

15

Utilisation de uPA-PAI-1 dans les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire pour indiquer ou pas une chimiothérapie adjuvante, à propos de 120 cas

L. Vénat-Bouvet¹, V. Fermeaux¹, N. Saidi¹, J. Monteil¹, J. Mollard², Y. Aubard², I. Jammet² et N. Tubiana-Mathieu^{*1}

¹Hôpital Dupuytren, 87042 Limoges Cedex – ²Hôpital de la mère et de l'enfant, 87000 Limoges

L'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son micro-environnement. La valeur pronostique de ces biomarqueurs est acquise avec un niveau de preuve élevé de type 1 dans le rapport d'expertise de l'Institut national du cancer (INCa) permettant d'identifier des sous groupes de patientes ayant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (N-) en fonction du risque de récurrence et permettant ainsi d'affiner nos indications de chimiothérapie adjuvante (CTA). En appliquant les seuils de 3 ng/mg de protéine cytosolique pour uPA et 14 ng/mg pour PAI-1, le score uPA-PAI-1 permet d'identifier des populations à risque faible ou élevé indépendamment des autres marqueurs pronostiques conventionnels [1, 2]. Notre étude effectuée du 01/01/2010 au 30/04/2011 compare les prises de décision en réunions de concertation multidisciplinaire (RCP) des indications de CTA sur le score uPA-PAI-1 par rapport à l'utilisation des facteurs pronostiques conventionnels définis par les recommandations nationales. Cent vingt tumeurs du sein infiltrantes ont pu être congelées et donc testées pour uPA-PAI-1 sur 172 cancers du sein N- pris en charge pendant la période étudiée. Les dosages ont été effectués à Marseille dans le laboratoire de transfert d'oncologie biologique de la faculté de médecine dirigé par Pierre-Marie Martin. Les tissus étaient acheminés dans les 30 minutes après l'exérèse chirurgicale dans le service d'anatomopathologie puis congelés et adressés à Marseille. Un intervalle de plus de 10 jours après la biopsie diagnostique était respecté. Le délai pour obtenir les résultats était de 10 jours. Pendant la même période, 52 tumeurs n'ont pu être testées principalement par manque de tissu ou problème technique. Il s'agissait de tumeurs sans envahissement ganglionnaire (pN0i+ et pN1mi exclues). Une procédure de ganglion sentinelle a été effectuée dans 116 cas avant la chirurgie mammaire et un curage axillaire a dû être réalisé dans 4 cas. Ont été enregistrés en prospectif : l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, le grade de Scarff Bloom et Richardson, le statut des récepteurs hormonaux (RH), la valeur du Ki-67, le

statut HER2, la présence d'embolies vasculaires. L'indication de CTA est posée par un score uPA-PAI-1 défavorable définis par l'augmentation d'un ou des deux marqueurs supérieure aux seuils péjoratifs publiés. À l'inverse, un score favorable définis par un dosage des deux marqueurs inférieur au seuil permet d'éviter la CTA. Au préalable à l'utilisation de ces tests l'indication de CTA reposait sur l'existence de 1 ou plusieurs facteurs pronostiques classiques (grade III ou RH- ou un statut HER2 positif ou grade II et une taille supérieure à 2 cm ou présence d'embolies à distance). Dans 54 cas, une CTA était indiquée sur la présence d'au moins un facteur pronostique classique. Le score uPA-PAI-1 était favorable dans 13 cas. L'utilisation de ce score a permis d'éviter 7 CTA. Dans 6 cas, la décision RCP a maintenu l'indication de CTA (sur la taille dans 3 cas, un grade 3 dans 2 cas, un statut HER2 positif dans 1 cas). Dans 37 cas, une chimiothérapie était indiquée uniquement sur le score uPA-PAI-1 en l'absence d'autres facteurs pronostiques péjoratifs. Après discussion en RCP cette CTA n'a été finalement administrée que dans 23 cas. Dans 14 cas, la décision RCP n'a pas suivi les résultats du score uPA-PAI-1 du fait d'un âge supérieur à 70 ans dans 7 cas, tumeur grade 1 dans 4 cas, statut ménopausique dans 3 cas. Cette étude a pour intérêt d'une part, de décrire l'attitude d'une RCP locale de cancérologie gynécologique face à de nouveaux marqueurs pronostiques qui ne sont pas encore utilisés en routine en France malgré des résultats internationaux publiés et reconnus par l'INCa, d'autre part de souligner les difficultés des cliniciens à retenir l'indication ou pas d'une CTA en l'absence de comparaison de la puissance pronostique et/ou prédictive d'uPA-PAI-1 par rapport aux autres marqueurs.

Références

1. Janicke F, Prechtel A, Thomssen C et al. (2001) Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator type 1. *J Natl Cancer Inst* 93: 913-20
2. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ et al. (2002) Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 94: 116-28