



HAL
open science

uPA/PAI-1 et EPClin® : comparaison de leur impact sur la prise en charge des cancers du sein de pronostic intermédiaire

Pauline Maniez, M. Osada, Nathalie Reix, Carole Mathelin

► **To cite this version:**

Pauline Maniez, M. Osada, Nathalie Reix, Carole Mathelin. uPA/PAI-1 et EPClin® : comparaison de leur impact sur la prise en charge des cancers du sein de pronostic intermédiaire. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2021, 10.1016/j.gofs.2021.10.003 . hal-03708089

HAL Id: hal-03708089

<https://hal.science/hal-03708089>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**uPA/PAI-1 et EPclin® : Comparaison de leur impact sur la prise en charge des cancers
du sein de pronostic intermédiaire**

**uPA/PAI-1 and EPclin® : Comparison of their impact on the management of
intermediate-prognosis breast cancers**

Titre court : Comparaison d'uPA/PAI-1 et EPclin®

Pauline Maniez ^{1,2,*}, Marine Osada ^{1,2}, Nathalie Reix ^{3,4}, Carole Mathelin ^{1,2,5}

1. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

2. Service de chirurgie, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17 rue Albert Calmette, 67200 Strasbourg, France

3. ICube UMR 7357, Université de Strasbourg/CNRS, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France

4. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

5. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104 INSERM U964, 1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

Correspondance

*Pauline Maniez

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

Tel 00 33 3.68.76.73.32

pauline.maniez@chru-strasbourg.fr

Introduction

Avant le début des années 2000, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante dans le traitement des cancers du sein se basait essentiellement sur des critères clinico-pathologiques tels que la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, le grade, l'index de prolifération Ki67, la présence d'embolies lymphovasculaires, l'expression d'HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) et des récepteurs hormonaux (1–7).

Dans l'optique d'une médecine personnalisée et afin d'éviter le sous- et le sur-traitement, de nouveaux outils (signatures moléculaires et marqueurs tissulaires) ont fait leur apparition pour aider à poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante dans les cas où celle-ci était discutable, c'est-à-dire pour les tumeurs à « risque intermédiaire de rechute », qui représenteraient un tiers des cas de cancer du sein invasif (8). Il s'agit des tumeurs pT1c-pT2, de grade intermédiaire, hormonosensibles, sans surexpression d'HER2, avec un statut ganglionnaire N0 ou N1 (4,7,9,10). Parmi ces outils figurent le dosage tissulaire d'uPA (urokinase plasminogen activator) et PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), biomarqueurs faisant partie du système plasminogène (9–12), ainsi que les tests génomiques, notamment Oncotype Dx[®], Mammaprint[®], Prosigna[®], Breast Cancer Index[®], EndoPredict[®] et EPClin[®] (2,3,13).

uPA est une enzyme protéolytique qui convertit le plasminogène en plasmine pour aider à la dissolution de la fibrine et contribuer au remodelage de la membrane basale et du milieu extra-cellulaire (6,11,12,14–16). uPA agit via son récepteur uPAR et son activité est régulée par PAI-1 et PAI-2, inhibiteurs d'uPA (9,12,15–17). Par la dégradation de la matrice extra-cellulaire, ce système facilite la migration tumorale et la survie des cellules dans la circulation sanguine (7,11,15–17). Il a également un rôle d'activation de la prolifération, un rôle anti-apoptotique et un rôle dans l'angiogenèse (11,12,15–17). PAI-1 régule l'activité d'uPA mais n'a cependant pas un rôle anti-tumoral. La fixation de PAI-1 sur le complexe

uPA-uPAR conduit à son internalisation. Cette internalisation du complexe uPA-uPAR entraîne une accélération du turn-over de l'uPAR qui est ensuite recyclé à la surface cellulaire et peut à nouveau jouer son rôle (18). uPA et PAI-1 sont donc des marqueurs de la progression tumorale et de la dissémination de cellules tumorales (11,17). Le dosage d'uPA/PAI-1 a un niveau de preuve élevé, classé IA selon l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2007 et par l'INCa (Institut National du Cancer) en 2013 (6,10,16,19,20). L'étude prospective ChemoN0, menée sur des patientes pT1c ou pT2 et pN0, a prouvé la validité clinique du dosage d'uPA/PAI-1 et a montré une survie de plus de 90 % à 10 ans chez les patientes avec un dosage d'uPA/PAI-1 faible et n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante (2,10,15). uPA et PAI-1 pourraient aussi être des indicateurs prédictifs de la réponse à une chimiothérapie, mais cet aspect reste encore à prouver (11,17,21).

EndoPredict[®], dont dérive EPclin[®], est un test génomique qui mesure par PCR (Polymerase Chain Reaction) l'expression de 8 gènes cibles (5 gènes impliqués dans la voie de signalisation œstrogéno-dépendante : AZPG1, IL6ST, MGP, RBB8, STC2 ; 3 gènes impliqués dans la voie de la prolifération et de l'apoptose : BIRC5, DHCR7, UBE2C), et de 3 gènes de référence (CALM2, OAZ1, RPL37A) (4,5,10,14,22–24). Il classe les patientes en 2 groupes, un groupe à « faible risque » dont le score EndoPredict[®] est inférieur à 5, et un groupe à « haut risque » dont le score est supérieur ou égal à 5 (22). EPclin[®] est un dérivé d'EndoPredict[®], prenant en compte le score EndoPredict[®] ainsi que la taille tumorale et le statut ganglionnaire (1,3–5,10,14,22,24–26). Le score EPclin[®] classe dans le groupe à « faible risque » les patientes ayant un score inférieur à 3,3 et dans le groupe à « haut risque » les patientes ayant un score supérieur ou égal à 3,3 (14,22). Ces scores permettent d'estimer le risque de récurrence à 10 ans, au moment de l'initiation du traitement adjuvant, en cas de traitement par hormonothérapie seule : pour les patientes classées dans le groupe à haut

risque, ce risque est $> 10\%$. Ils permettent également d'estimer le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante à 10 ans (4,14,22,27).

Dans la littérature, plusieurs études ont comparé les différentes signatures génomiques entre elles, avec des résultats discordants (28). En revanche, seules deux études ont comparé EPCLin[®] au dosage d'uPA/PAI-1.

L'objectif principal de notre étude a été d'analyser la concordance des résultats des tests uPA/PAI-1 et EPCLin[®] dans le classement des patientes en deux groupes : un groupe à faible risque et un groupe à haut risque de rechute. L'objectif secondaire a consisté à évaluer l'impact de ces 2 tests sur la prescription de chimiothérapie.

Patientes, Matériel et Méthodes

Nous avons analysé toutes les patientes ayant été prises en charge pour un cancer du sein au service de sénologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Strasbourg puis à l'ICANS (Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, alliance entre le CHU et un centre de lutte contre le cancer) et ayant bénéficié d'un dosage d'uPA/PAI-1 et d'un test EPCLin[®], entre le 31/08/2016 et le 22/10/2020. Nous avons inclus les patientes avec un carcinome mammaire invasif de type NST (type non spécifique) ou CLI (carcinome lobulaire infiltrant), pT1c ou pT2, hormonosensible (c'est-à-dire avec des récepteurs hormonaux ≥ 1 croix dans $\geq 10\%$ des cellules, soit un H-score ≥ 10), sans surexpression d'HER2, de statut ganglionnaire N0 ou N1 (c'est-à-dire avec au maximum 3 ganglions métastatiques), et sans métastase à distance. Au total, 63 patientes ont été retenues pour notre étude, chacune ayant donné un consentement éclairé en accord avec la réglementation française (formulaire de consentement éclairé validé par le Comité de Protection des Personnes Est IV, version 7 et version 8 révisée du 29/04/2019). Les étapes d'inclusion sont représentées sous la forme d'un flow chart (Figure 1). Pour chaque patiente, les caractéristiques cliniques (âge), et les caractéristiques tumorales

(taille post opératoire, type histologique, grade (selon Scarff Bloom et Richardson), récepteurs hormonaux, Ki67, emboles lymphovasculaires, statut ganglionnaire) ont été relevées.

Nous avons exclu les patientes ayant une taille tumorale de plus de 50 mm (pT3) ou de moins de 10 mm (pT1a et pT1b), un nombre de ganglions métastatiques ≥ 4 , ou ayant eu un traitement par chimiothérapie néo-adjuvante. Les patients de sexe masculin ont été exclus, car le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPCLin[®] n'ont été validés que pour les patientes de sexe féminin.

La décision de réaliser le dosage d'uPA/PAI-1 a été prise en amont de la chirurgie en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pré-thérapeutique, car celui-ci doit être effectué sur pièce opératoire fraîche. Il a été décidé pour les tumeurs de pronostic intermédiaire selon le bilan d'imagerie et la biopsie : taille pT1c ou pT2, hormonosensible et sans surexpression d'HER2. La décision de réaliser le test EPCLin[®] a été prise en RCP post-opératoire, et a été prescrite avec l'accord des patientes, l'idée étant de comparer le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPCLin[®] lors d'une étape de validation sur 100 patientes, pour lesquelles EPCLin[®], nouvelle signature pour notre service, a été faite en plus du dosage d'uPA/PAI-1, déjà pratiqué en routine dans notre service.

Le complexe uPA/PAI-1 a été dosé par des techniques ELISA (kit FEMTELLE[®], American Diagnostica) sur des échantillons protéiques, préparés à partir de prélèvements tumoraux réalisés sur pièce opératoire fraîche. Les pièces opératoires ont été transmises au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Strasbourg dans un délai maximal de 30 minutes après leur prélèvement, afin de réaliser le dosage d'uPA/PAI-1. Les valeurs seuils retenues pour uPA ont été $< 2,4$ ng/mg pour le groupe à bas risque, entre 2,4 et 3,6 ng/mg pour la zone d'incertitude analytique et $> 3,6$ ng/mg pour le groupe à haut risque. Les valeurs seuils retenues pour PAI-1 ont été $< 11,2$ ng/mg pour le groupe à bas risque, entre 11,2 et 16,8

ng/mg pour la zone d'incertitude analytique et $> 16,8$ ng/mg pour le groupe à haut risque (6,9).

Sur la période concernée par notre étude, les tests EPCLin[®] des patientes prises en charge au CHU de Strasbourg ont été réalisés dans un centre spécialisé équipé pour ce test, où un fragment des pièces opératoires a été envoyé, ainsi que les données cliniques des patientes. L'extraction d'ARN et la RT-QPCR ont été réalisées respectivement avec les kits SIVIDON[®] et EndoPredict[®]. Les valeurs seuils retenues pour le test EPCLin[®] ont été $< 3,3$ pour le groupe à bas risque et $\geq 3,3$ pour le groupe à haut risque.

La décision thérapeutique (chimiothérapie adjuvante retenue ou non) a été prise en RCP post-opératoire, à partir des caractéristiques cliniques des patientes (âge, comorbidités), des caractéristiques tumorales (taille, type histologique, grade, récepteurs hormonaux, Ki67, emboles lymphovasculaires, statut ganglionnaire), des résultats du dosage d'uPA et PAI-1 et du résultat du test EPCLin[®]. L'analyse des décisions thérapeutiques a été réalisée en intention de traiter.

La survie sans récurrence a été calculée depuis la date de la chirurgie, jusqu'à la date du décès lié au cancer du sein ou du diagnostic de récurrence ou la date de la dernière consultation de suivi en cas d'absence de récurrence. Le suivi des patientes a consisté en un examen clinique tous les 6 mois pendant les 5 premières années, puis annuellement, et un bilan d'imagerie tous les 6 mois la première année, puis tous les ans.

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en moyenne [min – max].

Résultats

Entre le 31/08/2016 et le 22/10/2020, 957 patientes ont bénéficié d'un dosage d'uPA/PAI-1 et 100 ont bénéficié d'un test EPCLin[®]. Parmi ces patientes, 68 avaient bénéficié des deux tests (Figure 1). Dans 32 cas, le test EPCLin[®] a été demandé sans qu'il y ait de

dosage d'uPA/PAI-1 (biopsie récente, hématome post-biopsique, taille tumorale trop petite pour fournir le matériel biologique nécessaire à la réalisation de ces dosages, absence de consentement de patientes), ce qui explique l'écart entre les 100 tests EPclin[®] recensés sur la période étudiée et les 68 patientes ayant également eu un dosage d'uPA/PAI-1. Cinq cas avec dosages d'uPA/PAI-1 et un test EPclin[®] ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Ainsi, 63 patientes ont été incluses. Les caractéristiques de ces patientes et celles des tumeurs sont détaillées dans le tableau 1. Le tableau 2 détaille les caractéristiques des patientes et des tumeurs pour les cas ayant des résultats discordants pour le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPclin[®]. La figure 2 détaille la répartition des patientes ayant des tumeurs de grade III ou un statut N+, selon la taille tumorale, le type histologique de la tumeur et son grade.

Evaluation de l'impact d'uPA/PAI-1 et du test EPclin[®] dans la décision thérapeutique

La figure 3 présente la répartition des patientes selon le résultat du dosage uPA/PAI-1 et du test EPclin[®]. Parmi les 63 patientes étudiées, 26 (41,3 %) avaient un dosage d'uPA/PAI-1 les classant à bas risque, 22 (34,9 %) à haut risque, et 15 (23,8 %) se situaient dans la zone d'incertitude analytique. Parmi les 63 patientes étudiées, le test EPclin[®] en classait 13 (20,6 %) à bas risque, et 50 (79,4 %) à haut risque.

Pour les 15 patientes classées en zone d'incertitude analytique par le dosage d'uPA/PAI-1, les résultats du test EPclin[®] ont été utilisés pour la décision thérapeutique, à l'exception d'un cas pour lequel il n'y a pas eu de prescription de chimiothérapie adjuvante alors que le test EPclin[®] indiquait un haut risque. Cette patiente présentait un carcinome NST de grade I, pT1c, pN0, avec des récepteurs hormonaux positifs, un Ki67 à 20 %, et sans embole lymphovasculaire. Le test EPclin[®] trouvait pour cette patiente un score de 3,7, et un risque de rechute à 10 ans estimé à 14 % en cas de traitement adjuvant par hormonothérapie seule, sans chimiothérapie. En prenant en compte le résultat du test EPclin[®] et les

comorbidités de la patiente, il a été décidé d'un traitement adjuvant par radiothérapie puis hormonothérapie prolongée, sans chimiothérapie.

Parmi les 48 patientes restantes, le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPclin[®] retrouvaient des résultats concordants pour 27 (56,2 %) patientes : 7 (14,6 %) patientes étaient classées à bas risque par les 2 tests et aucune des patientes concernées n'a reçu de chimiothérapie, et 20 (41,7 %) patientes étaient classées à haut risque par les 2 tests ce qui a engendré la prescription de chimiothérapies adjuvantes pour ces 20 patientes.

Parmi les 19 (39,6 %) patientes classées à bas risque par le dosage d'uPA/PAI-1 et à haut risque par le test EPclin[®] (avec une valeur moyenne du test EPclin[®] de 4,1 [3,3 – 5,2]), 18 ont reçu une chimiothérapie adjuvante, et 1 n'en a pas reçu (après analyse de la quantification des risques). A noter que parmi ces patientes, 6 présentaient des caractéristiques clinico-pathologiques associant au moins deux des critères suivants : âge < 35 ans, présence d'embolies lymphovasculaires, Ki67 > 15%, RE-Hscore < 150, 2 à 3 ganglions métastasés.

Parmi les 2 (4,2 %) patientes classées à haut risque par le dosage d'uPA/PAI-1 et à bas risque par le test EPclin[®], aucune n'a reçu de chimiothérapie adjuvante. Ces 2 tumeurs étaient de taille pT1c (13 et 17 mm), de type NST, hormonosensible (RE et RP positifs) et sans embolie lymphovasculaire. Une des tumeurs était de grade I, avec 3 ganglions métastasés, avec un Ki67 à 7 %. Une autre était de grade II, N0, avec un Ki67 à 10 %. Ainsi, pour ces 2 cas, les cliniciens ont orienté leur décision thérapeutique d'après le résultat du test EPclin[®] en dépit d'un classement à haut risque par uPA/PAI-1.

Au total et après exclusion des 15 patientes en zone d'incertitude analytique pour le dosage d'uPA/PAI-1, l'indication de chimiothérapie adjuvante a été retenue pour 38 patientes sur 48, soit 79,2 %, après réalisation des 2 tests, alors que le dosage d'uPA/PAI-1 seul retenait l'indication de chimiothérapie adjuvante pour 22 patientes (45,8 %). Parmi les cas présentant

des résultats discordants pour les 2 tests, la décision thérapeutique a été prise dans la majorité des cas en suivant le résultat du test EPclin® : 20 patientes sur les 21 dossiers discordants (95,2 %). Le test EPclin® a ainsi entraîné une abstention de chimiothérapie adjuvante pour 2 patientes et une prescription de chimiothérapie pour 18 patientes, en comparaison avec le dosage d'uPA/PAI-1.

Délai de rendu des résultats d'uPA/PAI-1 et du test EPclin®

Les résultats du dosage d'uPA/PAI-1 ont été obtenus en moyenne en 9 jours [6-14 jours] après la chirurgie. Le délai moyen entre la chirurgie et l'obtention du résultat du test EPclin® était de 35 jours [23-56 jours], avec un délai moyen entre la chirurgie et la demande du test EPclin® de 18 jours [9-37 jours], et un délai moyen entre la demande de test EPclin® et l'obtention du résultat de 17 jours [12-28 jours]. Le délai moyen entre la chirurgie et la décision thérapeutique prise en RCP après obtention du résultat du test EPclin® est de 38 jours [23-77 jours].

Survie

La moyenne de suivi était de 32 mois [5-55 mois]. Aucun cas de récurrence ou de décès n'a été retrouvé, avec un recul maximal de 55 mois.

Discussion

L'objectif principal de notre étude était d'analyser la concordance des résultats des tests uPA/PAI-1 et EPclin® dans le classement des patientes en deux groupes : un groupe à faible risque et un groupe à haut risque de rechute. Au total, les tests uPA/PAI-1 et EPclin® retrouvaient des résultats concordants pour 56,2 % et discordants pour 43,8 % des patientes.

La réalisation de notre étude a été motivée par le besoin d'affiner les indications de chimiothérapie adjuvante afin d'éviter le sous- et le sur-traitement pour les femmes ayant un cancer du sein de pronostic intermédiaire. Les signatures moléculaires et les marqueurs

tissulaires sont les nouveaux outils guidant l'indication de chimiothérapie adjuvante. Cependant, ces nouveaux tests sont multiples et le choix pour un centre de sénologie d'en utiliser un plutôt qu'un autre est délicat puisqu'actuellement, même si certaines signatures ou marqueurs tissulaires ont un niveau de preuve élevé, aucun de ces outils n'a démontré de supériorité pour la prédiction du risque de récurrence. La littérature rapporte même des résultats discordants (28). Ainsi, EndoPredict[®] et EPclin[®] auraient une valeur pronostique comparable à celle de Prosigna[®] et du Breast Cancer Index[®], et supérieure à celle d'Oncotype Dx[®] (29–31). Selon Varga *et al.* (32), le taux de concordance entre l'estimation du risque de récurrence défini par EPclin[®] et Oncotype Dx[®] est modéré (76 %). De même, selon Pelaez-Garcia (33) *et al.* et Bösl *et al.* (34), le taux de concordance entre EPclin[®] et MammaPrint[®] est modéré (66 à 75 %).

Depuis 2011, notre centre de sénologie utilise en routine le biomarqueur tissulaire uPA/PAI-1. Ce dernier n'étant pas toujours dosable (tumeur de petite taille et/ou ayant fait l'objet d'une microbiopsie récente de moins de 2 semaines et/ou accompagnée d'un hématome ayant provoqué d'intenses remaniements du stroma) ou interprétable (valeurs en zone d'incertitude analytique), nous avons choisi un autre test (EPclin[®]) pour affiner les indications de chimiothérapie pour les patientes ayant un risque intermédiaire. Dans une première étape, nous avons décidé de comparer l'impact de ces deux tests sur les prescriptions de chimiothérapie adjuvante et sur les conséquences en termes de survie. Notre étude a été menée sur 63 patientes et a retrouvé un taux de concordance entre les 2 tests de 56,2 % et un taux de discordance de 43,8 % (après exclusion des patientes ayant un résultat en zone d'incertitude analytique pour le dosage d'uPA/PAI-1). L'analyse des dossiers ayant des résultats discordants a montré que la décision thérapeutique a été prise dans la majorité des cas en suivant le résultat du test EPclin[®] (20 patientes sur 21, soit 95,2 % des patientes avec discordance). A notre connaissance, seules deux études ont comparé EPclin[®] au dosage

d'uPA/PAI-1. L'étude prospective de Ettl *et al.* (10) a mené cette comparaison, et a retrouvé un taux de discordance de 41 % entre le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPclin® sur 190 dossiers étudiés, ce qui est une valeur proche de notre étude. La série rétrospective de Jakubowicz *et al.* (14) a retrouvé un taux de discordance plus élevé, de 61,1 % entre le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPclin® sur les 72 dossiers étudiés. Ces deux études ont retrouvé un impact thérapeutique plus fort pour EPclin® que pour uPA/PAI-1. Ces résultats vont donc dans le même sens que ceux retrouvés dans notre étude. Au total dans notre étude, le test EPclin® a conduit à l'indication de chimiothérapie adjuvante pour environ 3 patientes sur 4, tandis que le dosage d'uPA/PAI-1 était en faveur de cette indication pour un peu moins d'une patiente sur 2. Les décisions thérapeutiques ont majoritairement pris en compte les résultats du test EPclin®, le plus souvent en faveur d'une chimiothérapie.

Nous avons analysé les survies sans récurrence (SSR) des patientes pour lesquelles il y avait une concordance entre l'estimation du risque de récurrence par uPA/PAI-1 et EPclin® que nous avons comparé avec les SSR des cas présentant une discordance entre les 2 tests. Aucune des 63 patientes de notre étude n'a présenté de récurrence, ni locale ni métastatique, et aucun cas de décès n'a été recensé. Dans notre étude, le suivi n'excède pas 55 mois, la moyenne de suivi étant de 32 mois [5-55 mois]. La comparaison des survies des patientes présentant des résultats discordants entre uPA/PAI-1 et EPclin® pourrait apporter de précieuses informations permettant d'évaluer la supériorité d'un de ces tests. Les effets indésirables de la chimiothérapie à court, moyen et long terme devront également être pris en compte puisqu'ils peuvent impacter la survie des patientes. Actuellement, aucune étude n'a apporté ces éléments qui permettraient le choix de juste traitement.

Les discordances entre le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPclin® peuvent être expliquées par plusieurs causes. Le dosage d'uPA/PAI-1 s'intéresse à une voie de signalisation qui régule la destruction de la matrice extra-cellulaire, la prolifération cellulaire,

l'apoptose et l'angiogenèse (6,7,11,12,14–17). EPclin[®] est un test génomique qui mesure l'expression de 8 gènes cibles en prenant en compte le statut T et N de la tumeur (1,3,5,10,14,22,24–26). Le test EPclin[®] associe des éléments cliniques pour établir un algorithme prédictif de récurrences ou de métastases, ce qui n'est pas le cas pour uPA/PAI-1 (10) ; ceci pourrait expliquer en partie l'existence de discordance dans les résultats.

Les tests uPA/PAI-1 et EPclin[®] présentent chacun des avantages et des inconvénients. Le dosage d'uPA/PAI-1 a été validé avec un niveau de preuve IA selon l'ASCO en 2007 (20) et par l'INCa en 2013 (6,10,16,19,35). Sa valeur pronostique de survie sans récurrence à 10 ans a été prouvée par les études ChemoN0 et NNBC3 (8,10,15,16,36,37). Le test EPclin[®] a été validé avec un niveau de preuve IB (35) et son utilisation a été recommandée par l'ASCO en 2016, au même titre qu'uPA/PAI-1 (38). Il permet le calcul de risque de récurrence et de métastases à 10 ans (4,14,22,27,39) et estime également le bénéfice de la chimiothérapie à 10 ans, c'est-à-dire la réduction absolue du risque de récurrence à 10 ans en cas de traitement par chimiothérapie adjuvante et hormonothérapie, comparé à une hormonothérapie seule (39).

Au regard de la validation clinique de ces outils, des considérations pratiques doivent être prises en compte afin de garantir une prise en charge dans un délai optimal. Dans notre centre, les dosages d'uPA/PAI-1 ont été demandés au moment de la chirurgie après validation par une RCP pré-thérapeutique, et les résultats ont été obtenus dans un délai moyen de 9 jours après la chirurgie. La réalisation des tests au sein même du laboratoire de l'hôpital a permis cette rapidité de réponse. Les tests EPclin[®] ont été demandés après l'obtention des résultats histologiques de la pièce opératoire et cette demande a été validée par une RCP post-opératoire. Le délai moyen entre la chirurgie et l'obtention du résultat du test EPclin[®] a été de 35 jours. L'obtention des résultats du test EPclin[®] nécessite donc un délai significativement plus long, information déjà rapportée dans la littérature (22). Ce délai est un paramètre important à prendre en compte puisqu'on connaît l'impact des délais de mise en route d'une

chimiothérapie sur le pronostic et le vécu psychologique. Par exemple, selon Yu *et al.*, le taux de survie à 5 ans passe de 80 % à 60 % lorsque le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante passe de 4 à 8 semaines (40). En France, selon les critères qualité de bonnes pratiques, le délai maximum pour débiter une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie est de 6 semaines (41). Il paraît donc nécessaire d'optimiser le parcours de soins afin de respecter ce délai.

D'un point de vue pratique, le dosage d'uPA/PAI-1 doit être fait sur pièce opératoire fraîche (8,10,15,19,36). Il ne peut donc pas être fait a posteriori. Le dosage d'uPA/PAI-1 doit également être fait à distance d'une biopsie : un délai de 2 semaines est nécessaire entre la biopsie et le geste chirurgical pour que le dosage soit valide (8). En effet, la réalisation d'une biopsie engendre une réaction stromale qui entraîne une élévation d'uPA et de PAI-1, pendant une durée de 10 jours environ. La nécessité de respecter ce délai pourrait alors également induire un retard à la prise en charge. Enfin, l'analyse nécessite une tumeur d'au moins 10 mm ou 50 mg pour pouvoir être réalisable (6,8,10,36), ce qui ne devrait cependant pas avoir de conséquence puisque le dosage d'uPA/PAI-1 n'est indiqué que pour les tumeurs \geq pT1c. Le test EPCLin[®] présente quant à lui l'avantage de pouvoir être fait à distance de la chirurgie, car l'analyse ne nécessite pas de pièce fraîche (26). Il peut donc être réalisé a posteriori. Par ailleurs, le test EPCLin[®] présente l'avantage de ne pas contenir de zone d'incertitude analytique, contrairement à d'autres tests, et est la seule signature génomique à utiliser des données cliniques dans son algorithme, puisqu'il prend en compte le statut T et le statut N de la tumeur.

Enfin, d'un point de vue économique, le dosage d'uPA/PAI-1 est un outil peu coûteux (90 € remboursés en France) (15,19,36), comparativement au test EPCLin[®] qui a un coût d'environ 1700 € (22).

Les limites de notre étude résident principalement dans la taille de l'effectif, qui paraît restreint quand on le met en regard du nombre global de patientes prises en charge pour un cancer du sein dans notre centre. Ceci s'explique par le fait que la réalisation des deux tests n'était pas envisageable sur un nombre trop important de patientes, d'une part par soucis de temps, puisque nous avons vu que la réalisation d'un test EPCLin[®] allonge significativement les délais de prise en charge, d'autre part par soucis de coût, et enfin par soucis de consentement, puisque la réalisation de chacun des tests nécessite de recueillir le consentement de la patiente. Ceci a donc engendré donc des biais de sélection et d'attrition. Par ailleurs, dans notre étude, la part des patientes avec une atteinte ganglionnaire peut paraître importante (47,6 % de la cohorte). Cependant, comme détaillé dans la figure 2, il s'agissait majoritairement d'atteintes ganglionnaires micrométastatiques (pour 6 patientes) ou bien d'atteintes oligo-ganglionnaires macrométastatiques (12 patientes avec un seul ganglion macrométastatique). Les patientes ayant 2 ou 3 ganglions métastatiques étaient moins nombreuses (respectivement 7 et 5 patientes) et présentaient par ailleurs des critères clinico-pathologiques de bon pronostic, justifiant ainsi la prescription des tests uPA/PAI-1 et EPCLin[®].

Conclusion

Le dosage d'uPA/PAI-1 et le test EPCLin[®] sont des outils participant à l'indication de chimiothérapie adjuvante dans la prise en charge des cancers du sein à risque intermédiaire de rechute. Leurs résultats quant au classement pronostique des tumeurs ne convergent cependant pas toujours, puisque dans 43,8 % des cas ces deux tests étaient discordants. Les décisions thérapeutiques ont majoritairement été prises selon le résultat du test EPCLin[®] qui a conduit à l'indication de chimiothérapie adjuvante pour environ 3 patientes sur 4, tandis que

le dosage d'uPA/PAI-1 était en faveur de cette indication pour un peu moins d'une patiente sur 2.

Les marqueurs tissulaires et les signatures génomiques doivent encore faire l'objet d'évaluations comparatives afin de mettre en évidence l'impact du choix thérapeutique des cas discordants sur la survie et sur les conséquences à long terme inhérentes à la chimiothérapie.

Déclaration des liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Bustamante Eduardo M, Popovici V, Imboden S, Aebi S, Ballabio N, Altermatt HJ, et al. Characterization of molecular scores and gene expression signatures in primary breast cancer, local recurrences and brain metastases. *BMC Cancer*. 2019;19:549.
2. Aktas B, Bankfalvi A, Heubner M, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Evaluation and correlation of risk recurrence in early breast cancer assessed by Oncotype DX®, clinicopathological markers and tumor cell dissemination in the blood and bone marrow. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(6):1049-54.
3. Noske A, Anders S-I, Ettl J, Hapfelmeier A, Steiger K, Specht K, et al. Risk stratification in luminal-type breast cancer: Comparison of Ki-67 with EndoPredict test results. *Breast Edinb Scotl*. 2020;49:101-7.
4. Sestak I, Martín M, Dubsy P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(2):377-86.
5. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(3):640-7.
6. Vénat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S, Saidi N, Monteil J, Mollard J, et al. Adjuvant Chemotherapy in Node-negative Breast Cancer: UPA/PAI-1 Determinations for 163 Cases. *Anticancer Res*. 2014;34(3):1213-7.
7. Kolben T, Augustin D, Armbrust R, Kolben TM, Degenhardt T, Burgmann M, et al. Impact of guideline-based use of uPA/PAI-1 on patient outcome in intermediate-risk early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):109-15.
8. Luporsi E, Bellocq J-P, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller A-G, et al. uPA/PAI-1, Oncotype DXTM, MammaPrint®. Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. 2015;102(9):719-29.
9. Reix N, Lodi M, Jankowski S, Molière S, Luporsi E, Leblanc S, et al. A novel machine

- learning-derived decision tree including uPA/PAI-1 for breast cancer care. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(6):901-10
10. Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, Grosse Lackmann K, Paepke S, Petry C, et al. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: Prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. *PLoS ONE* 2017;12(9): e0183917.
 11. Märkl B, Kazik M, Harbeck N, Jakubowicz E, Hoffmann R, Jung T, et al. Impact of uPA/PAI-1 and disseminated cytokeratin-positive cells in breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):692.
 12. Sereff SB, Daniels MW, Wittliff JL. Relationships of protein biomarkers of the urokinase plasminogen activator system with expression of their cognate genes in primary breast carcinomas. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(9):e22982.
 13. Chambon Y, Squalli N. Rapport d'évaluation technologique : Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. Haute Autorité de Santé. 2019;63.
 14. Jakubowicz E, Martin B, Hoffmann R, Kröncke T, Jung T, Steierl R, et al. EndoPredict versus uPA/PAI-1 in breast cancer: Comparison of markers and association with clinicopathological parameters. *Breast J.* 2019;25(3):450-4..
 15. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1825-35.
 16. Annecke K, Schmitt M, Euler U, Zerm M, Paepke D, Paepke S, et al. uPA AND PAI-1 In Breast Cancer: Review Of Their Clinical Utility And Current Validation In The Prospective NNBC-3 TRIAL. *Advances in Clinical Chemistry.* 2008;45:31-45.
 17. Saadoun H, Lamy P-J, Thezenas S, Pouderoux S, Bibeau F, Montels F, et al. Prognostic impact of the inclusion of uPA/PAI-1 tumor levels in the current adjuvant treatment decision-making for early breast cancer. *Future Oncol.* 2014;10(2):195-209.
 18. Lamy P-J, Romieu G, Jacot W. uPA/PAI-1 : un outil d'individualisation de la prise en charge des cancers du sein. *Biologie, implications cliniques et méthodes de dosage. Bull Cancer (Paris).* 2010;97(3):341-8.
 19. Viala M, Alexandre M, Thezenas S, Lamy P-J, Maran-Gonzalez A, Gutowski M, et al. Prognostic impact of the inclusion of uPA/PAI-1 for adjuvant treatment decision-making in ER+/Her2- pN0 early breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):611-21.
 20. 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(33):5287-312.
 21. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, et al. The Urokinase System of Plasminogen Activation and Prognosis in 2780 Breast Cancer Patients. *Cancer Res.* 2000;60(3):636-43.
 22. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(30):1-328.
 23. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1405-10.
 24. Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, Arnaud A, Levy C, Leheurteur M, Uwer L, et al. Decision of adjuvant chemotherapy in intermediate risk luminal breast cancer patients: A

- prospective multicenter trial assessing the clinical and psychological impact of EndoPredict® (EpClin) use (UCBG 2–14). *The Breast*. 2020;49:132-40.
25. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2– breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res BCR*. 2014;16(2):R38.
 26. Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer K-J, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, et al. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions. *PLoS ONE*. 2013;8(6): e68252.
 27. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2– breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109(12):2959-64.
 28. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9):djw050
 29. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(11): djw149
 30. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):545-53.
 31. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S, Schnabel CA, Baehner FL, et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(2):126-35.
 32. Varga Z, Sinn P, Fritzsche F, von Hochstetter A, Noske A, Schraml P, et al. Comparison of EndoPredict and Oncotype DX test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. *PloS One*. 2013;8(3):e58483.
 33. Peláez-García A, Yébenes L, Berjón A, Angulo A, Zamora P, Sánchez-Méndez JI, et al. Comparison of risk classification between EndoPredict and MammaPrint in ER-positive/HER2-negative primary invasive breast cancer. *PloS One*. 2017;12(9):e0183452.
 34. Bösl A, Spitzmüller A, Jasarevic Z, Rauch S, Jäger S, Offner F. MammaPrint versus EndoPredict: Poor correlation in disease recurrence risk classification of hormone receptor positive breast cancer. *PloS One*. 2017;12(8):e0183458.
 35. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017;75:284-98.
 36. Jacobs VR, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Höss C, Steinkohl O, et al. Prospective multi-center study for quantification of chemotherapies and CTX-related direct medication costs avoided by use of biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer. *The Breast*. 2013;22(4):436-43.
 37. Alexandre M, Maran-Gonzalez A, Viala M, Firmin N, D'Hondt V, Gutowski M, et al. Decision of Adjuvant Systemic Treatment in HR+ HER2- Early Invasive Breast Cancer: Which Biomarkers Could Help? *Cancer Manag Res*. 2019;11:10353-73.
 38. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1134-50.
 39. Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Deneken-Hernandez Z, Maffuz-Aziz A, Muñoz-Lozano JF, Barragan-Carrillo R, et al. Change in therapeutic management after the

EndoPredict assay in a prospective decision impact study of Mexican premenopausal breast cancer patients. PLoS ONE. 2020;15(3): e0228884.

40. Yu K-D, Fan L, Qiu L-X, Ling H, Jiang Y-Z, Shao Z-M. Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent. Oncotarget. 2016;8(28):46549-56.

41. Institut National Du Cancer. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein> (consulté le 6 mai 2021)

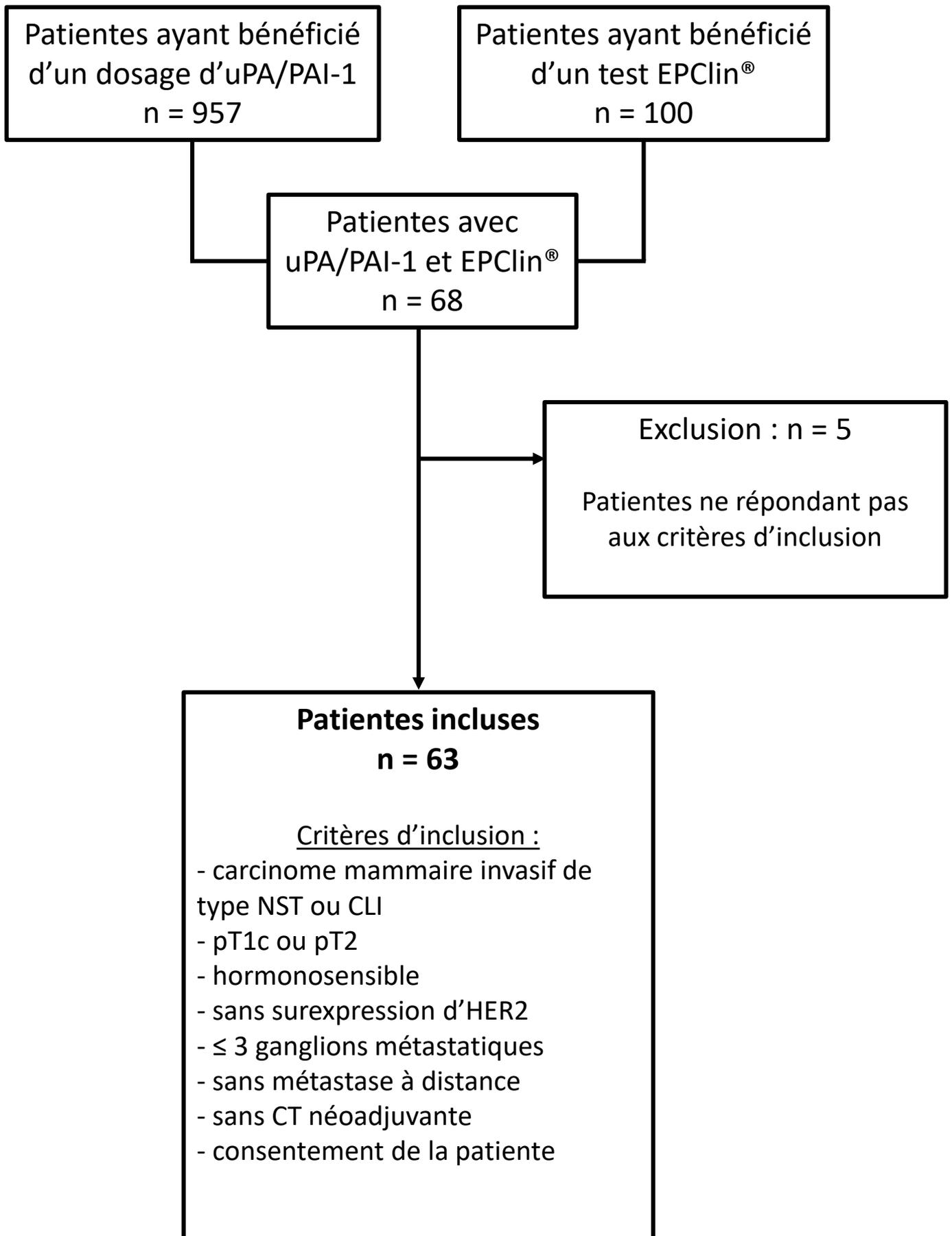


Figure 1 – Flow chart de l'étude menée entre août 2016 et octobre 2020

uPA = urokinase plasminogen activator, PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, NST = type non spécifique, CLI = carcinome lobulaire infiltrant, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, CT = chimiothérapie

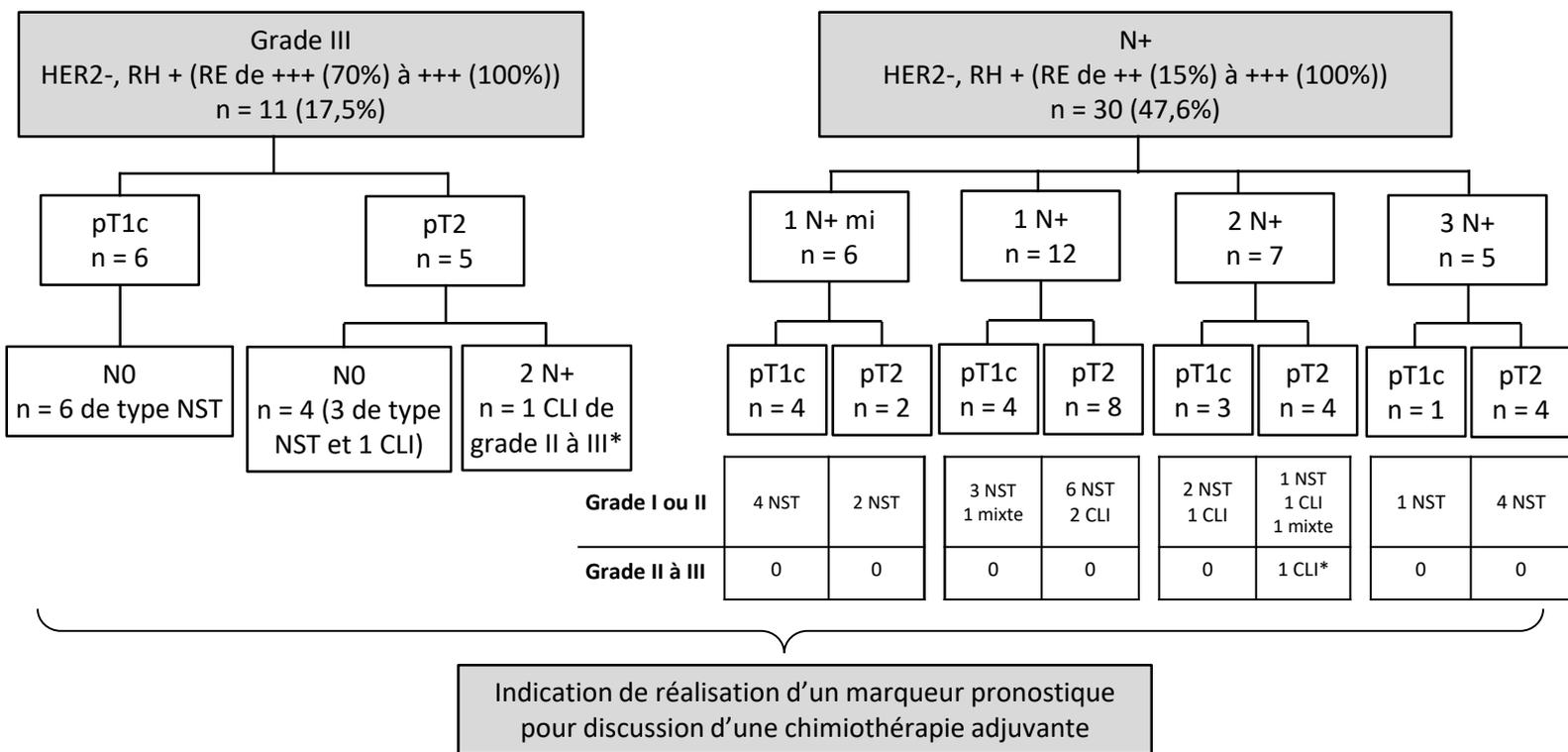


Figure 2 – Détail des caractéristiques des tumeurs de grade III et N+ de la cohorte

x N+ = nombre de ganglions métastatiques, mi = micrométastases (≤ 2 mm), HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, RH = récepteurs hormonaux, RE = récepteurs aux œstrogènes, NST = type non spécifique, CLI = carcinome lobulaire infiltrant, Mixte = NST et CLI

* : il s'agit de la même patiente : tumeur trifocale dont la composante principale de 37mm était de grade II et les deux autres composantes de 8 mm et 5 mm étaient de grade III.

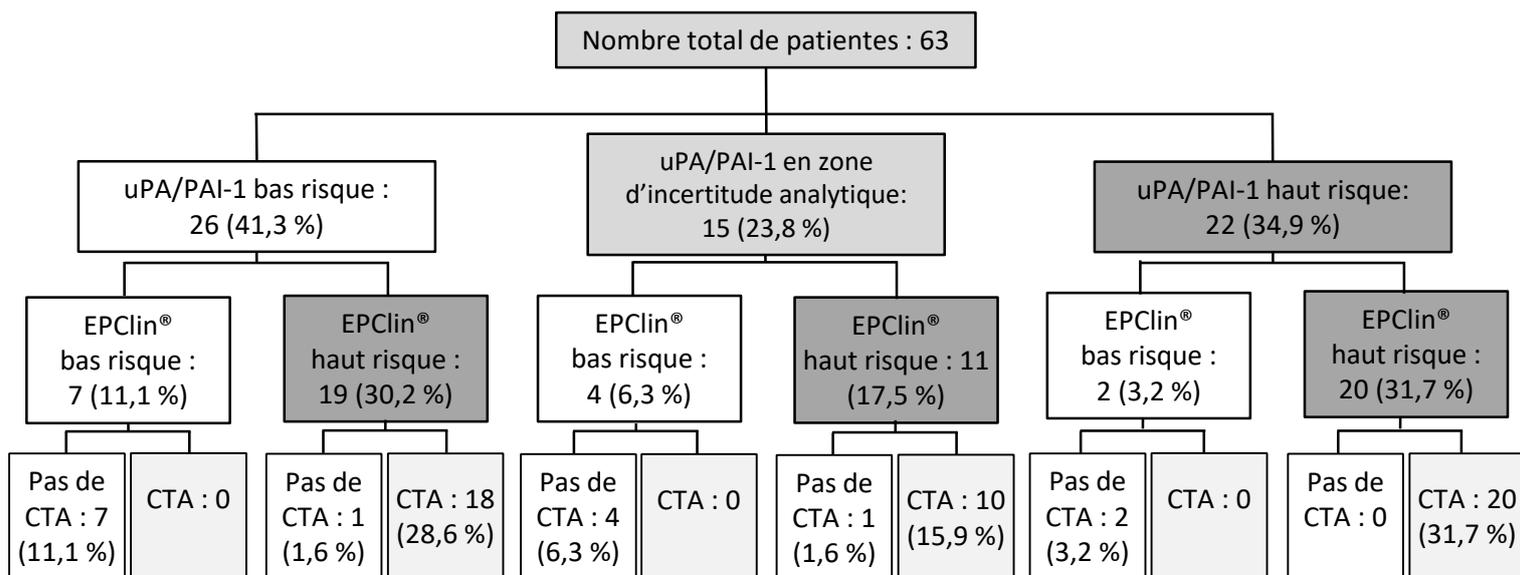


Figure 3 – Décisions thérapeutiques selon uPA/PAI-1 et EPclin®

L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

Les résultats sont exprimés en nombre de patientes, et entre parenthèses en pourcentage du nombre total de patientes.

uPA = urokinase plasminogen activator, PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, CTA = chimiothérapie adjuvante

Tableau 1 - Caractéristiques des patientes et des tumeurs

	Total	EPClin®		uPA / PAI-1		
		Bas risque	Haut risque	Bas risque	Zone d'incertitude analytique	Haut risque
Nombre de patientes n (%)	63	13 (20,6)	50 (79,4)	26 (41,3)	15 (23,8)	22 (34,9)
Age moyen au diagnostic (ans)	55	54	55	56	48	57
Taille tumorale						
pT1c	23 (36,5)	9	14	12	6	5
pT2	40 (63,5)	4	36	14	9	17
Nombre de ganglions métastatiques						
N = 0	32 (50,8)	10	22	13	9	10
N = 1mi	6 (9,5)	0	6	1	1	4
N = 1	12 (19,1)	1	11	4	3	5
N = 2	7 (11,1)	0	7	5	1	1
N = 3	5 (7,9)	2	3	3	1	1
Nx	1 (1,6)	0	1	0	0	1
Grade selon Scarff Bloom et Richardson						
G1	7 (11,1)	1	6	3	2	2
G2	45 (71,4)	9	36	17	11	17
G3	11 (17,5)	3	8	6	2	3
Récepteurs aux œstrogènes *						
Positifs	63 (100)	13	50	26	15	22
Négatifs	0	0	0	0	0	0
Récepteurs à la progestérone *						
Positifs	61 (96,8)	13	48	24	15	22
Négatifs	2 (3,2)	0	2	2	0	0
Ki67 (sur pièce opératoire)						
≥ 30%	6 (9,5)	1	5	3	1	2
15-30%	24 (38,1)	3	21	11	5	8
≤ 15%	33 (52,4)	9	24	12	9	12
Type histologique						
NST	53 (84,1)	13	40	23	13	17
Lobulaire infiltrant	7 (11,1)	0	7	3	0	4
Mixte canalaire et lobulaire	3 (4,8)	0	3	0	2	1
Emboles lymphovasculaires						
Présents	25 (39,7)	3	22	9	7	9
Absents	38 (60,3)	10	28	17	8	13

* sont considérés comme positifs des récepteurs hormonaux ≥ 1 croix, dans ≥ 10% des cellules

uPA = urokinase plasminogen activator, PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, NST = type non spécifique, mi = micrométastase (≤ 2mm)

Tableau 2 - Cas discordants : Caractéristiques des patientes et des tumeurs

	Total des cas discordants	uPA / PAI-1 bas risque et EPClin® haut risque	uPA / PAI-1 haut risque et EPClin® bas risque
Nombre de patientes n (%)	21	19 (90,5)	2 (9,5)
Age moyen au diagnostic (ans)	55	55	52
Taille tumorale			
pT1c	9 (42,9)	7 (36,8)	2 (100)
pT2	12 (57,1)	12 (63,2)	0
Nombre de ganglions métastatiques			
N = 0	8 (38,1)	7 (36,8)	1 (50,0)
N = 1mi	1 (4,8)	1 (5,3)	0
N = 1	4 (19,0)	4 (21,1)	0
N = 2	5 (23,8)	5 (26,3)	0
N = 3	3 (14,3)	2 (10,5)	1 (50,0)
Nx	0	0	0
Grade selon Scarff Bloom et Richardson			
G1	4 (19,0)	3 (15,8)	1 (50,0)
G2	14 (66,7)	13 (68,4)	1 (50,0)
G3	3 (14,3)	3 (15,8)	0
Récepteurs aux œstrogènes *			
Positifs	21 (100)	19 (100)	2 (100)
Négatifs	0	0	0
Récepteurs à la progestérone *			
Positifs	19 (90,5)	17 (89,5)	2 (100)
Négatifs	2 (9,5)	2 (10,5)	0
Ki67 (sur pièce opératoire)			
≥ 30%	2 (9,5)	2 (10,5)	0
15-30%	9 (42,9)	9 (47,4)	0
≤ 15%	10 (47,6)	8 (42,1)	2 (100)
Type histologique			
NST	18 (85,7)	16 (84,2)	2 (100)
Lobulaire infiltrant	3 (14,3)	3 (15,8)	0
Mixte canalaire et lobulaire	0	0	0
Emboles lymphovasculaires			
Présents	8 (38,1)	8 (42,1)	0
Absents	13 (61,9)	11 (57,9)	2 (100)

* sont considérés comme positifs des récepteurs hormonaux ≥ 1 croix, dans ≥ 10% des cellules

uPA = urokinase plasminogen activator, PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, NST = type non spécifique, mi = micrométastase (≤ 2mm)