitement néoadjuvant de la tumeur

et des ganglions a été appréciée par les critères de Sataloff *et al.* [31].

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel WinSTAT software (Microsoft, Redmond, Washington, États-Unis) et Systat software (Systat Inc, Evanston, IL). La distribution des concentrations de CA 15-3 n'étant pas gaussienne, la comparaison des échantillons a été réalisée avec les tests non paramétriques de Mann et Whitney et de Kruskal-Wallis. La comparaison des fréquences a été réalisée à l'aide du test de χ^2 . L'analyse des performances diagnostiques des concentrations de CA 15-3 et le choix de la valeur seuil optimale ont été réalisés à l'aide de courbes *receiver operating characteristics* (ROC) selon l'index de Younden [32,33]. S'agissant de l'étude de la valeur prédictive du CA 15-3 pour la détection des MAD la population a été séparée en 2 groupes (tirage au sort stratifié sur les variables MAD et RH) : un groupe « training » de 177 patientes pour la détermination du seuil optimal et un groupe « validation » de 89 patientes pour la validation du seuil par régression logistique. L'étude des facteurs prédictifs d'une élévation de CA 15-3 a reposé sur des analyses univariées et multivariées par régression logistique. Un p inférieur à 0,05 a été retenu comme étant statistiquement significatif.

Résultats

Description de la population

Sur les 804 patientes évaluables 505 patientes ont été exclues : 250 du fait d'une durée de suivi trop courte (inférieure 5 ans), 157 en raison de l'absence de CA 15-3 exploitable et 98 pour des raisons liées à la nature des traitements institués. La *figure 1* détaille ces modalités d'exclusion. Sur les 299 patientes retenues, 117 étaient éligibles au groupe SR, 33 au groupe RL et 149 au groupe MAD. Les récidives ont été détectées précocement dans 61 cas (34 %). Le siège des métastases était multiple (≥ 2 sites) dans 72 cas (48 %). Sur les 283 localisations métastatiques identifiées 29 % étaient osseuses, 20 % pulmonaires, 15 % hépatiques, 13 % ganglionnaires, 12 % cérébrales et 6 % cutanées. L'âge médian au diagnostic de progression était de 57 ans (28-86 ans) et le délai médian de survenue de celle-ci de 32 mois (0-228 mois).

Les caractéristiques des patientes et de leur tumeur figurent dans le *tableau I*. Les tumeurs des patientes du groupe MAD possèdent plus de facteurs de mauvais pronostic que celles des autres groupes (SR & RL) que ce soit avant CT néoadjuvant (inflammation, stade AJCC, statut HER2) ou après celle-ci (T post-CT, N histologique et réponses histologiques au traitement). Les 299 patientes ont bénéficié de protocoles standardisés associant CT néoadjuvant, chirurgie (CR), radiothérapie, hormonothérapie adjuvante (tumeurs RE+ et/ou RP+) et thérapie ciblée au trastuzumab (tumeurs HER2+). Le *tableau II* résume et

compare ces modalités thérapeutiques dans les différents groupes.

LSN du CA 15-3 chez les patientes SR

Les concentrations de CA 15-3 mesurées en cours de suivi chez les patientes SR sont comprises entre 6 et 30 kU/L (médiane = 15 kU/L). Les 99^e et 95^e percentiles de cette distribution sont respectivement de 27 et 25 kU/L, cette dernière valeur ayant été utilisée comme LSN.

Corrélation des CA 15-3 à la rechute aux facteurs pronostiques classiques de la maladie

Parmi les facteurs pronostiques classiques de la maladie initiale seuls l'inflammation, la taille tumorale clinique et le nombre de ganglions positifs sont corrélés aux valeurs du CA15-3 à la rechute (*tableau III*).

Concentrations de CA 15-3 à la rechute

Le CA15-3 est élevé chez 21 % (7/33) des patientes porteuses d'une RL isolée et 71 % (106/149) des patientes du groupe MAD. Dans ce groupe la sensibilité du CA 15-3 n'est pas modifiée par la présence d'une RL synchrone. Pour les patientes présentant un seul site métastatique la sensibilité du CA 15-3 est satisfaisante pour les localisations hépatiques (100 %), osseuses (63 %) et pulmonaires (61 %) et plus faible s'agissant des localisations cutanées (50 %) et cérébrales (46 %). On notera que la valeur du CA 15-3 à la rechute est plus fréquemment élevée lorsque les récidives sont symptomatiques (68 % vs 51 %, $p = 0,0261$).

L'analyse par régression logistique (*tableau IV*) montre que le nombre de localisations métastatiques et le statut hormonal sont deux puissantes variables prédictives indépendantes de l'élévation du CA 15-3.

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des MAD varie selon les sous-types tumoraux ($p = 0,0437$) : le CA 15-3 est augmenté pour 80 % des lésions lumineales HER2 contre seulement 36 % pour les tumeurs HER2-enriched (*tableau V*).

Détermination de la valeur seuil optimale du CA 15-3 pour la détection des RL

L'analyse par courbe ROC montre que la concentration de CA 15-3 est un mauvais critère de détection des RL (*figure 2*). La sensibilité du marqueur est faible : 42 % au seuil optimal de 20 kU/L et seulement 20 % et 9 % aux seuils de 26 et 30 kU/L.

Détermination de la valeur seuil optimale du CA 15-3 pour la détection des MAD

Le tirage au sort a permis de définir 2 sous-populations de 177 patientes et 89 patientes, comprenant chacune 56 % de patientes avec MAD et 33 % de phénotype RH-. L'analyse de la courbe ROC sur le premier sous-groupe montre que la concentration de CA 15-3 est un puissant critère prédictif de MAD et que la valeur-seuil optimale est de 26 kU/L (*figure 3*). En appliquant ce seuil au second groupe, l'analyse par régression logistique montre que le risque de MAD est 89 fois plus élevé [IC 95 %

TABLEAU I

Caractéristiques cliniques et histologiques de l'ensemble de la population et des différents groupes

	Population totale	Groupe SR	Groupe RL	Groupe MAD	p
Nb de patientes	299	117	33	149	
Âge au diagnostic					
≤ 35 ans	36 (12 %)	13 (11 %)	6 (18 %)	17 (11 %)	NS ^a
> 35 ans	263 (88 %)	104 (89 %)	27 (82 %)	132 (89 %)	
Statut hormonal (ménopause)					
Oui	125 (42 %)	37 (32 %)	12 (36 %)	76 (51 %)	0,0060 ^a
Non	173 (58 %)	80 (68 %)	21 (64 %)	73 (49 %)	
T clinique (n = 265)					
T1 & T2	187 (71 %)	83 (78 %)	24 (75 %)	80 (64 %)	NS ^a
T3 & T4	78 (29 %)	24 (22 %)	8 (25 %)	46 (36 %)	(0,0532)
Inflammation (n = 285)					
Non	240 (84 %)	104 (92 %)	28 (87 %)	108 (71 %)	0,0047 ^a
Oui	45 (16 %)	9 (8 %)	4 (13 %)	32 (23 %)	
N clinique					
N = 0	88 (29 %)	40 (34 %)	10 (30 %)	38 (26 %)	NS ^a
N > 0	211 (71 %)	77 (66 %)	23 (70 %)	111 (74 %)	
Stade AJCC (n = 265)					
Stades I & II	201 (76 %)	91 (85 %)	23 (72 %)	87 (69 %)	0,0150 ^a
Stade III	64 (24 %)	16 (15 %)	9 (28 %)	39 (31 %)	
Type histologique					
Canalaire	283 (94 %)	109 (93 %)	32 (97 %)	145 (96 %)	NS§
Lobulaire	14 (5 %)	8 (7 %)	1 (3 %)	5 (3 %)	
Autre	2 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (1 %)	
Grade SBR (n = 286)					
Grades 1 & 2	175 (61 %)	68 (61 %)	19 (59 %)	88 (62 %)	NS ^a
Grade 3	111 (39 %)	44 (39 %)	13 (41 %)	54 (38 %)	
Statut RE/RP (n = 273)					
RE- & RP-	88 (32 %)	34 (31 %)	10 (32 %)	44 (33 %)	NS ^a
Autres	185 (68 %)	75 (69 %)	21 (68 %)	89 (67 %)	
Statut HER2 (n = 294)					
Négatif	211 (72 %)	75 (65 %)	19 (61 %)	117 (79 %)	0,0183 ^a
Positif	83 (28 %)	40 (35 %)	12 (39 %)	31 (21 %)	
Reliquat tumoral post CT (n = 230)					
T ≤ 2 cm	148 (64 %)	72 (74 %)	20 (77 %)	56 (60 %)	0,0018 ^a
T > 2 cm	82 (36 %)	25 (26 %)	6 (23 %)	51 (40 %)	
Nb de ganglions positifs (n = 298)					
Nb = 0	121 (41 %)	65 (55 %)	15 (46 %)	41 (28 %)	0,0002 ^a

Intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récidives de cancer du sein localement avancé

TABLEAU I (Suite).

	Population totale	Groupe SR	Groupe RL	Groupe MAD	p
Nb > 0	177 (59 %)	52 (45 %)	18 (54 %)	107 (72 %)	
RH sein (n = 244)					
Complète	54 (22 %)	29 (29 %)	6 (26 %)	19 (16 %)	0,0450 [*]
Incomplète	190 (78 %)	70 (71 %)	17 (74 %)	103 (84 %)	
RH sein & gan-glions (n = 244)					
Complète	54 (22 %)	25 (25 %)	4 (17 %)	14 (11 %)	0,0281 [*]
Incomplète	190 (78 %)	74 (75 %)	19 (83 %)	108 (89 %)	

SR : sans récidive ; RL : récidive locale ; MAD : métastase à distance ; RE : récepteur des œstrogènes ; RP : récepteur à la progestérone ; CT : chimiothérapie ; N : classification des adénopathies régionales ; T : classification de la tumeur primitive ; SBR : Scarff Bloom et Richardson ; RH : rémission histologique ; RH sein complète : Ta Na & Ta Nb, RH sein & ganglions incomplète : Ta Nc, Ta Nd, Tb, Tc & Td, RH sein & ganglions complète : Ta Na & Ta Nb, RH sein & ganglions incomplète : Ta Nc, Ta Nd, Tb, Tc & Td.

^{*}Significativité du test de Mann & Whitney.

[†]Significativité du test de Kruskal-Wallis.

TABLEAU II

Modalités thérapeutiques spécifiques de l'ensemble de la population et des différents groupes

	Population totale	Groupe SR	Groupe RL	Groupe MAD	p [*]
Trastuzumab					
Non	241 (81 %)	85 (73 %)	26 (79 %)	130 (87 %)	0,011
Oui	58 (19 %)	32 (27 %)	7 (21 %)	19 (13 %)	
HT adjuvante					
Non	98 (33 %)	34 (29 %)	11 (33 %)	53 (36 %)	NS
Oui	201 (67 %)	83 (71 %)	22 (67 %)	96 (64 %)	
CT adjuvante					
Non	241 (81 %)	102 (87 %)	26 (79 %)	115 (77 %)	NS
Oui	58 (19 %)	15 (13 %)	7 (21 %)	34 (23 %)	
CR élargie					
Oui	167 (56 %)	54 (46 %)	18 (55 %)	95 (64 %)	0,016
Non	132 (44 %)	63 (54 %)	15 (45 %)	54 (36 %)	

SR : sans récidive ; RL : récidive locale ; MAD : métastase à distance ; HT : hormonothérapie ; CT : chimiothérapie ; CR : chirurgie.

^{*}Significativité du test de χ^2 .

= 11-709] chez les patientes ayant un CA 15-3 supérieur à 26 kU/L que chez les autres ($p < 0,0001$).

Discussion

L'utilisation en routine du dosage sérique du CA 15-3 pour la détection des récidives de cancer du sein ne fait pas encore l'objet d'un véritable consensus. Pourtant depuis la publication des premières conférences de consensus dont les conclusions sont depuis reprises presque à l'identique de considérables progrès ont été réalisés tant au niveau de l'imagerie (tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG par exemple) que

dans le traitement de la maladie modifiant ainsi le pronostic de la maladie et la prise en charge des patientes.

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des MAD (71 %) est proche de valeurs déjà décrites dans la littérature : 74 % pour Basuyau *et al.* [12], 73 % pour Safi *et al.* [14], 70 % pour Dnistrian *et al.* [13]. Des sensibilités plus faibles ont déjà été rapportées notamment par Pedersen *et al.* (49 %) [34] et par Lee *et al.* (56 %) [35]. Cette disparité de valeurs s'explique en partie par la diversité des calendriers de surveillance et la nature des d'investigations paracliniques effectuées. Ainsi les valeurs prédictives positives d'un CA 15-3 augmenté varient elles selon les séries de 60 % quand le suivi est inférieur à 14 mois à 75 %

TABLEAU III

Corrélation du CA 15-3 aux facteurs pronostiques classiques de la maladie initiale

	CA 15-3		
	< 25 kU/L	> 25 kU/L	p
Inflammation (n = 285)			
Non	172 (72 %)	68 (28 %)	0,0001
Oui	19 (42 %)	26 (58 %)	
T clinique (n = 265)			
T1 & T2	134 (72 %)	53 (28 %)	0,016
T3 & T4	44 (56 %)	34 (44 %)	
N clinique (n = 265)			
N = 0	55 (63 %)	33 (37 %)	NS
N > 0	143 (68 %)	68 (32 %)	
Stade AJCC (n = 265)			
Stades I & II	138 (69 %)	63 (31 %)	NS
Stade III	40 (63 %)	24 (38 %)	
Reliquat tumoral post-CT (n = 230)			
T ≤ 2 cm	130 (71 %)	54 (29 %)	NS (0,0646)
T > 2 cm	51 (59 %)	35 (41 %)	
Nb de ganglions positifs (n = 298)			
Nb = 0	89 (74 %)	32 (26 %)	0,0247
Nb > 0	108 (61 %)	69 (39 %)	
RH sein (n = 244)			
Complète	38 (70 %)	16 (30 %)	NS
Incomplète	118 (62 %)	72 (38 %)	
RH sein & gan-glions (n = 244)			
Complète	30 (70 %)	13 (30 %)	NS
Incomplète	126 (63 %)	75 (37 %)	

RH : réponse histologique.

TABLEAU IV

Identification de critères prédictifs d'une élévation de CA 15-3 au-delà du seuil de 25 kU.L⁻¹

		Analyse univariée			Analyse multivariée		
	<i>n</i>	OR	[IC 95 %]	<i>p</i>	OR	[IC 95 %]	<i>p</i>
Nb localisations M+							
0 ¹	33	1			1		
1	77	5,5	[2,1-14,3]	0,0004	5,2	[1,8-14,7]	0,0022
2	43	16,3	[5,2-50,5]	< 10 ⁻⁴	14,7	[4,3-49,8]	< 10 ⁻⁴
≥ 3	29	23,2	[6,0-89,2]	< 10 ⁻⁴	40,5	[8,3-197]	< 10 ⁻⁴

TABLEAU IV (Suite).

	Analyse univariée				Analyse multivariée		
	n	OR	[IC 95 %]	p	OR	[IC 95 %]	p
Statut RH							
RE- & RP-	60	1			1		
RE+ et/ou RP+	104	1,7	[0,9-3,1]	0,0735	2,4	[1,1-5,2]	0,0344
Statut HER2							
Négatif	136	1			1		
Positif	43	0,5	[0,3-1,0]	0,0642	0,5	[0,2-1,3]	0,1603

M+ : métastatique.
¹Récidive locale isolée

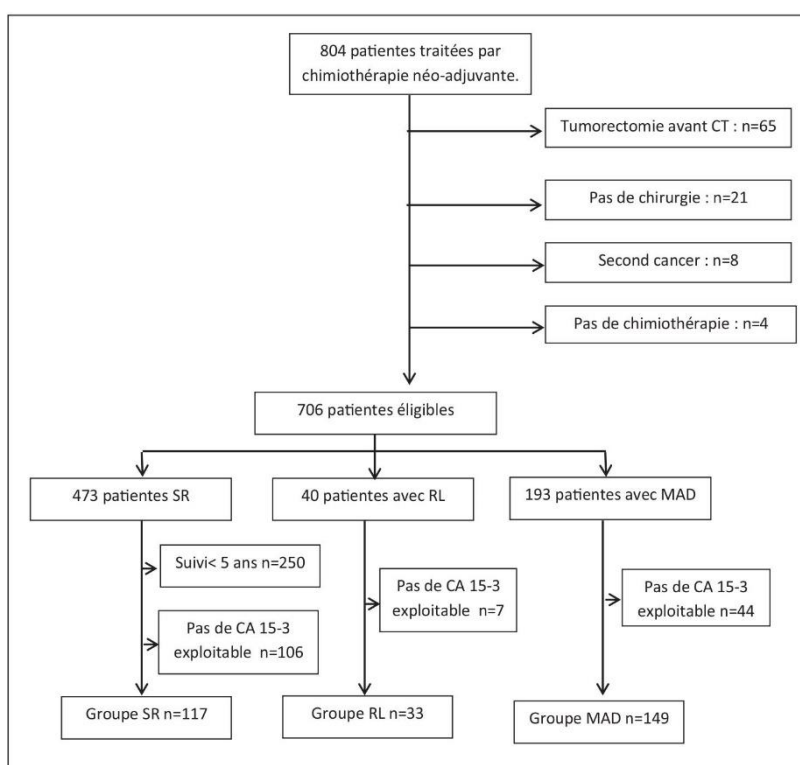


FIGURE 1

Flowchart de l'étude

SR : sans récurrence ; RL : récurrence locale ; MAD : métastase à distance ; CT : chimiothérapie.

TABLEAU V

Sensibilité du CA 15-3 lors du diagnostic de rechute en fonction du type de progression (MAD ou RL, MAD, RL) et du sous-type moléculaire de la tumeur initiale

Type de progression	Tumeur luminale	Tumeur luminale HER2	Tumeur HER2-enriched	Tumeur, triple négatif	p*
MAD ou RL	68/98 (69 %)	17/29 (59 %)	5/14 (36 %)	23/38 (61 %)	NS (0,0883)
MAD	64/85 (75 %)	16/20 (80 %)	4/11 (36 %)	22/32 (69 %)	0,0437
RL	4/13 (31 %)	1/9 (11 %)	1/3 (33 %)	1/6 (17 %)	NS

RL : récidive locale ; MAD : métastase à distance.

*Significativité du test de χ^2 .

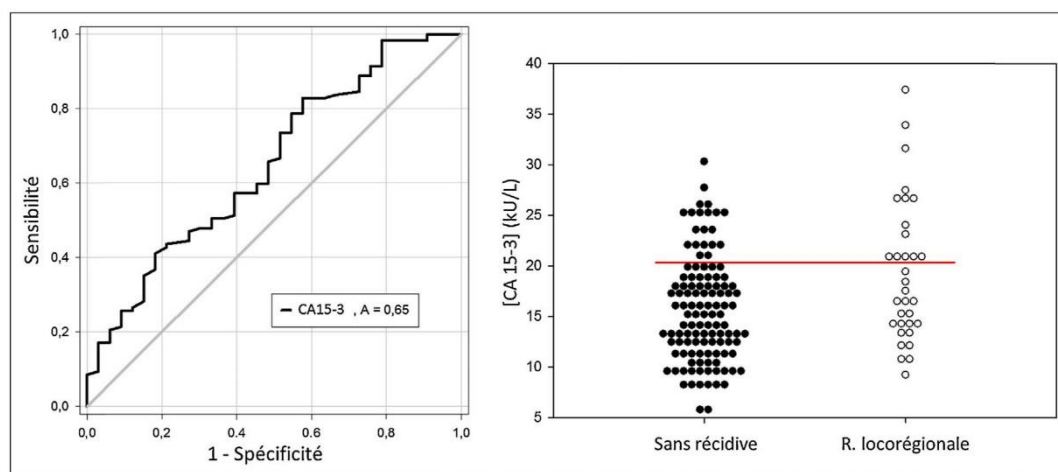


FIGURE 2

Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des récidives locales

ASC = $0,65 \pm 0,05$; [IC 95 %] = [0,54-0,76] ; $p = 0,0084$; le seuil optimal de 20 kU/L correspond à une sensibilité de 42 % (14/33), une spécificité de 83 % (97/117), une valeur prédictive positive de 41 % (14/34), une valeur prédictive négative de 84 % (97/116) et une exactitude de 74 % (111/150). Sur la figure de droite, la ligne rouge correspond au seuil de 20 kU/L.

voire 100 % quand le suivi médian est de plus de 24 mois [9]. Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases.

La variabilité des performances décrites du CA 15-3 pour détecter les MAD tient également à la diversité des valeurs-seuils utilisés par les auteurs, de 25 [14,36,37] à 60 kU/L [38]. Pour tenter d'harmoniser ces valeurs-seuil Pichon a préconisé de les déterminer par courbe ROC en utilisant, d'une part, un groupe d'au moins 100 patientes n'ayant pas présenté de récidive pendant au moins 2 ans après le traitement primaire (si possible 5 ans) et, d'autre part, un groupe d'au moins 100 patientes avec MAD prouvées [20].

Selon cette méthode et avec nos réactifs, la valeur seuil optimale de CA 15-3 pour la détection des MAD est de 26 kU/L. Cette valeur offre une valeur prédictive positive et une

spécificité remarquables (98 %) pour la détection des MAD. Cette sensibilité varie de façon importante en fonction de la localisation métastatique [39] atteignant 100 % pour les localisations hépatiques (93 % pour Basuyau *et al.* [12] et 73 % pour Bensouda *et al.* [23]), 63 % pour les métastases osseuses (60 % pour Bensouda *et al.* [23]) et 61 % pour les sites pulmonaires (80 % pour Basuyau *et al.* [12] et 65 % pour Bensouda *et al.* [23]). Le marqueur est néanmoins pris en défaut dans 29 % des cas d'évolution métastatique ; il est en particulier peu ou pas sensible aux localisations ganglionnaires, cutanées et cérébrales [12,23,40]. Pour Basuyau *et al.*, une élévation de CA 15-3 contemporaine du diagnostic de métastase cérébrale doit même faire suspecter la présence d'une autre localisation métastatique pulmonaire, cutanée ou osseuse [12]. Il est vraisemblable que la différence de précocité et d'amplitude

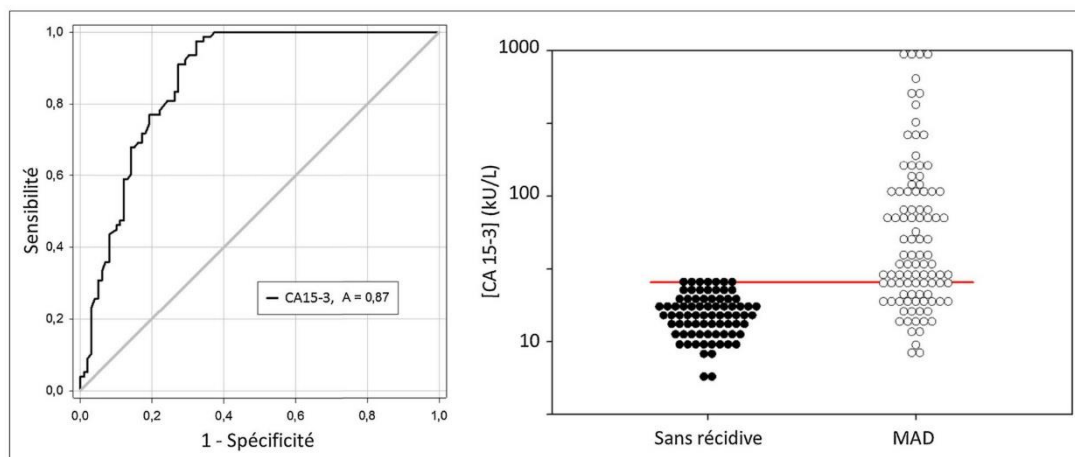


FIGURE 3

Performances diagnostiques du CA 15-3 dans la détection des MAD

ASC = $0,87 \pm 0,03$; [IC 95 %] = [0,82-0,92] ; $p < 0,0001$; au seuil optimal de 26 kU/L la sensibilité est de 66 % (65/99), la spécificité de 99 % (77/78), les valeurs prédictives positive et négative respectivement de 99 % (65/66) et de 69 % (77/111) et l'exactitude de 80 % (142/177). Sur la figure de droite, la ligne rouge correspond au seuil de 26 kU/L.

d'élévation du marqueur selon les localisations soit liée au fait que le taux de CA 15-3 est lié à la masse de tissu tumoral et que les métastases cutanées ou cérébrales se révèlent cliniquement plus tôt que les métastases hépatiques ou osseuses. Cet handicap doit inciter le clinicien à privilégier l'interprétation dynamique du marqueur qui, si on la substitue à la notion de seuil, améliore sensiblement la sensibilité et la spécificité du marqueur et fait chuter le taux moyen de faux négatifs de 30 % à moins de 10 % [9]. Ainsi une élévation de CA 15-3 chez une patiente asymptomatique doit-elle inciter le clinicien à rechercher des métastases par des techniques d'imagerie conventionnelles ou par une tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG [41-44].

L'influence du statut initial des RH sur les niveaux de concentration du CA 15-3 est aujourd'hui bien connue [45]. Pour Bensouda *et al.*, la sensibilité du marqueur à détecter les MAD est de 69 % pour tumeurs exprimant les RH contre seulement 42 % pour les autres [23]. Tampellini *et al.* décrivent quant à lui des sensibilités de 70 % et 46 % selon que la tumeur exprime ou pas les RE [18]. Molina *et al.* [38] suggèrent pour sa part une plus grande sensibilité du CA 15-3 et un intervalle libre plus important dans les tumeurs RP+ que dans les tumeurs RP-. Par analyse de courbes ROC, Kruse *et al.* montrent que le CA 15-3 est un puissant critère prédictif des TEP positives uniquement pour les tumeurs exprimant les RE [46].

La nouvelle classification moléculaire des cancers du sein a permis d'identifier différents sous-types tumoraux dont certains expriment les RH (tumeurs luminal A et B). Tous les auteurs s'accordent sur une plus grande sensibilité du CA 15-3 pour

détecter les MAD dans les tumeurs RH+ [47-50]. Ainsi pour Park *et al.*, la sensibilité du CA 15-3 est-elle de 46 % pour les tumeurs RH+ et seulement 24 % et 29 % pour les tumeurs HER-*enriched* et triple négatif [49]. Pour KOS ces sensibilités sont de 45 % et 33 % pour les tumeurs luminal A et B et 29 % et 39 % pour les tumeurs HER-*enriched* et triple négatif [47].

La sensibilité du CA 15-3 pour la détection des RL est faible (9 % au seuil de 30 kU/L) ce qui est conforme aux données de la littérature : 14 % pour Basuyau *et al.* [12], 12 % pour O'Dwyer *et al.* [37], 19 % pour Molina *et al.* [51]. Si ces sites locorégionaux de première rechute demeurent plus accessibles à la détection clinique, une valeur augmentée à ce stade de la maladie doit faire craindre l'existence de métastases occultes [12,36,37] et inciter à les rechercher si la prise en charge de la patiente doit en être modifiée [9].

Conclusion

Cette étude rétrospective confirme l'intérêt du CA 15-3 comme outil de diagnostic précoce des récidives métastatiques et la corrélation de l'élévation du marqueur à la positivité des RE sur la tumeur primitive. Elle détermine la valeur seuil optimale de CA 15-3 à utiliser au cours du suivi (26 kU/L). Elle identifie les situations où la sensibilité du CA 15-3 est défailante et où il convient de privilégier l'interprétation dynamique du marqueur réputée plus sensible et plus précoce.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] ASCO (American society of clinical oncology). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
- [2] Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche Jr H, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
- [3] Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.
- [4] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24:5091-7.
- [5] Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl. 1):i7-9.
- [6] Kataja VV, Colleoni M, Bergh J, ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and followup of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2005;16:110-2.
- [7] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.
- [8] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-44.
- [9] Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Dayer A, Deneux L, Eche N, et al. Standards, options et recommandations (SOR) : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. *Bull Cancer* 2000;87:723-37.
- [10] HAS (Haute Autorité de santé). Guide ALD 30 « Cancer du sein »; 2010.
- [11] Chourin S, Veyret C, Chevrier A, Loeb A, Gray C, Basuyau JP. Routine use of serial plasmatic CA 15-3 determinations during the follow-up of patients treated for breast cancer. Evaluation as factor of early diagnosis of recurrence. *Ann Biol Clin* 2008;66:385-92.
- [12] Basuyau JP, Brunelle P, Charrot P, Chevallier B, Delapierre F, Graic Y, et al. CA 15.3 and early diagnosis of recurrence in breast cancer. *Bull Cancer* 1993;80:213-8.
- [13] Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC. CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in the clinical evaluation of breast cancer. *Clin Chim Acta* 1991;200:81-93.
- [14] Safi F, Kohler I, Röttinger E, Beger H. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1991;68:574-82.
- [15] Laessig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, et al. Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 2007;27:1963-8.
- [16] Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006;52:345-51.
- [17] Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L, et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer* 2006;6:269.
- [18] Tampellini M, Berruti A, Gorzegno G, Bitossi R, Bottini A, Durando A, et al. Independent factors predict supranormal CA 15-3 serum levels in advanced breast cancer patients at first disease relapse. *Tumour Biol* 2001;22:367-73.
- [19] Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
- [20] Pichon MF, Brun GL, Hacene K, Basuyau JP, Riedinger JM, Eche N, et al. Comparison of fifteen immunoassays for the measurement of serum MUC-1/CA 15-3 in breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:985-92.
- [21] Seregni E, Botti C, Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Nerini-Molteni S, et al. Hormonal regulation of MUC1 expression. *Int J Biol Markers* 1999;14:29-35.
- [22] McGuckin MA, Quin RJ, Ward BG. Progesterone stimulates production and secretion of MUC1 epithelial mucin in steroid-responsive breast cancer cell lines. *Int J Oncol* 1998;12:939-45.
- [23] Bensouda Y, André F, Boulet T, Al-Ghuzlan A, Conforti R, Troalen F, et al. Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status. *Bull Cancer* 2009;96:923-8.
- [24] Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. *Clin Chim Acta* 2014;440C:16-22.
- [25] Park S, Ahn HK, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, et al. Implications of different CA 15-3 levels according to breast cancer subtype at initial diagnosis of recurrent or metastatic breast cancer. *Oncology* 2012;82:180-7.
- [26] Hammond ME, 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* 2010;28:2784-95.
- [27] 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;16:144-8.
- [28] Le Guellec S, Perallon R, Alunni JP, Charitansky H, Leaha C, Gonzalez AM, et al. Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist. *Ann Pathol* 2011;31:442-54.
- [29] Wolff AC, Hammond ME, 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. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43.
- [30] Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012;48:3342-54.
- [31] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seignie UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995;180:297-306.
- [32] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
- [33] Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology. *Ann Biol Clin* 2005;63:145-54.
- [34] Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1511-9.
- [35] Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:477-84.
- [36] Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ, et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast

- cancer management. *Int J Biol Markers* 1995;10:35-41.
- [37] O'Dwyer PJ, Duffy MJ, O'Sullivan F, McDermott E, Losty P, O'Higgins NJ. CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer. *World J Surg* 1990;14:562-6.
- [38] Molina R, Zanon G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:41-8.
- [39] Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Farrus B, Muñoz M, et al. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients. *Anticancer Res* 1999;19:2551-5.
- [40] Wojtacki J, Kruszewski WJ, Sliwinski M, Kruszewska E, Hajdukiewicz W, Sliwinski W, et al. Elevation of serum Ca 15-3 antigen: an early indicator of distant metastasis from breast cancer. Retrospective analysis of 733 cases. *Przegl Lek* 2001;58:498-503.
- [41] Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, Cervino AR, Gregianin M, Ghiotto C, et al. Could the serial determination of Ca15.3 serum improve the diagnostic accuracy of PET/CT?: results from small population with previous breast cancer. *Ann Nucl Med* 2011;25(7):469-77.
- [42] Grassetto G, Fornasiero A, Otello D, Bonciarelli G, Rossi E, Nashimben O, et al. 18F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: a multicentre study. *Eur J Radiol* 2011;80(3):828-33.
- [43] Dong Y, Hou H, Wang C, Li J, Yao Q, Amer S, et al. The diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in association with serum tumor marker assays in breast cancer recurrence and metastasis. *Biomed Res Int* 2015;2015:489021.
- [44] Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *Br J Cancer* 2015;112(5):809-18.
- [45] Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Matsuoka Y, et al. Elevated serum CA15-3 levels correlate with positive estrogen receptor and initial favorable outcome in patients who died from recurrent breast cancer. *Breast Cancer* 2003;10:220-7.
- [46] Kruse V, Van de Wiele C, Borms M, Maes A, Pottel H, Sathekge M, et al. CA 15.3 measurements for separating FDG PET/CT positive from negative findings in breast carcinoma recurrence. Factors influencing the area under the ROC curve. *Nuklearmedizin* 2014;53(4):131-8.
- [47] Kos T, Aksoy S, Sendur MA, Arik Z, Civelek B, Kandemir N, et al. Variations in tumor marker levels in metastatic breast cancer patients according to tumor subtypes. *J BUON* 2013;18(3):608-13.
- [48] Geng B, Liang MM, Ye XB, Zhao WY. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2015;3(1):232-6.
- [49] Park S, Ahn HK, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, et al. Implications of different CA 15-3 levels according to breast cancer subtype at initial diagnosis of recurrent or metastatic breast cancer. *Oncology* 2012;82(3):180-7.
- [50] Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol* 2012;23(2):338-45.
- [51] Molina R, Filella X, Alicarte J, Zanon G, Pahisa J, Munoz M, et al. Prospective evaluation of CEA and CA 15.3 in patients with locoregional breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:1035-41.

TITRE DE LA THÈSE : Intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récidives de cancer du sein localement avancé.

AUTEUR : KONAN Stéphane

RÉSUMÉ :

Cette étude rétrospective évalue l'intérêt du dosage du CA 15-3 pour la détection précoce des récidives des cancers du sein. Sur une population de 804 patientes porteuses d'un cancer du sein invasif nous avons sélectionné 117 patientes sans récidive (SR) depuis plus de 5 ans, 33 patientes avec une récidive locale (RL) isolée et 149 patientes avec au moins une métastase à distance (MAD). La sensibilité du CA 15-3 dépend du type de récidive (RL ou MAD), de la localisation des MAD uniques, de la présence et du nombre de sites métastatiques, de la positivité des récepteurs hormonaux et des sous-types tumoraux. Le nombre de sites métastatiques et la positivité des récepteurs hormonaux sont des critères prédictifs indépendants d'une élévation du CA 15-3. L'analyse de la courbe ROC pour distinguer les patientes avec MAD des patientes SR montre une aire sous la courbe de 0,87 ($p < 0.0001$). Le seuil discriminatif optimal est de 26kU/L. En conclusion, ces données confirment que l'élévation du CA 15-3 dépend de la nature de cette évolution et du statut hormonal de la tumeur initiale.

MOTS-CLÉS : CA 15-3, cancer du sein, récidive, métastases, récepteurs hormonaux, HER2