

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1641

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alexandra CABRERA

Le 5 octobre 2022

SEMARA

**Analyse descriptive du récepteur aux androgènes et impact pronostique :
à propos d'une cohorte rétrospective uni centrique d'hommes pris en charge
pour un cancer du sein non métastatique.**

Directeur de thèse : Dr Ariane WEYL

JURY

Madame le Professeur VAYSSE Charlotte	Présidente
Madame le Professeur DALENC Florence	Assesseur
Madame le Docteur WEYL Ariane	Assesseur
Madame le Docteur DUPREZ PAUMIER Raphaëlle	Assesseur
Madame le Professeur CHANTALAT Elodie	Suppléant
Monsieur le Docteur TANGUY LE GAC Yann	Membre invité



FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE Francois
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RALHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAT Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYASSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHE Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEODON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHACHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leïla
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe		Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Professeur Associé de Médecine Générale M. ABITTEBOUL Yves Mme BOURGEOIS Odile M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. PIPONNIER David M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène Mme MALAVALD Sandra
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie	
P.U. Médecine générale M. MESTHÉ Pierre Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

Serment d'Hippocrate

«Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»

REMERCIEMENTS

À la Présidente du jury,

Madame le Professeur Charlotte VAYSSE
Professeur des Universités
Chirurgie Générale et Gynécologique

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.
Je te remercie pour tout l'enseignement que tu m'as apporté
notamment en sénologie. Merci pour tes connaissances, ton énergie et
ta gentillesse.

Sois assurée de l'admiration et du respect que je te porte.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Florence DALENC
Professeur des Universités
Praticien à l'IUCT

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de juger ce travail. Votre expertise dans le cancer du sein est un atout majeur dans la discussion de ces résultats.

Soyez assurée de mon plus grand respect.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur DUPREZ PAUMIER Raphaëlle

Praticien Hospitaliser

Service d'anatomopathologie de l'IUCT

Merci de ton travail remarquable pour l'analyse des lames. Je te suis très reconnaissante du temps pris, de tes explications, et de ton énergie. C'était un vrai plaisir de découvrir l'analyse au microscope à tes cotés.

Sois assurée de mon respect et de ma gratitude.

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Ariane WEYL
Chef de clinique
Chirurgie Générale et Gynécologique

Merci de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse. Je suis honorée d'être la première thèse que tu encadres. Tu m'as vue grandir en tant qu'interne, de toute petite à l'Oncopole à ce semestre en fin d'internat à Rangueil.

Ton énergie, ta rigueur, ta bienveillance et ton humour sont un vrai modèle. C'est un vrai plaisir de travailler à tes côtés.

Merci de tout ton accompagnement et de ton soutien pendant ce travail de thèse, même si à un moment il faut arrêter les analyses...

Je te dois des litres de café et de San Pellegrino.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Elodie CHANTALAT

Professeur des Universités

Chirurgie Générale et Gynécologique

Je te remercie de siéger à mon jury de thèse. Merci pour ton apprentissage et ton enseignement chirurgical. Je serai toujours admirative de ta patience et de ta sensibilité envers les patientes.

Merci de ton accompagnement et de tes encouragements.

Aux membres du jury,

Mr le Dr TANGUY LE GAC Yann

Praticien hospitalier

**Service de Chirurgie gynécologique de Récamier à Paule de
Viguié**

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

C'est un honneur et un véritable plaisir de pouvoir travailler à tes côtés. Comme beaucoup d'internes que tu as vu passer je pense que je ne pourrai jamais assez te remercier de ta bienveillance, de ta rigueur, et de la patience dont tu as fait preuve envers moi (désolée pour ces points coelio les plus longs du monde...).

Ton humour à toute épreuve est un plaisir au quotidien et même si tu penses toujours que je suis en lendemain de soirée avec ma voix grave je te jure que j'appliquerai au mieux lors des prochaines années l'enseignement que tu m'as transmis avec sérieux.

Sois assuré de mon plus grand respect, grand papa Yann.

Merci à l'équipe de statisticiens de l'IUCT à Bastien Cabarrou, à Léonor Chaltiel et Thomas Filleron pour votre aide précieuse.

A mes maîtres et aux équipes soignantes,

A l'équipe de Paule de Viguié :

A Christophe pour ton calme à toute épreuve et ton analyse fine des rythmes.

A Paul, pour tout ce que tu fais pour notre formation, à ta gentillesse, à ton écoute et à ton jeu de spatules.

A Micka, pour ta bonté, n'oublie pas de prendre du temps pour toi.

A Agnès (c'est chic !) pour ton enseignement à l'échographie et à tout le chocolat que tu nous as fait manger.

A Louise et Hélène P pour votre douceur.

A Laure pour ton énergie, à Béatrice pour ton savoir et tes protocoles, à Virginie, à Marlène et au showman Joseph.

A Pierre j'attends tes recommandations pour cette année en Aveyron.

Aux sages femmes de m'accompagner pendant ses longues nuits en salle de naissance.

A l'équipe de gynécologie de Rangueil :

A Mr Rimailho pour votre enseignement

A Marco (Maaaaarrrrrrccccc !!) le roi de la séno et de la blague douteuse

A Charlotte Chocho la reine de la statique

A Stéphanie la reine de la robotique

Aux infirmières et aides-soignantes du service

Au service de PMA :

À Mme Lesourd pour sa classe inébranlable

À Anna, Alice, Florence, Laura, Melissa, merci de votre accueil et de votre aide

À Eli, Gabriella et Gauthier les amis des paillettes et de l'éprouvette

A l'équipe de Joseph Ducuing :

Merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne et à Nina pour m'avoir permis de trouver les ovaires.

Au service de l'IUCT :

Merci à tous pour ce semestre de 7 mois en pleine crise du Covid.

À mes co-internes, Kélig, Manon, Anne So, Sophie, Laurie.

A Marie Vlogi, A Hugo (je me rappellerai toujours de cette hymne du PSG à 8h00 au bloc),

A mes chefs de cliniques :

À Yvonne, Yvon, Tata, merci de m'avoir prise sous ton aile lors de notre semestre en grossesses pathologiques. À tous ces debriefs en allant aux peupliers, à ces semaines à 2 à gérer les GP et les SDC. Merci de ton enseignement en tant que chef à Récamier et à l'écho. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite vers de nouveaux horizons. Profite de ta nouvelle vie avec ta jolie famille.

À Lucyle, mon dieu mais quelle rencontre en ce 8^e semestre. Mon double avec un masque et un calot de bloc. Merci pour ta gentillesse et tes encouragements tout ce semestre. Je pense qu'il ne faut pas nous laisser toutes les 2 seules sans surveillance sinon ça va partir en sucette (sacrée boulectomie de 45 min). Je suis impressionnée de ta rigueur de ton calme et de ta bienveillance à toute épreuve (« n'écoute pas les cris autour de toi Alex »). À toutes ces pauses café et San Pellegrino, n'oublie jamais « Il y en a qui sont morts comme ça ».

À Aurianne, une leçon que tu m'as enseignée est de toujours vérifier ses sabots avant de se balader dans toute la maternité (merci la crotte du soudan), merci de ta formation de ta confiance et de ta gentillesse.

À Aurélie, finalement c'est grâce à toi que je suis ici, à Blandine le petit clown, à Oriane, la pétillante, à Emmeline la bienveillante, à Clothilde, à Léa (Baarreau à imaginer avec l'accent), à Camille Poupou, à Fanny, à Macha et à Rémi merci pour votre enseignement et votre gentillesse.

A mes co-internes :

Aux gynécologues :

À Arnaud, Arnold, mon devezeaud, il me faudrait une page pour te remercier et raconter tous ces stages ensemble. Un sacré binôme qui se suit depuis le deuxième semestre. Certains en ont peut-être marre de nous voir toujours ensemble, moi non. Tu es une des plus belles rencontres de cet internat. Merci de toujours m'épauler, de ton aide et de ta réassurance au quotidien. Tu es quelqu'un de formidable, humble, compétent, drôle et gentil ne l'oublie jamais. (Je pense que Romance te le rappellera dans les coups de mou). Je suis ravie de travailler à tes côtés et j'espère encore le pouvoir. Charlotte est magnifique profite !!

A Carlito, le premier de la promo que j'ai rencontré. Et quelle rencontre ! Je pense ne jamais avoir rencontré quelqu'un avec un si grand cœur. Merci pour tous ces moments passés ensemble, à ces soirées, ces cours de DES, ces festivals, et à tous les moments à venir, t'es le frère mexicain que je n'ai jamais eu.

À Maurice, et à tous tes « j'avoue », une belle amitié s'est formée en ces quelques années d'internat. A nos débuts aux GP à ne rien comprendre de ce qui se passait à pdv, puis à notre semestre à Récamier. Merci à tous ses cookies que tu m'as fait manger depuis 8 semestres, à ses debriefs post gardes, et à nos grandes sessions travail dans les landes...

À Tiffany, à ces debriefs dans les escaliers en chir digestive quand on essayait de survivre, j'espère que tu t'épanouies dans les landes.

À Cassandra, Marie et Eva, qui ont cru me faire basculer du côté sombre de la FIV. Merci pour votre aide pendant ce semestre, pour ses rigolades et pour ses défilés de mode quotidiens. Hâte de vous retrouver les blondinettes à Rodez pour une colocation endiablée (Marie on te mettra un clic-clac).

À Anaïs et à Mathilda, les premiers DJ de PDV, ravie de vous avoir accompagnées pour vos premiers FFC, vous êtes des boss. Mathilda n'hésite pas à refaire coucou entre 2 plongeurs avec les baleines.

À Toto et à ses playlists d'adolescente pendant ses 6 mois à Récamier et à Maeva pour ton humour et tes pas de danse à toute épreuve.

À Ninon et à Mathilde D pour votre gentillesse.

À Marine Stouv n'hésite pas à revenir à Toulouse au lieu de bronzer sous les cocotiers avec OP.

À Mathilde T et ton caractère sans filtre un plaisir ces 6 mois à l'échographie, à Amous le petit hounous, à Maria, à Pépé, à Lucille, à Sophie et son pikachu.

Merci aux internes de GM, à Léa (Emma ?), à Diane (Claire ?) pour ces mois à l'échographie à faire du drop comme jamais, à Shaada et Tania merci d'avoir supporté mes crises pendant la préparation de cette thèse, à Hiriata, à Charlotte.

Aux chir dig :

Qui ont su m'accueillir et bien me martyriser.

À Antho sous tes hurlements merci pour ta gentillesse arrête juste de frapper les gens, à Julien à nos heures dans ce bureau de CCR à écouter Jérusalem, à Elisa la petite t*****, à Paul mon doudou pour les PAC, à Fahad, à Manon, A Hugues.

À mes amis de Ranguail :

À toute la team de Ranguail :

Merci pour cette année au sein de ce fabuleux endroit qu'est Ranguail. À tous ces moments passés ensemble en passant par les barbecues autour de la piscine, la soirée mousse, les festivals et les 7 to 1.

A Bayb : ma voisine de palier, merci pour ton originalité et à tous ces cours de yoga grâce à toi je sais faire le pont, À Céline la maman j'attends toujours ce fameux lapin bon courage avec Carlo, A Gwenn (toi qui a vu le beauf derrière ses airs de lyonnaise), à Paul, à Joris, à Jb, à Corentin merci de supporter Philou, à Romain merci d'avoir partagé ta prise, à LC et son indécision vestimentaire, à Noelly et Kévin, à Valentine, à Flora, à Gauthier, à Anthony le sudiste.

À la team des chasseuses : à Coralia et au rire le plus communicatif que j'ai jamais entendu à tes grands (TG), à Hélène la Barbosse à tous ses gouters ses sessions shoppings et ta franchise à toute épreuve (gare à vous), à Célia une lyonnaise rescapée et à toutes ses randos ensemble, à Charlotte et à toutes ses soirées karaokés, à Lucile la princesse de Nice, à Marion la marathonnienne, à Asmaa.

À mes colocataires de Toulouse :

À Marion L, merci pour ton énergie, tes cadeaux et de ton aide dans cette colocation. Merci de m'avoir attendue pendant nos sessions courses. T'es une fille géniale même si tu ne veux pas toujours te l'avouer, je te souhaite le meilleur pour la suite.

À Nico, Nicoletto, ravie de ton arrivée récente dans la coloc. T'es un mec super, Diane a de la chance d'avoir rencontré quelqu'un de si bienveillant, je vous souhaite beaucoup de bonheur.

À Philou, pour cette année ensemble avant que tu nous abandonnes pour ton mari (nul). À ces moments passés à l'internat, à la coloc devant « mariés aux premiers regards » avec nos super pyjamas.

A Manu, dire que la première fois que je t'ai vu à l'internat tu portais un peignoir playboy. Tous les jours je me dis « mais à quelle heure il va se lever aujourd'hui ? » tellement contente de ton arrivée dans la coloc même si nos rythmes nyctéméraux ne sont pas synchronisés. Un vrai bonheur au quotidien, à tous ces moments de debriefs sur la terrasse à tous ces moments où tu me m'envoies une vanne sans que je m'y attende. N'oublie pas un jour ranger ta chambre.

A Diane, Dianou et à A Valentchine la grande valoche. Mes petits chats quand on s'est vu la première fois au choix de stage je me suis dit « Elles, on va être amies ».

Diane, ton originalité, ton sens artistique, ta sensibilité font de toi une personne exceptionnelle. Val, même si certains peuvent être impressionnés devant toi, tu es la gentillesse incarnée, dotée d'un grand sens de l'humour et d'un sens de la mode certain (je n'ai pas eu peur de tes boots léopards la première fois que je les ai vus).

À nos soirées endiablées pendant cet internat (Chambord, DGTL, et j'en passe) au confinement ensemble avec Jean Pierre et son balai, à tous ces moments passés ensemble.

J'ai un petit pincement d'arrêter cette coloc, car en plus d'y avoir trouvé des amies j'y ai trouvé deux sœurs.

À mes copains de la fac : la célèbre XUXO team :

Depuis la semaine ski P2 une belle amitié s'est formée, dire que tout est parti d'une explosion de déodorant. À ces merveilleuses années d'externat où tout le monde s'est soutenu dans les bons et les mauvais moments. À nos soirées à l'Ameuso, à danser sur les années 80/Tragédie/Jean-Jacques et surtout à Céline. On arrive toujours à s'organiser des événements tous ensemble à Valloire, en Bretagne (Sacré Ventrigrisse), dans les landes.

À Léa, ma boubou qui m'a supportée 4 ans en coloc, comme quoi à Oullins on était bien.

À Nat et Marion pour m'avoir apporté une bouteille d'eau au fin fond de la jungle de Thaïlande.

À Soso, Jeep et à Théo d'être mes compatriotes Toulousains.

À tous ces moments passés ensemble et à ceux à venir (la saison des mariages est ouverte).

Xuxo un jour, Xuxo toujours.

À mes amies de Roanne :

À Elodie, Charlotte et Paule depuis le lycée un petit groupe qui perdure. Toujours plus de bêtises, de soirées et de rigolades. En passant par Marrakech pour nos 25 ans (on n'oubliera jamais ce SPA et cette douche hein Paule ?), prête pour de nouvelles aventures.

À Damien :

Je n'aurais jamais pensé garder un si joli souvenir de mon stage en chirurgie digestive... Ce n'était pas gagné entre les batailles d'eau dans le bureau, les marques de stylos indélébiles sur mes vêtements et ce que tu cachais dans mon sac à main (pauvre aire d'autoroute à Montpellier...) et pourtant nous voilà 2 ans plus tard en pleins travaux (surtout toi clairement) pour d'autres aventures. Merci de me supporter au quotidien, après c'est facile avec mon caractère souple (ok ok je te vois déjà lever les yeux au ciel), merci pour ton soutien surtout ces derniers mois avec cette thèse. À nos deux années ensemble et aux prochaines à venir...

À ma famille :

À ma sœur, Aurore, pépette, l'artiste de la famille. À tous nos moments passés ensemble des barbies, aux voyages, aux crépages de chignon. Ton grand cœur et ta générosité sont ta plus grande qualité, merci de m'accompagner au quotidien.

À mon frère, Guillaume, bidou, malgré tous tes entraînements de judo sur ma personne quelques neurones ont été sauvés. Des constructions de légo, par la PS2, à sauter dans les vagues à Moliets, merci pour ses années à me supporter, oui ce n'est pas toujours facile. Merci à Leslie et à mes neveux Hayden et Julian, d'avoir agrandi la famille des Cabrera pour toujours plus de bonheur.

À Maman ta douceur, ta gentillesse et ton calme qui nous ont accompagné tous les trois dans chacune de nos voix. Merci de m'avoir toujours soutenu et aidé pendant toutes ces années de médecine.

À Papa, Pierre Michel pour les intimes, merci de m'avoir inculqué les valeurs du travail, de la rigueur, et du sérieux.

Ma plus grande fierté est d'être votre fille.

À mes grands-parents pépé André (sacré milanaise), mémé Hélène qui m'a accompagnée mes premières années de médecine, à mémé Madeleine la douce, à pépé Bernard qui nous a supportés jusqu'au bel âge de 101 ans pour me voir arriver jusqu'en troisième année d'internat, j'espère que là-haut vous êtes fiers.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	22
1. INTRODUCTION	23
1.1. ÉPIDEMIOLOGIE	23
1.2. FACTEURS DE RISQUE.....	23
1.3. MODE DE REVELATION.....	25
1.4. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	25
1.4.1 Chirurgie :	25
1.4.2. Radiothérapie	26
1.4.3. Chimiothérapie.....	26
1.4.4. Hormonothérapie.....	27
1.5. ANATOMOPATHOLOGIE ET REPECTEURS HORMONAUX.....	27
1.5.1. Histologie	27
1.5.2. Récepteur aux androgènes.....	28
2. MATERIEL ET MÉTHODES.....	30
2.1. TYPE D'ETUDE.....	30
2.2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE ET CRITERES D'INCLUSIONS.....	30
2.3. RECUEIL DE DONNEES	30
2.4. CARACTERISTIQUE GENERALE DE LA POPULATION :	31
2.5. ANALYSE IMMUNOHISTOCHEMIE	32
2.6. ANALYSE STATISTIQUE	35
3. RÉSULTATS	36
3.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	36
3.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	40
3.4. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES	41
3.5. TRAITEMENT ADJUVANT	46
3.5.1. Chimiothérapie.....	46
3.5.2. Radiothérapie	46

3.5.3. Hormonothérapie.....	46
3.6. SUIVI A LONG TERME ET SURVIE	48
3.6.1 Survie globale :	48
3.6.2 Survie sans récurrence :	53
4. DISCUSSION	57
4.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	57
4.2. LE RECEPTEUR AUX ANDROGENES COMME FACTEUR PRONOSTIQUE DU CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE DE L'HOMME.	58
4.3. LE RA DANS LE CANCER DU SEIN EN RECIDIVE A DISTANCE DE L'HOMME	62
4.4. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME	64
4.5. EXPRESSION DU RA DANS LE CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME : INTERET THERAPEUTIQUE	65
5. CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	68

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population	37
Tableau 2 : Antécédents familiaux / Génétique	38
Tableau 3 : Données cliniques.....	39
Tableau 4 : Traitement chirurgical	40
Tableau 5 : Données histologiques.....	42
Tableau 6 : Analyse du récepteur aux androgènes	45
Tableau 7 : Traitements hors chirurgie.....	47
Tableau 8 : Récurrences / Dernières nouvelles	49
Tableau 9 : Survie Globale : Analyse univariée.....	52
Tableau 10 : Survie globale : Analyse univariée, données continues	52
Tableau 11 : Survie sans récurrence, analyse univariée.....	55
Tableau 12 : Survie sans récurrences, analyse univariée (données continues)	55
Tableau 13 : Revue de la littérature du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein chez l'homme	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ATCD : antécédents

CHU : Centre hospitalier universitaire

DIM : Département d'Information Médicale

FEC: Fluorouracile- Epirubicine- Cyclophosphamide

HER2: Human Epidermal Growth Factor- récepteur 2

HR : Hazard ratio

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IUCT : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

NST : Non specific type

OMS : Organisation mondiale de la santé

RA : Récepteur aux androgènes

RE : Récepteur aux œstrogènes

RP : Récepteur à la progestérone

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

TNM : Tumor- Nodes- Métastases

1. INTRODUCTION

1.1. Épidémiologie

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent en France après le cancer de la prostate. L'incidence est de 58 083 cas par an, pour une mortalité de 14 183 cas par an, tous sexes confondus (*Globocan 2020*).

Le cancer du sein chez l'homme est un cancer rare, il est estimé représenter environ 1 % des cancers du sein, et moins d'1 % des cancers chez l'homme en général (1)(2). Son incidence serait en augmentation contrairement à celle des femmes (1/100 000 en 1970, 1,2/100 000 début du XXIème siècle)(3).

Du fait de cette faible prévalence, les études et les recommandations des traitements sont souvent extrapolées des connaissances du cancer du sein chez la femme.

Pourtant le cancer du sein de l'homme se distingue de celui de la femme sur plusieurs aspects, que nous allons développer par la suite(4).

1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer du sein chez l'homme retrouvés dans la littérature sont (5) :

- L'âge : avec dans cette étude une médiane de diagnostic à 67 ans versus 61 ans chez la femme (3). Chez l'homme l'âge de découverte est donc de 5 à 10 ans plus tardif que la femme (5). Grâce notamment au dépistage du cancer du sein chez la femme celui-ci est diagnostiqué à des stades parfois infracliniques permettant une prise en charge précoce.

- Des facteurs génétiques : le cancer du sein chez l'homme serait dans environ 10 % des cas lié à un facteur génétique. La mutation des gènes BRCA2 et BRCA1 est retrouvée dans 80 % des cas de cancer du sein chez l'homme. Les patients mutés BRAC2 auraient une survenue plus précoce du cancer médiane 46,5 ans contre 66 ans (6). La mutation de BRCA2 peut également favoriser le cancer de la prostate, du colon, du pancréas et des cancers de la peau en dehors des mélanomes.

D'autres mutations génétiques sont connues pour donner un risque majoré de cancer du sein chez l'homme : mutation des gènes CHEK2 (une kinase impliquée dans la réparation de

l'ADN concernant BRCA1 et p53), et le syndrome de Cowden (mutation PTEN et PALB2 qui permet la stabilité de BRCA2) (8)(13)(9).

- Les antécédents familiaux de cancer du sein : en effet une histoire familiale de cancer du sein (féminin ou masculin), multiplie par 2 ou 3 le risque d'en développer un. Le risque augmente avec le nombre d'apparentés atteint (10).

- Des facteurs hormonaux, avec notamment un déséquilibre œstrogène /androgènes :

*soit par un hyperœstrogénisme (2) :

-> cirrhose hépatique,

-> obésité : par augmentation d'imprégnation des tissus en œstrogène.

Dans différentes études l'IMC est à la fois un facteur de risque mais également un facteur pronostique important (11).

-> utilisation d'œstrogène externe (population transgenre) (12)

*soit par un hypoandrogénisme :

->le syndrome de Klinefelter, dû à une anomalie du caryotype XXY, qui touche 1/1000 homme, responsable d'une dysgénésie testiculaire, d'une gynécomastie, et d'un taux faible de testostérone. L'âge de survenue du cancer est alors souvent plus jeune (13)(14)(10).

-> les anomalies testiculaires, (testicules ectopiques, l'orchite, la hernie inguinale congénitale et l'orchidectomie) (15).

-Une exposition aux radiations : le risque de survenue du cancer du sein est plus important 20 à 35 ans plus tard (16).

-Le cancer de la prostate : ainsi que son traitement par le caractère hormonodépendant de celui-ci et par l'hypoandrogénisme induit par ses thérapeutiques(17).

- La gynécomastie : reste un facteur controversé, seule elle n'est pas forcément associée à un risque plus élevé mais combinée à d'autres facteurs de risques elle peut aider une pathologie maligne à proliférer (traitement par œstrogènes de patients transsexuels, cancer de la prostate et traitement de celui-ci) (18)(19)(20).

- L'ethnie : on retrouve dans différentes études américaines une prévalence plus importante dans la population noire pour le cancer du sein masculin et féminin (21).

-Les expositions professionnelles (fabrique de parfum, de savon, entreprise automobiles)(5).

- Des facteurs hygiéno-diététiques : l'alcool, le manque d'activité physique, le tabac.

1.3. Mode de révélation

Il n'existe pas de dépistage du cancer du sein chez l'homme contrairement à la femme. De ce fait la plupart de ceux-ci sont révélés par des manifestations cliniques. Les plus fréquents modes de révélation sont une rétraction du mamelon, une tuméfaction palpable voire douloureuse, ou des écoulements mamelonnaires.

Ils sont donc souvent découverts à un stade plus avancé que chez la femme (stade T1/T2 le plus fréquemment). Pour autant la plupart sont diagnostiqués à des stades localisés (45%) le plus souvent sans atteinte ganglionnaire initiale (3)(22).

1.4. La prise en charge thérapeutique

Les référentiels actuels ne préconisent pas de prise en charge spécifique pour l'homme comparée à celle du cancer du sein chez la femme (*Référentiel ONCOMIP Sénologie 2022*). L'algorithme décisionnel vous est présenté dans la figure 1.

1.4.1 Chirurgie :

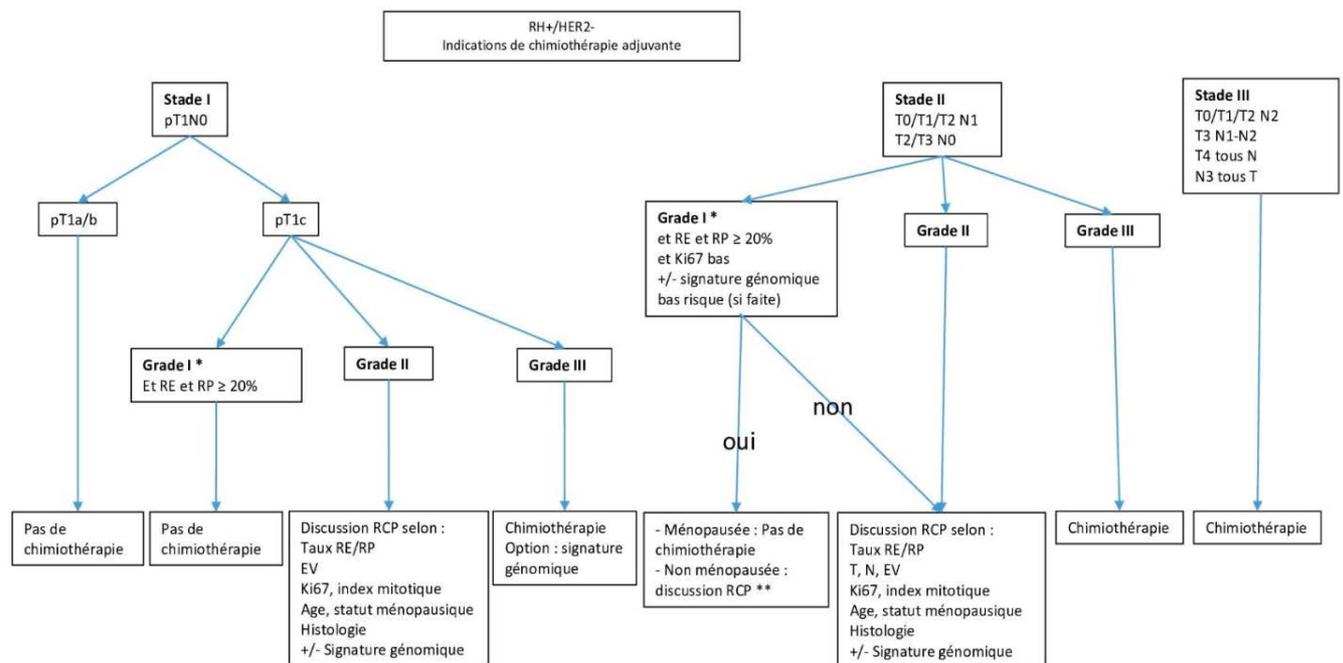
Le traitement du cancer du sein masculin non métastatique repose dans un premier temps sur la chirurgie, soit par traitement conservateur soit par mastectomie totale, associée à une expertise ganglionnaire (procédure du ganglion sentinelle ou curage axillaire) selon le stade initial et la taille de la tumeur)(23).

1.4.2. Radiothérapie

Elle est indiquée en cas de chirurgie conservatrice, une irradiation de la glande mammaire à une dose équivalente à 50Gy améliorant la survie de façon significative (23). Elle sera indiquée dans les suites d'une mastectomie s'il existe un envahissement ganglionnaire axillaire macro-métastatique (dès le stade pN1a), quel que soit le nombre de ganglions envahis (grade A) pour des tumeurs T3 ou T4, ou pour les tumeurs T2 avec au moins 2 critères péjoratifs (multi-centricité âge <40ans, Grade III, présence d'embolies vasculaires, phénotype triple négatif, HER2 +).

1.4.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être néoadjuvante ou adjuvante selon le contexte. Elle sera recommandée en fonction du stade, de l'atteinte ganglionnaire (pN2 ou pN3) et du grade histologique (cf figure 1).



* Ou carcinome lobulaire grade II et index mitotique 1

** cf paragraphe femme non ménopausée N1a

+ Toute situation particulière ne rentrant pas dans le cadre des algorithmes doit être discutée en RCP

Figure 1 : Algorithme référentiel ONCOMIP sénologie 2022.

1.4.4. Hormonothérapie

La majorité des cancers du sein chez l'homme sont hormono-dépendants, ainsi l'hormonothérapie augmente la survie sans récurrence (24).

Le Tamoxifène (anti-œstrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'œstrogène avec ses récepteurs) est le traitement recommandé en première intention chez l'homme. En effet celui-ci bloque l'action des œstrogènes dans le tissu mammaire, qui jouent un rôle majeur dans le cancer du sein y compris chez l'homme.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont considérés moins efficaces car ils n'agissent pas sur une boucle de rétrocontrôle au niveau testiculaire, et ils sont ainsi utilisés en seconde intention. Il a été montré une meilleure efficacité du tamoxifène vis-à-vis de la survie sans récurrence, mais la présence d'effets secondaires (troubles de l'humeur ou de libido) altère son observance (25).

1.5. Anatomopathologie et récepteurs hormonaux

1.5.1. Histologie

Le type histologique de cancer du sein le plus retrouvé à la fois chez l'homme et chez la femme est le carcinome canalaire infiltrant, dans 88,7 % des cas chez les hommes et 89% chez les femmes (26). Le deuxième type le plus représenté chez l'homme est le carcinome papillaire (27) alors qu'il s'agit du type lobulaire chez la femme (22).

Pour rappel il existe différents types de cancers en fonction de l'expression anatomopathologique :

*Luminal A : RE+ et/ou RP+, HER2 négatif et Ki67<14%

*Luminal B : RE+ et/ou RP+, HER2 négatif et Ki67≥14%

RE+ et/ou RP négatif, HER2 négatif et n'importe quel Ki67

RE+, n'importe quel RP, HER2 positif, n'importe quel Ki67

*HER2 surexprimé : RE- et RP- et HER2 positif

*Triple négatif : RE- et RP- et HER2 négatif

Il existe chez la femme une diversité plus large au niveau histologique et hormonale. Chez la femme, la majorité des cancers expriment les récepteurs hormonaux (70%) mais les cancers triple négatifs et HER2 sont plus surexprimés que chez l'homme (21).

Comparativement à celui de la femme, le cancer du sein chez l'homme est le plus souvent de type luminal A (21%) ou B (79%) respectivement. Ils surexpriment donc les récepteurs aux œstrogènes et progestérone. Les cancers triples négatifs sont très rares chez l'homme (28).

1.5.2. Récepteur aux androgènes

Le récepteur aux androgènes est un récepteur des hormones stéroïdes, faisant parti de la famille des récepteurs nucléaires. Il est ainsi structurellement similaire aux récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Il se compose de quatre domaines (domaine d'activation de la transcription, domaine de liaison à l'ADN, domaine charnière et domaine de fixation du ligand). Il doit se lier à un ligand (HSP-70 et HSP-90) pour permettre sa migration dans les noyaux cellulaires et ainsi par sa liaison à l'ADN permettre la transcription de gènes cibles. Le gène RA est présent sur le bras long du chromosome X (q11)(29)(30).

Les récepteurs aux androgènes (RA) sont présents dans des tissus androgénodépendants (testicules, prostate, mais aussi ovaires, seins, ...).

Leur expression est retrouvée dans plus de 75 % des cancers du sein masculin. La présence est liée aux récepteurs aux œstrogènes et inversement à celle de la progestérone (31).

Chez la femme la présence du récepteur aux androgènes dans les cellules tumorales du cancer du sein serait associée à une meilleure survie. En effet, dans une méta-analyse regroupant 19 études et portant sur 7693 femmes, l'expression du RA serait synonyme d'un meilleur pronostic (OR= 0.47 ; 95% CI = 0.39 to 0.58 ; $p < 0.001$), quelle que soit l'expression du récepteur aux œstrogènes (32). Chez la femme le RA n'est pas systématiquement testé. Il l'est en revanche souvent en cas de cancer dit « triple négatif », car il va permettre de donner des informations pronostiques. Les cancers triples négatifs expriment dans 50% des cas le RA(33). Il a été démontré une activation de la croissance par la stimulation du RA et une diminution de celle-ci par des antagonistes. Ainsi le pronostic est meilleur du fait de cette cible thérapeutique. A ce jour chez la femme les traitements anti-androgènes (par exemple l'Enzalutamide) montrent une voie intéressante dans les cancers métastatiques triples négatifs RA positif. (34).

Dans le cancer du sein chez l'homme, le RA n'est pas non plus testé en routine. Lorsqu'il est recherché, il est retrouvé positif dans la majorité des cas (35)(36). Dans la littérature, quelques études ont analysé le récepteur aux androgènes comme facteur pronostique, mais les résultats semblent discordantes (37)(38).

Le rôle et l'impact pronostique du récepteur aux androgènes n'est par conséquent pas bien connu chez l'homme. Il serait pourtant intéressant, du fait des différences hormonales présentes de l'homme, de mieux le caractériser pour pouvoir potentiellement proposer des thérapies spécifiques.

L'objectif de notre étude est d'étudier l'expression et l'impact pronostique du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein chez l'homme, à travers une étude descriptive d'une série d'hommes pris en charge pour un cancer du sein non métastatique.

2. MATERIEL ET MÉTHODES

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, portant sur des patients pris en charge pour un cancer du sein sur les sites du CHU de Toulouse, Institut Claudius Régaud et à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT-Oncopole), entre le 01/01/1996 et 31/12/2019.

2.2. Caractéristiques des patients de l'étude et critères d'inclusions

Les patients ont été sélectionnés à partir de listing issu du DIM (Département d'Information Médicale) du CHU de Toulouse et de l'Institut Claudius Régaud, avec les items « cancer du sein » et « homme ».

Les critères d'inclusion retenus étaient :

- Patient de sexe masculin
- Pris en charge pour un cancer du sein non métastatique, en primo-traitement ou en récurrence locale.
- Bloc anatomopathologique initial disponible (biopsie mammaire / pièce opératoire).

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients métastatiques au moment du diagnostic
- Pas de données concernant la survie (suivi de moins d'un an après la fin des traitements)
- Bloc anatomopathologique non disponible, ou disponible mais concernant des récurrences (biopsie de thorax, de plèvre, osseuse).

2.3. Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé grâce aux logiciels Dossier Patient Informatisé (DPI) de l'IUCT et le logiciel de gestion intra hospitalière ORBIS®.

En cas de date des dernières nouvelles supérieures à 1 an, un entretien téléphonique avec les patients, leurs proches ou leur médecin traitant a été réalisé.

Une notice d'information concernant cette étude ainsi qu'un formulaire de non opposition à l'utilisation des données de leur dossier ont été envoyés à chaque patient (cf annexe).

2.4. Caractéristique générale de la population :

Il a été décrit l'âge en années, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) en kg/m², les antécédents personnels et carcinologiques, les antécédents familiaux de cancer, la présence d'un tabagisme, le statut OMS, une prise de traitements, la recherche (et le résultat si disponible au moment des dernières nouvelles) d'une mutation génétique BRCA1 ou 2.

Du point de vue carcinologique, il a été détaillé :

- Le mode de révélation de la maladie
- La date du diagnostic (date de la preuve anatomopathologique).
- La latéralité. En cas d'atteinte bilatérale d'emblée, il a été décidé d'inclure le côté dont le grade histologique était plus élevé.
- Les examens complémentaires (mammographie, échographie, IRM), et la présence d'un bilan d'extension.
- L'atteinte ganglionnaire (clinique, radiologique ou anatomopathologique)
- La prise en charge thérapeutique (chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie adjuvante).
- Concernant l'hormonothérapie (tamoxifène ou anti-aromatase) nous avons relevé la durée du traitement, la tolérance ainsi que l'observance des traitements.
- Les complications (lymphocèle, troubles de la cicatrisation, infection, lymphœdème).

Du point de vue anatomopathologique nous avons décrit :

- Le type de cancer (canaire, lobulaire, autres),
- Le caractère infiltrant ou non,
- Le grade histologique, le Ki67,
- L'expression des récepteurs et leurs intensités : récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone, récepteur HER2.
- La présence d'embolies lympho-vasculaires
- L'atteinte ou non de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Enfin nous avons étudié la survie, en précisant les récurrences et leurs types (locorégional ou métastatique) et la mortalité des patients ainsi que leurs causes.

2.5. Analyse immunohistochimique

Les blocs de paraffine représentatifs des tumeurs (biopsies mammaires ou pièces opératoires, biopsies de métastases (osseuse, thoracique ou pleurale)) ont été désarchivés. Tous les prélèvements avaient été préalablement fixés au formol. Des lames blanches ont été réalisées. Nous avons utilisé l'anticorps anti-récepteur des androgènes (RA) monoclonal de lapin SP107 de Ventana®, avec le kit de détection OptiView.

Dans un premier temps, les lames d'immunohistochimie ont été analysées par deux lecteurs (R. Duprez-Paumier, experte en pathologie mammaire et A. Cabrera interne de gynécologie) au microscope optique double tête, avec la lame hématoxyline éosine correspondante pour chaque cas.

Le témoin interne correspondait pour les prélèvements mammaires aux glandes mammaires normales (ou aux kératinocytes du revêtement de surface pour les pièces opératoires en cas d'absence de glande mammaire normale sur la coupe).

Le deuxième paramètre analysé était de décrire l'intensité de ce marquage chez les lames positives. Le scoring comprenait (cf Figure 2) :

- 1 : l'intensité de marquage
- 2 : le pourcentage de noyaux marqués pour chaque intensité
- 3 : le caractère homogène ou hétérogène du marquage

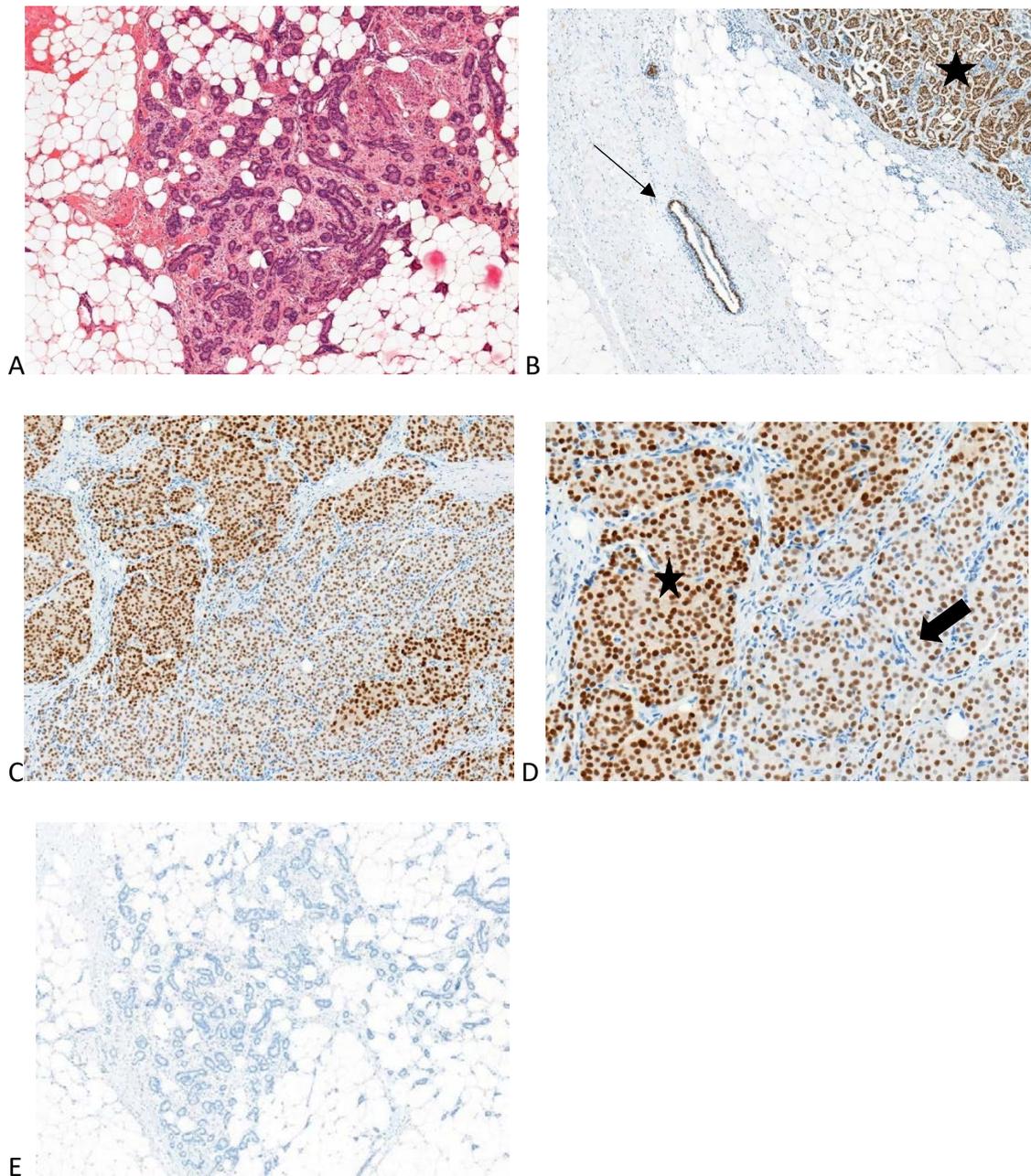


Figure 2 : Exemple de caractérisation qualitative et quantitative de l'expression du récepteur aux androgènes pour un cancer du sein

A : Carcinome infiltrant de type non spécifique en coloration standard hématoxyline éosine (x10)

B : Marquage nucléaire du carcinome infiltrant par l'anticorps anti-RA (étoile), glande mammaire normale adjacente servant de témoin interne positif (flèche) (x5)

C : Exemple d'une lame d'un patient avec 100% des cellules carcinomateuses de cette tumeur exprimant les RA (x5)

D : Exemple d'une lame avec une expression hétérogène du marquage, intensité forte +++(étoile) modérée ++ et faible+ (flèche)(x10).

E : Exemple d'une lame avec 0% des cellules carcinomateuses exprimant le RA (x5)

Plusieurs analyses du RA ont été réalisées pour tenter de le caractériser au mieux :

- Des analyses « quantitatives » :
 - Un premier seuil de positivité d'expression pour les RA était fixé à 10 % de marquage nucléaire, quelle que soit l'intensité du marquage. Ce seuil est le seuil habituellement choisi chez la femme, ainsi que pour les autres types de récepteurs (œstrogènes, progestérone).
 - Un deuxième seuil a été fixé à 45% de positivité d'expression, du fait du très faible nombre de tumeurs considérées comme RA négative avec le seuil de 10%.
- Des analyses « qualitatives » :
 - Nous avons défini des seuils selon le pourcentage d'expression faible ou fort des cellules pour définir des groupes : un seuil de 10% de cellules exprimant faiblement le RA, et un seuil de 60% de cellules exprimant fortement le RA.
 - Nous avons ensuite testé le récepteur aux androgènes en définissant le score de Allred (cf figure 3) : ce score prend en compte à la fois le pourcentage de cellules et l'intensité d'expression du RA. Ce score est coté de 0 à 8. Nous avons constitué 2 groupes : les tumeurs « RA faible » pour les scores de 0 à 6, et « RA fort » pour les scores de forte intensité à 7 ou 8.

Positive Cells, %	Proportion Score	Intensity	Intensity Score
0	0	None	0
<1	1	Weak	1
1-10	2	Intermediate	2
11-33	3	Strong	3
34-66	4		
>=67	5		

Figure 3 : Allred Score

- Puis une analyse a été faite en utilisant le H-score, qui prend en compte les différents niveaux d'intensité exprimés : 3 x pourcentage de noyaux fortement colorés + 2 x pourcentage de noyaux modérément colorés + pourcentage de noyaux faiblement colorés, ce qui donne un résultat entre 0 et 300.
- Enfin nous avons utilisé un seuil de positivité du RA si plus de 30% des cellules présentaient une intensité modérée ou/et élevée. Il s'agit d'une méthode tirée d'une publication précédente de Kidwai et al, que nous avons adapté en prenant un seuil de 30%, par rapport à la publication initiale qui plaçait le seuil à 10%. Nous l'appellerons la « méthode de Kidwai modifiée »(39).

2.6. Analyse statistique

Les caractéristiques de la population ont été décrites par les statistiques usuelles.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité.

La survie sans récurrence (SSR) est définie par le délai entre la date de chirurgie et la date de récurrence ou la date de décès toutes causes confondues. Les patients en vie et sans récurrence ont été censurés à la date de dernières nouvelles.

La survie globale (SG) est définie par le délai entre la date de chirurgie et la date de décès toutes causes confondues. Les patients en vie ont été censurés à la date de dernières nouvelles. Les taux de survie ont été estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox à risques proportionnels. Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Tous les tests utilisés sont bilatéraux avec un seuil de significativité à 5% et toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATA 16.

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques générales de la population

Sur la période d'inclusion définie, de 1996 à 2019, nous avons recensé 95 patients pris en charge pour un cancer du sein chez l'homme, sur les sites CHU Toulouse, Institut Claudius Régaud et IUCT-Oncopôle. Sept patients ont été exclus du fait d'absence d'informations dans les dossiers informatisés, 7 étaient présents deux fois dans le listing et 3 n'ont pas été inclus car ils étaient métastatiques d'emblée au moment du diagnostic.

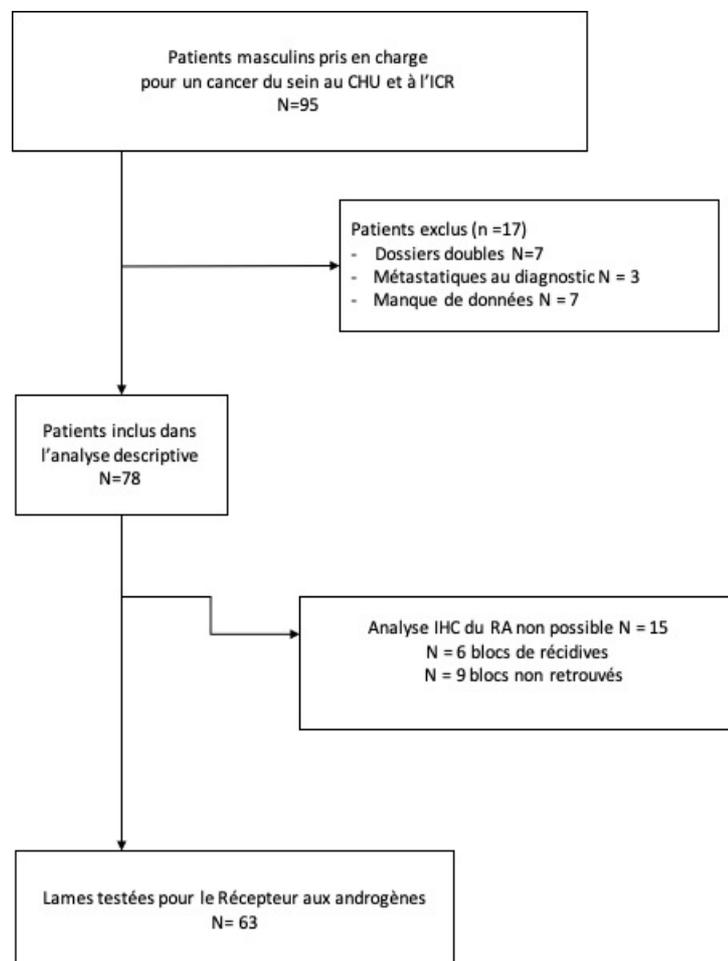


Figure 4 : Flow Chart

Sur les 78 patients inclus dans l'analyse descriptive, 63 possédaient des blocs d'anatomopathologie disponibles, dont les lames ont pu être récupérées.

Six blocs ont été exclus de l'analyse puisqu'il s'agissait de pièces anatomopathologiques concernant des récives. Malheureusement neuf blocs n'ont pas pu être retrouvés soit car l'analyse initiale a été réalisée en externe de nos centres, soit par perte du matériel ou une utilisation pour une autre étude. (Figure 4).

Les caractéristiques démographiques ont été résumées dans le tableau 1. L'âge médian au moment du diagnostic était de 67,5 ans, avec une majorité (56,4%) de patients qui avaient plus de 65 ans. L'IMC médian était à 26, avec 63,9% des patients qui avaient un IMC supérieur à 25. Nous retrouvions 17 patients soit 26,6% qui présentaient une gynécomastie.

D'un point de vue oncologique, 25 patients (32,5%) avaient comme antécédent un autre cancer, dont 11 un adénocarcinome de la prostate.

	Total (N = 78)
Age (Y) (n=78)	
Median	67.5
(Range)	(23.0;89.0)
Age (cl) (n=78)	
<65 ans	34 (43.6%)
>=65 ans	44 (56.4%)
Indice de Masse Corporelle (n=72)	
Median	26.0
(Range)	(16.0;54.0)
Missing	6
BMI (cl) (n=72)	
<25	26 (36.1%)
>=25	46 (63.9%)
Missing	6
Tabac (n=74)	
Non	58 (78.4%)
Oui	16 (21.6%)
Missing	4
ATCD personnel de cancer de la prostate (n=78)	
Non	67 (85,9%)
Oui	11 (14,1%)
Gynécomastie (n=64)	
Non	47 (73.4%)
Oui	17(26,6%)

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population

Il est retrouvé un antécédent familial de cancer du sein ou de l’ovaire chez 22 sujets (Tableau 2). Une exploration génétique a été réalisée chez 42 patients dont 5 confirmaient qu’ils étaient d’une mutation BRCA2. Il est important de souligner que les recherches génétiques sont longues et certaines explorations toujours en cours.

	Total (N = 78)
ATCD familiaux de cancer du sein ou ovaire (n=75)	
Non	53 (70.7%)
Oui	22 (29.3%)
Missing	3
Au 1er degré : Type de cancer (n=16)	
Cancer du sein	15 (93.8%)
Cancer de l'ovaire	1 (6.3%)
Recherche mutation BRCA (n=75)	
Non réalisée	33 (44.0%)
Réalisée	42 (56.0%)
Missing	3
Si oui, résultat BRCA (n=32)	
Négatif	27 (84,4%)
Positif (BRCA2)	5 (15,6%)
En cours	10

Tableau 2 : Antécédents familiaux / Génétique

3.2. Caractéristiques cliniques

Dans 71,8% des cas le cancer a été découvert par l'autopalpation par le patient lui-même. Quatre patients ont été diagnostiqués de façon fortuite au décours d'une chirurgie de gynécomastie.

Au moment du diagnostic, le cancer était dans presque tous les cas unilatéral. Nous avons noté un seul patient avec une atteinte bilatérale d'emblée.

Le cancer était majoritairement en position rétro-aréolaire (n=52, soit 66,7%).

Le plus fréquemment le cancer était de stade TNM clinique T1c (10 à 20 mm) ou T2 (21 à 50 mm) (27,6 %, 43,4% respectivement).

Il n'existait pas d'atteinte ganglionnaire clinique dans 68.4% des cas (Tableau 3).

	Total (N = 78)
Circonstance de découverte (n=78)	
Autopalpation	56 (71.8%)
Signe cutané	10 (12.8%)
Écoulement mamelonnaire	5 (6.4%)
Autre	7 (9.0%)
Côté (n=78)	
Droit	39 (50.0%)
Bilatéral	1 (1.3%)
Rétroaréolaire (n=78)	
Non	26 (33.3%)
Oui	52 (66.7%)
Forme inflammatoire (T4d) (n=74)	
Non	72 (97.3%)
Oui	2 (2.7%)
Missing	4
T clinique (cl) (n=75)	
T1-2	65 (86.7%)
T3-4	10 (13.3%)
Missing	3
Statut N clinique (n=76)	
N-	52 (68.4%)
N+	24 (31.6%)
Missing	2

Tableau 3 : Données cliniques

3.3. Traitement chirurgical

Sur la population étudiée, 76 patients ont été opérés par mastectomie totale (97,4%), dont 74 avec pamectomie.

Tous ont eu une expertise ganglionnaire, dont 55 patients (70,5%) sous la forme d'un curage axillaire (Tableau 4).

	Total (N = 78)
Chirurgie tumorale (n=78)	
Conservatrice	2 (2.6%)
Mastectomie	76 (97.4%)
Pamectomie (n=78)	
Non	4 (5.1%)
Oui	74 (94.9%)
Ganglion sentinelle (n=77)	
Non	39 (50.6%)
Oui	38 (49.4%)
Missing	1
Curage axillaire (n=78)	
Non	23 (29.5%)
Oui	55 (70.5%)
Si oui, contexte (n=52)	
D'emblée	38 (73.1%)
Echec GS	1 (1.9%)
GS positif	13 (25.0%)

Tableau 4 : Traitement chirurgical

3.4. Caractéristiques anatomopathologiques

Toutes les analyses retrouvaient un cancer infiltrant (100%), avec un contingent in situ associé dans 29 cas.

Le type histologique le plus représenté était le carcinome canalaire ou NST (n=69 soit 88,5%). Le sous-type lobulaire était retrouvé chez seulement 2 patients (2,6%), chez un patient on retrouvait un carcinome mixte (NST et papillaire) et chez deux patient un type mucineux.

La majorité des cancers était de grade 1 ou 2 (58,4%).

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée dans 59 % des cas lors de l'analyse anatomopathologique ganglionnaire. La plaque aréolo-mamelonnaire était atteinte chez 10 d'entre eux sur les 76 analysées.

Le Ki67 a été analysé chez 46 patients, retrouvant une expression supérieure à 14% chez 43 d'entre eux (93,5%).

Le HER2 était surexprimé chez 2 patients (2,6%). Nous n'avions que 2 patients présentant des cancers « triples négatifs ».

La présence d'emboles vasculaires a été objectivée chez 24 hommes soit 38,2%.

Sur 77 patients, 97,4% avaient des récepteurs hormonaux positifs, avec une médiane de 90% pour le récepteur aux œstrogènes, et de 80% pour la progestérone.

Ces résultats vous sont présentés dans le tableau 5.

	Total (N = 78)
Type histologique (n=78)	
Infiltrant	78 (100.0%)
Insitu seul	0(0%)
Ganglions (n=78)	
Négatif	32 (41.0%)
Positif	46 (59.0%)
Plaque aérolo-mamelonnaire (n=76)	
Atteinte	10 (13.2%)
Saine	66 (86.8%)
Si infiltrant, type (n=78)	
Canalaire ou NST	69 (88.5%)
Lobulaire	2 (2.6%)
Mixte	2 (2.6%)
Si infiltrant, grade (cl) (n=77)	
1-2	45 (58.4%)
3	32 (41,6%)
Emboles vasculaires (n=75)	
Non	51 (68.0%)
Oui	24 (32.0%)
Missing	3
In situ associé (n=76)	
Non	47 (61.8%)
Oui	29 (38.2%)
Missing	2
Ki67 (n=46)	
<14%	3 (6.5%)
>=14%	43 (93.5%)
Récepteurs hormonaux (n=77)	
Négatif	2 (2.6%)
Positif	75 (97.4%)
Si infiltrant, Récepteurs oestrogènes (%) (n=77)	
Median	90.0
(Range)	(0.0;100.0)
Si infiltrant, Récepteurs progestérones (%) (n=77)	
Median	80.0
(Range)	(0.0;100.0)
Missing	1

Tableau 5 : Données histologique

Sur les 78 patients inclus dans notre étude, le matériel anatomopathologique n'a pas été retrouvé dans les archives pour 9 patients. Six cas supplémentaires étaient des cas de récidives (matériel de biopsie thoracique, liquide pleural, biopsie osseuse), qu'il a été décidé d'exclure également de l'analyse pour le RA et de la survie, afin d'obtenir une description d'une population homogène.

Au total, 64 lames ont été analysées pour le pourcentage d'expression, car l'une d'entre elles avait été testée auparavant chez un patient qui présentait un antécédent de cancer de la prostate mais dont nous ne disposons pas des blocs d'anatomopathologie pour quantifier l'intensité d'expression.

Il a été analysé 63 blocs anatomopathologiques de biopsies mammaires ou de pièces opératoires pour le pourcentage d'intensité (nous ne disposons pas du bloc anatomopathologique du patient pour lequel le RA était décrit initialement, il n'a donc pas pu être pris en compte pour l'analyse qualitative).

Les différentes méthodes qui ont été réalisées pour l'analyse du RA vous sont présentées dans le tableau 6.

- Analyse quantitative (pourcentage d'expression) :

Si le seuil était fixé à 10% de cellules exprimant le RA, il était retrouvé un seul cas considéré comme RA négatif.

Si ce seuil était fixé à 45%, 4 lames étaient considérées négatives, soit 6,3% des cas.

- Analyse qualitative (intensité d'expression) : nous avons pour chaque relecture de lame comptabilisé le pourcentage de cellules exprimant faiblement le RA (+), moyennement (++) ou fortement (+++), sur le même modèle que l'analyse des autres récepteurs hormonaux :
 - **Intensité faible (+) :** la médiane était à 4% de cellules par lame exprimant faiblement le RA (range : 0 à 40%). On individualisait 37 cas (58,7% des cas) pour lesquels moins de 10% des cellules présentaient une intensité faible.
 - **Intensité moyenne (++) :** la médiane était de 10% de cellules par lame exprimant modérément le RA (range : 0 à 70%).

- **Intensité forte (+++)** : la médiane était de 75 % de cellules par lame exprimant fortement le RA (range : 0 à 100%). Nous avons identifié 44 cas qui présentaient plus de 60% de cellules exprimant fortement le RA.

- Le caractère hétérogène a été identifié chez 6 patients, soit 9,5% des cas. On qualifiait les lames d'hétérogène lorsqu'au sein d'une même lame avec un pourcentage d'expression majoritairement positif on pouvait visualiser différents niveaux d'intensité exprimés. Ces lames pouvaient donc avoir une partie de la tumeur avec une majorité de faible intensité et une autre d'intensité très forte.

- Les différents scores pour caractériser le RA en prenant en compte à la fois le pourcentage et l'intensité d'expression par les méthodes d'Allred et de la méthode modifiée type de Kidwai modifiée arrivent à des résultats similaires. En effet dans les 2 cas il est retrouvé les mêmes 5 patients considérés négatifs (7,9%).

- La cotation du H-score retrouve une médiane élevée à 260/300 (range : 30-300).

	Total (N = 78)
<u>Analyse quantitative :</u>	
Pourcentage d'expression (n=64)	
Median	95.0
(Range)	(0.0;100.0)
Pourcentage d'expression (cl) (n=64)	
<45%	4 (6.3%)
>=45%	60 (93.8%)
<u>Analyse qualitative</u>	
Pourcentage d'intensité faible (+) (n=63)	
Median	4.0
(Range)	(0.0;40.0)
Missing	15
% intensité faible (cl) (n=63)	
<10%	37 (58.7%)
>=10%	26 (41.3%)
Missing	15
Pourcentage d'intensité moyenne (++) (n=63)	
Median	10.0
(Range)	(0.0;70.0)
Pourcentage d'intensité fort (+++) (n=63)	
Median	75.0
(Range)	(0.0;100.0)
Missing	15
% intensité forte (cl) (n=63)	
<60%	19 (30.2%)
>=60%	44 (69.8%)
<u>SCORING</u>	
RA H-score (n=63)	
Median	260.0
(Range)	(30.0;300.0)
Missing	15
RA ALLRED (n=63)	
Median	8.0
(Range)	(4.0;8.0)
Missing	15
RA ALLRED (cl) (n=63)	
0-6	5 (7.9%)
7-8	58 (92.1%)
Missing	15
RA (Kidwai : 30%) (n=63)	
Négatif	5 (7.9%)
Positif	58 (92.1%)
Missing	15

Tableau 6 : Analyse du récepteur aux androgènes

3.5. Traitement adjuvant

Les traitements adjuvants vous sont résumés dans le tableau 7.

3.5.1. Chimiothérapie

Une chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez 3 patients (3,8%), et une chimiothérapie adjuvante pour 40 d'entre eux (51,9%).

La médiane était de 6 cycles de chimiothérapie sur une durée de 3,5 ans. Les chimiothérapies utilisées étaient principalement du FEC associé à du TAXOTERE.

L'Herceptin a été utilisé chez 3 patients soit 3,9%.

3.5.2. Radiothérapie

Une radiothérapie adjuvante a été effectuée chez 59 patients (76,6%).

3.5.3. Hormonothérapie

Une hormonothérapie a été prescrite chez 71 patients (92,2%), seulement 2 ont eu une hormonothérapie néo adjuvante (un par tamoxifène, un par anti-aromatase).

Dans 88,7% l'hormonothérapie prescrite était du tamoxifène (n =63). La moyenne de prise de traitement était de 5 ans. L'observance était en majorité déclarée bonne, 62 patients (91,2%) considéraient bien prendre le traitement.

Deux patients ont fait des accidents thromboemboliques sous tamoxifène, nécessitant un changement de classe pour des anti-aromatases.

	Total (N = 78)
Chimiothérapie néoadjuvante (n=78)	
Non	75 (96.2%)
Oui	3 (3.8%)
Chimiothérapie adjuvante (n=77)	
Non	37 (48.1%)
Oui	40 (51.9%)
Missing	1
Herceptin (n=77)	
Non	74 (96.1%)
Oui	3 (3.9%)
Radiothérapie (n=77)	
Non	18 (23.4%)
Oui	59 (76.6%)
Hormonothérapie néoadjuvante (n=78)	
Non	76 (97.4%)
Hormonothérapie adjuvante (n=77)	
Non	6 (7.8%)
Oui	71 (92.2%)

Tableau 7 : Traitements hors chirurgie

3.6. Suivi à long terme et survie

La médiane de suivi dans cette cohorte de 78 patients était de 87,2 mois (95%IC= [64,2 ; 120,2]).

3.6.1 Survie globale :

La survie globale (SG) était de 152,3 mois (95%CI= [119,7 ;191,4]), avec une survie à 5 ans de 85,1% (95%CI = [73.8 ;91.8]) et à 10 ans de 65.2% (95%CI = [48.5 ;77.7]) (cf figure 5).

Sur 78 patients, 28 ont présenté une récurrence (35,9%) : 8 récurrences locales, 18 récurrences à distance, principalement osseuse (n=14, 77, 8%) et pulmonaire (n=9, 52,9%).

Vingt-trois patients sont décédés, dont 11 décès liés au cancer, et 10 dus à d'autres causes (comorbidités, Covid) (tableau 8).

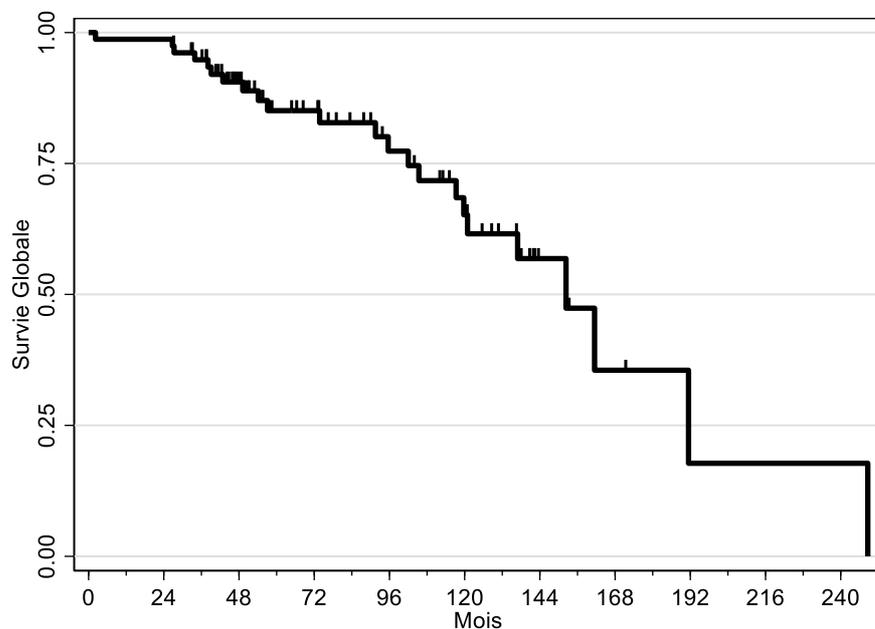


Figure 5 : Survie globale

	Total (N = 78)
Au moins une récurrence (n=78)	
Non	50 (64.1%)
Oui	28 (35.9%)
Récurrence locale (n=78)	
Non	70 (89.7%)
Oui	8 (10.3%)
Récurrence sein controlatéral (n=78)	
Non	74 (94.9%)
Oui	4 (5.1%)
Récurrence à distance (n=78)	
Non	60 (76.9%)
Oui	18 (23,1%)
Osseuse (n=18)	
Non	4 (22.2%)
Oui	14 (77.8%)
Foie (n=17)	
Non	11 (64.7%)
Oui	6 (35.3%)
Missing	1
Poumon (n=17)	
Non	8 (47.1%)
Oui	9 (52.9%)
État aux dernières nouvelles (n=78)	
Vivant	55 (70.5%)
Décédé	23 (29.5%)
Si vivant, statut de la maladie (n=54)	
Evolutivité	6 (11.1%)
Rémission	48 (88.9%)
Si décédé, cause (n=21)	
Lié au cancer	11 (52,4%)
Autre cause	10 (47.6%)
Missing	2

Tableau 8 : Récurrences / Dernières nouvelles

Les résultats de la recherche de facteurs pronostiques sur la survie globale vous sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

En analyse univariée, la survie globale était liée au stade T de façon significative (SG à 5 ans = 89,9% pour les T1/T2 et 50,0% les T3/T4, $p = 0,0036$), et au Ki67 ($p=0,001$). Il existait également une tendance à la significativité pour les embolies (SG à 5 ans : 88,1% vs 77,2%, $p=0,0524$).

En revanche il n'est pas retrouvé de lien significatif entre l'intensité de l'expression du RA et la survie globale ($p=0,3616$ pour le critère $< \text{ou} \geq 10\%$ de cellules exprimant le RA avec une intensité faible ; $p=0,9142$ pour le critère $< \text{ou} \geq 60\%$ de cellules exprimant le RA avec une intensité forte).

Les autres méthodes pour caractériser le RA selon l'intensité d'expression (H-score, Allred, Kidwai modifié) n'ont pas non plus permis un résultat significatif d'un point de vue statistique du fait du faible effectif des groupes.

Une moins bonne survie semblait être associée au caractère hétérogène de l'intensité du RA (SG à 5 ans : 86,9 % vs 66,7%) mais du fait du faible effectif du groupe « hétérogène » la comparaison statistique n'a pu être effectuée.

	Evt / N	S(t=60) [95%CI]	HR [95%CI]
Age (cl) :			p = 0.3722
<65 ans	11 / 34	83.1% [63.9;92.7]	1.00
>=65 ans	12 / 44	87.3% [71.9;94.6]	1.49 [0.62;3.57]
BMI (cl) :			p = 0.1751
<25	6 / 26	96.2% [75.7;99.4]	1.00
>=25	13 / 46	77.6% [59.3;88.4]	1.95 [0.73;5.19]
Tabac :			p = 0.9607
Non	17 / 58	88.0% [75.0;94.5]	1.00
Oui	4 / 16	83.1% [47.2;95.5]	0.97 [0.32;2.93]
Antécédent personnel de cancer :			p = 0.2616
Non	13 / 53	86.7% [72.4;93.9]	1.00
Oui	10 / 25	82.3% [59.0;93.1]	1.63 [0.69;3.87]
Antécédents médicaux :			p = 0.9203
Non	5 / 14	74.3% [39.1;91.0]	1.00
Oui	18 / 64	87.5% [75.2;93.9]	0.95 [0.31;2.86]
Antécédents familiaux de cancer du sein ou ovaire :			p = 0.4746
Non	16 / 53	86.8% [72.7;93.9]	1.00
Oui	5 / 22	84.4% [58.6;94.8]	1.47 [0.51;4.21]
T clinique (cl) :			p = 0.0036
T1-2	16 / 65	89.9% [77.1;95.8]	1.00
T3-4	6 / 10	50.0% [18.4;75.3]	3.84 [1.45;10.16]
Statut N clinique :			p = 0.8828
N-	14 / 52	88.2% [73.5;95.0]	1.00
N+	9 / 24	77.5% [53.9;90.1]	0.93 [0.37;2.33]
Ganglions :			p = 0.2532
Négatif	6 / 32	95.8% [73.9;99.4]	1.00
Positif	17 / 46	77.2% [60.3;87.6]	1.73 [0.67;4.48]
Si infiltrant, grade (cl) :			p = 0.2654
1-2	10 / 45	93.2% [80.3;97.7]	1.00
3	13 / 32	75.1% [54.4;87.4]	1.61 [0.69;3.72]
Emboles vasculaires :			p = 0.0524
Non	12 / 51	88.1% [73.4;95.0]	1.00
Oui	9 / 24	77.2% [53.0;90.0]	2.40 [0.96;5.98]
In situ associé :			p = 0.9496
Non	14 / 47	86.5% [72.4;93.7]	1.00
Oui	8 / 29	79.8% [54.1;92.1]	0.97 [0.40;2.36]
% intensité faible (cl) :			p = 0.3616
<10%	9 / 37	82.6% [62.2;92.6]	1.00
>=10%	5 / 26	87.5% [66.0;95.8]	0.60 [0.20;1.82]
% intensité fort (cl) :			p = 0.9142
<60%	5 / 19	74.9% [45.0;90.1]	1.00
>=60%	9 / 44	89.2% [73.4;95.9]	0.94 [0.31;2.84]

	Evt / N	S(t=60) [95%CI]
--	---------	-----------------

Pourcentage d'expression (cl) :			
<45%	2 / 4	100.0%	[.; .]
>=45%	13 / 60	84.2%	[70.5;91.9]
RA ALLRED (cl) :			
0-6	1 / 5	100.0%	[.; .]
7-8	13 / 58	83.5%	[69.2;91.5]
RA (Kidwai : 30%) :			
Négatif	1 / 5	100.0%	[.; .]
Positif	13 / 58	83.5%	[69.2;91.5]
Caractère hétérogène :			
Non	11 / 57	86.9%	[72.7;94.0]
Oui	3 / 6	66.7%	[19.5;90.4]
Antécédents de cancer de la prostate			
Non	19 / 67	84.4%	[71.9;91.7]
Oui	4 / 11	90.9%	[50.8;98.7]

Tableau 9 : Survie Globale : Analyse univariable

	N	HR	95%CI	p
Ki67 (%)	46	1.06	[1.03; 1.10]	0.001
RA (%)	64	0.99	[0.98; 1.01]	0.486
RA H-score	63	1.00	[0.99; 1.01]	0.652

Tableau 10 : Survie globale : Analyse univariable, données continues

3.6.2 Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 87,2 mois 95%CI = [79.0 ;119.5] avec à 5 ans une survie sans récurrence de 73.1% et 34.1% à 10 ans (Figure 6).

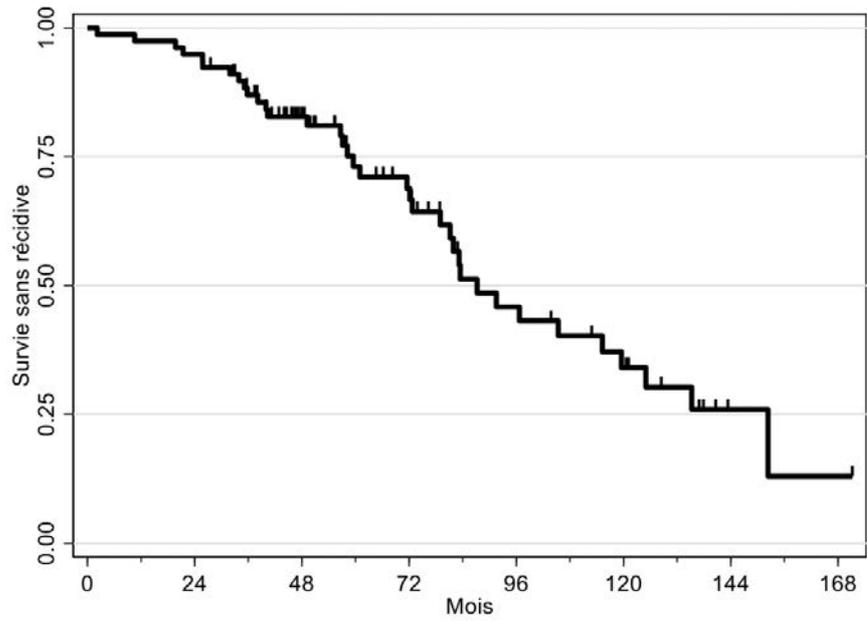


Figure 6 : Survie sans récurrence

		Evt / N	S(t=60) [95%CI]	HR [95%CI]
Age (cl) :				p = 0.2498
	<65 ans	21 / 34	68.5% [49.1;81.8]	1.00
	>=65 ans	15 / 44	76.5% [57.3;87.9]	0.68 [0.35;1.32]
BMI (cl) :				p = 0.2920
	<25	10 / 26	86.7% [63.7;95.6]	1.00
	>=25	20 / 46	68.1% [49.6;81.1]	1.51 [0.70;3.26]
Tabac :				p = 0.3031
	Non	26 / 58	75.9% [60.9;85.8]	1.00
	Oui	8 / 16	69.6% [37.1;87.6]	1.53 [0.68;3.43]
Antécédent personnel de cancer :				p = 0.6485
	Non	22 / 53	75.6% [59.6;85.9]	1.00
	Oui	14 / 25	68.6% [44.3;84.0]	1.17 [0.59;2.33]
Antécédents médicaux :				p = 0.9477
	Non	6 / 14	76.2% [42.1;91.8]	1.00
	Oui	30 / 64	72.2% [57.6;82.5]	1.03 [0.43;2.48]
Antécédents familiaux de cancer du sein ou ovaire :				p = 0.5409
	Non	25 / 53	75.3% [59.3;85.7]	1.00
	Oui	8 / 22	75.0% [49.5;88.9]	1.29 [0.57;2.93]
T clinique (cl) :				p = 0.2454
	T1-2	27 / 65	78.0% [63.2;87.4]	1.00
	T3-4	6 / 10	40.0% [12.3;67.0]	1.69 [0.69;4.12]
Statut N clinique :				p = 0.8263
	N-	21 / 52	74.6% [57.2;85.7]	1.00
	N+	13 / 24	70.4% [47.7;84.7]	1.08 [0.53;2.21]
Ganglions :				p = 0.2236
	Négatif	11 / 32	82.9% [59.8;93.3]	1.00
	Positif	25 / 46	65.7% [48.6;78.4]	1.55 [0.76;3.17]
Si infiltrant, grade (cl) :				p = 0.3402
	1-2	16 / 45	78.7% [59.2;89.6]	1.00
	3	19 / 32	66.6% [46.6;80.6]	1.38 [0.71;2.70]
Emboles vasculaires :				p = 0.4732
	Non	21 / 51	77.4% [60.3;87.8]	1.00
	Oui	12 / 24	64.4% [40.4;80.7]	1.30 [0.63;2.66]
In situ associé :				p = 0.7946
	Non	23 / 47	74.9% [59.0;85.3]	1.00
	Oui	11 / 29	68.8% [42.0;85.1]	0.91 [0.44;1.88]
% intensité faible (cl) :				p = 0.0518
	<10%	16 / 37	74.9% [55.0;86.9]	1.00
	>=10%	8 / 26	87.7% [66.3;95.9]	0.43 [0.18;1.03]
% intensité fort (cl) :				p = 0.4862
	<60%	7 / 19	75.8% [46.2;90.5]	1.00
	>=60%	17 / 44	82.5% [66.4;91.4]	1.37 [0.56;3.38]

	Evt / N	S(t=60) [95%CI]
Pourcentage d'expression (cl) :		
<45%	2 / 4	50.0% [0.6;91.0]
>=45%	23 / 60	79.5% [65.6;88.2]
RA ALLRED (cl) :		
0-6	2 / 5	100.0% [.; .]
7-8	22 / 58	78.6% [64.2;87.7]
RA (Kidwai : 30%) :		
Négatif	2 / 5	100.0% [.; .]
Positif	22 / 58	78.6% [64.2;87.7]
Caractère hétérogène :		
Non	20 / 57	81.9% [67.6;90.4]
Oui	4 / 6	66.7% [19.5;90.4]
Antécédents de cancer de la prostate		
Non	32 / 67	74.7% [61.1;84.1]
Oui	4 / 11	61.4% [16.9;87.4]

Tableau 11 : Survie sans récurrence, analyse univariée

	N	HR	95%CI	p
Ki67 (%)	46	1.10	[1.05; 1.15]	<0.001
RA (%)	64	0.99	[0.97; 1.01]	0.242
RA H-score	63	1.00	[1.00; 1.01]	0.560

Tableau 12 : Survie sans récurrences, analyse univariée (données continues)

Les résultats de la recherche de facteurs pronostiques sur la survie sans récurrence vous sont présentés dans les tableaux 11 et 12.

Il est à nouveau retrouvé un lien significatif entre le Ki67 et la survie sans récurrence (HR : 1,10 95%IC [1.05; 1.15] p<0.001). Il existe une tendance à la significativité pour le critère < ou >=10% de cellules exprimant le RA avec une intensité faible (p = 0.0518) (figure 5). Il n'y avait pas de différence pour le critère < ou >= 60% de cellules exprimant le RA avec une intensité forte (p = 0.4862). Le RA selon Allred, Kidwai modifié, ou le H-score n'est pas significativement lié à la survie sans récurrence, avec un résultat non testé statistiquement du fait des faibles effectifs.

A noter également que l'antécédent de cancer de la prostate ne semble pas être un critère pronostique significatif sur la survie globale ou sans récurrence, sans pouvoir néanmoins réaliser de test statistique devant le faible effectif du groupe (n=11).

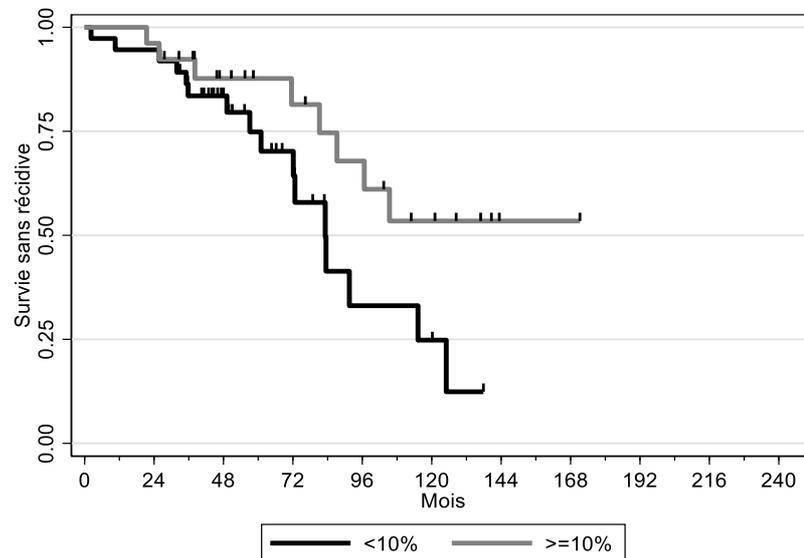


Figure 7 : Survie sans récurrence selon le pourcentage de cellules exprimant une intensité faible (< ou >= à 10%).

En analyse multivariée, la présence d'embolies ($p=0,171$), et l'antécédent de cancer de la prostate ($p=0,449$), n'ont pas d'impact significatif sur la survie sans récurrence. Le faible taux de cellules exprimant une intensité faible pour le RA est statistiquement significatif ($p=0,035$) avec un HR de 0,43 pour les cancers dont plus de 10% des cellules expriment faiblement le RA.

Au total, en ce qui concerne l'impact pronostique du RA, seule la présence d'un taux supérieur ou égal à 10% de cellules exprimant faiblement le RA est significativement associée à une meilleure survie sans récurrence.

4. DISCUSSION

L'étude des cancers du sein chez l'homme reste difficile du fait de la faible incidence et prévalence de cette pathologie, avec une littérature majoritairement rétrospective. La prise en charge thérapeutique est donc aujourd'hui extrapolée de celle de la femme.

Dans ce travail nous avons pu décrire une série française de patients masculins atteints d'un cancer du sein non métastatique, dont l'originalité a été de s'intéresser plus précisément à l'analyse du récepteur aux androgènes et son impact pronostique.

4.1. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques cliniques de notre cohorte étaient donc similaires aux données de la littérature, notamment à la cohorte française de 489 patients de Cutuli et al ou à la méta-analyse de Cardoso portant sur 1433 hommes (41)(42).

Dans notre série, les cancers étaient diagnostiqués à l'âge médian d'environ 65 ans. La majorité (86,7%) était découvert à des stade T1c/T2, soit à des stades localisés, par une autopalpatation. Il était retrouvé un antécédent de cancer du sein ou de l'ovaire chez 22 patients soit 29,3%, dont 5 patients étaient porteurs de la mutation BRAC2 (15,6 %).

La stratégie thérapeutique que nous avons observé pour les patients de notre série est donc en accord à celle du cancer du sein de la femme, basée sur les référentiels actuels sénologiques (*référentiel Oncooccitanie 2022*).

Les caractéristiques anatomopathologiques étaient similaires avec les données de la littérature.

En effet sur les 78 patients le carcinome canalaire infiltrant représentait 88,5% des cas, ce que retrouve également Burga et al dans une étude de l'histologie de 778 cas de cancers du sein chez l'homme avec 84.7% de carcinome de type NST ou canalaire(40). Dans notre étude, seuls 4 patients (5,2%) présentaient un carcinome lobulaire ou mixte lobulaire et canalaire, alors qu'il est estimé représenter 10% des cancers de la femme.

Sur les 77 dossiers analysés 94,7 % (n=75) sont de type luminal (RH+ / HER2-), avec une expression élevée de RE (médiane = 90%) et RP (médiane = 80%). Seuls 2 patients (2,6%) surexprimaient le HER2, ce qui est à souligner puisque dans la littérature on retrouve un seuil

de 15% de cancer HER2 positif chez l'homme(41). Le profil histologique des cancers du sein de l'homme semble donc différent de la femme, chez qui l'on retrouve 70% de cancer type luminal, 15% de type basal-like (« triple négatif ») et 15 à 20 % de HER2 + (42).

4.2. Le récepteur aux androgènes comme facteur pronostique du cancer du sein non métastatique de l'homme.

Chez la femme il serait associé à un meilleur pronostic. En effet il est retrouvé chez les patientes n'exprimant pas le RA un stade plus avancé (taille plus importante, grade plus élevé) et pouvant présenter une atteinte ganglionnaire plus étendue.

Dans la méta-analyse de 2013 de Vera-Badillo et Templeton, portant sur 19 études avec un total de 7693 femmes, le RA était exprimé dans 60,5 % des cas, majoritairement si le cancer présentait des récepteurs hormonaux positifs. Il y avait significativement une meilleure survie des patientes RA positif (OR 0,47 à 3 ans, $p < 0,001$ et OR = 0,40 à 5 ans, $p < 0,001$)(32).

Le récepteur aux androgènes est exprimé de façon majoritaire dans le cancer du sein chez l'homme(31).

Le rôle du récepteur aux androgènes reste encore controversé dans le cancer du sein chez l'homme avec des études discordantes tant par leur méthode (seuils différents pour caractériser la positivité du récepteur aux androgènes), que par leur résultat (prédictif d'un meilleur ou moins bon pronostic).

Nous vous présentons dans le tableau 13 une revue de la littérature concernant l'étude du RA dans le cancer du sein chez l'homme. Nous avons recensé 14 études. Il ressort de cette revue une grande hétérogénéité à la fois de la définition du RA, du nombre de RA dits « négatifs » au sein de leur population, et de l'influence du RA sur la survie. Il s'agit majoritairement d'étude sur de faibles effectifs, rétrospectives, de faible niveau de preuve.

Premièrement, la définition de la positivité du récepteur aux androgènes n'est pas la même dans toutes les études.

Chez la femme, un cancer du sein est défini comme RA positif si plus de 10% des cellules tumorales expriment le récepteur aux androgènes. Dans la population masculine, cette définition n'est pas si simple. En effet nous avons retrouvé plusieurs méthodes dans ces différentes études pour définir un RA positif/négatif, ou définir différentes catégories d'expression.

Certaines études ont pris un seuil d'expression (quel que soit l'intensité) strictement supérieur à 1% (Zhou et al), ou supérieur à 10% (Pich et al, Wenhui et al, Kwiatowska et al, Jylling et al, Abreu et al) (43)(38)(6)(44)(45).

D'autres ont utilisé le score de Allred qui permet de prendre en compte à la fois l'intensité d'expression, et le pourcentage des cellules exprimant le RA (Cardoso et al, Humphries et al, Shaaban et al)(46)(47)(48). Peu d'entre elles ont finalement décrit l'intensité du marquage. Ces différentes études vous sont présentées dans le tableau 13.

L'enjeu de notre travail a été finalement de trouver comment caractériser ce récepteur aux androgènes, puisque l'hétérogénéité de la littérature ne nous permettait pas d'utiliser une définition consensuelle.

Ainsi nous avons testé différentes façons de décrire de celui-ci :

* Des méthodes « quantitatives » :

- Un seuil de pourcentage d'expression > 10%
- Un seuil d'expression supérieur ou égal 45 %.

* Des méthodes « qualitatives », en prenant en compte l'intensité d'expression :

-Une analyse selon le score d'Allred : prenant en considération à la fois le pourcentage de cellules et l'intensité d'expression du RA. Ce score est coté de 0 à 8. Dans notre étude nous avons constitué 2 groupes : les tumeurs « RA faible » pour les scores de 0 à 6, et « RA fort » pour les scores de forte intensité à 7 ou 8.

-Une analyse selon le H-Score : utilisant l'intensité : 3 x pourcentage de noyaux fortement colorés + 2 x pourcentage de noyaux modérément colorés + pourcentage de noyaux faiblement colorés, ce qui donne une fourchette de 0 à 300

-Un détail de l'intensité (faiblement positif +, moyennement positif ++, fortement positif +++ avec pour chaque catégorie le pourcentage retrouvé sur la lame).

-Une analyse dérivée de l'article de Kidwai (cellules positives sont celles qui présentaient une intensité modérée ou/et élevée) mais en prenant comme seuil 30% au lieu de 10%, du fait de nos résultats(39).

Malgré ces différentes définitions, nous avons peu de patients classés comme « RA négatif ».

Un seul était négatif en prenant le seuil de >10%, 4 si on prenait le seuil de supérieur ou égal à 45%. Selon la méthode de Kidwai ou en utilisant le score d'Allred il était retrouvé les mêmes 5 patients négatifs.

Enfin nous avons pris en compte un dernier facteur, l'hétérogénéité de la tumeur, du point de vue de l'intensité d'expression du RA par les cellules de la tumeur. Cette caractéristique n'a pas été retrouvée dans la littérature, néanmoins lors de l'analyse du marquage des lames par le RA par notre anatomopathologiste référente, certaines nous ont paru s'individualiser et nous avons défini un sous-groupe de patient dont les tumeurs présentaient une intensité de marquage très hétérogène.

Deuxièmement son rôle pronostic est controversé chez l'homme.

Ainsi d'après Jylling et Sas-Korczynska sur une population de 358 hommes avec 86 RA négatifs (seuil RA > 10%), le RA positif serait associé à une meilleure survie globale en analyse multivariée (HR : 1 p = 0,02)(44)(49).

D'après Wenhui, qui a présenté une série rétrospective de 102 hommes, en prenant un seuil de 10% pour définir un RA positif, les tumeurs RA positives étaient associées à un plus haut risque de métastase ganglionnaire (p=0.032), ainsi qu'une survie globale et une survie sans récurrence plus courte que celles des patients avec tumeurs RA négatives(37). Dans cette étude on retrouvait 60% de patients RA négatif (n=61).

Selon Kwiatkowska et Teresiak, qui ont utilisé le même seuil pour leur série de 39 patients (dont 24 avec cancer RA négatif soit 62% de RA négatifs), la positivité du RA serait également associée de façon significative à une moins bonne survie (SG à 5 ans de 57% pour les RA + contre 71% pour les RA négatifs, p= 0.05)(6).

En prenant ce seuil de 10% de cellules exprimant le RA (quel que soit l'intensité d'expression des cellules) sur notre population, un seul patient était RA négatif. Il s'agissait d'un patient ayant comme antécédent personnel un cancer de la prostate sans mutation génétique identifiée. Il présentait une tumeur unilatérale découverte à l'autopalpation. Il avait bénéficié d'une chirurgie conservatrice avec un ganglion sentinelle négatif.

L'anatomopathologie mettait en évidence un cancer canalaire de grade 2, HER2 négatif, avec des récepteurs aux œstrogènes positifs à 60% et négatifs pour la progestérone.

Il n'était pas décrit d'embolies vasculaires. Une radiothérapie adjuvante avait été réalisée, sans chimiothérapie, selon les recommandations. Ce patient a présenté une récurrence 5 ans après sous une forme locale, et métastatique au niveau pulmonaire. Il est décédé 11 ans après des suites de son cancer métastatique.

Cardoso avait noté la difficulté d'identifier des patients RA négatifs selon le pourcentage d'expression du RA (46) . Il avait par conséquent pris en compte plutôt l'intensité d'expression en utilisant le score d'Allred. Ceux présentant un score d'Allred faible (Allred scores 3-6) (extrapolés comme étant RA négatifs) présentaient une moins bonne survie sans récurrence et une survie globale (médianes de 5,9 ans et 7,0 ans respectivement) que ceux présentant une forte expression du RA (scores d'Allred 7-8) avaient une SSR et une SG médiane de 7,4 ans et 9,3 ans mais ce résultat n'était pas significatif ($p= 0.2135$).

Kidwai sur une plus faible population (N=26) avec 27% de RA négatif, ne retrouvait pas de lien significatif entre l'expression du RA, le stade TNM et le KI67 Il est intéressant de noter qu'en prenant les méthodes de classement par le score d'Allred ou celle de Kidwai (avec un seuil de 30%), le nombre et l'identité des patients RA négatifs étaient les mêmes dans notre étude. Ces deux méthodes ont l'avantage de prendre en considération l'intensité d'expression du RA par les cellules.

Nous avons observé dans notre série de 63 patients dont les lames anatomopathologiques étaient disponibles, que l'expression du RA était majoritairement forte, en pourcentage de cellule ou en intensité, et peu de patients étaient considérés RA négatifs. En utilisant des méthodes « quantitative » (taux de cellules exprimant le RA, quel que soit l'intensité), il existait peu de cas RA négatif, avec des taux de survie dont la comparaison statistique n'était pas pertinente. L'analyse de la survie en fonction du taux de RA en tant que variable continue n'a pas non plus donné de résultats significatifs. En analysant d'un point de vue plus qualitatif (intensité d'expression), une tendance semble néanmoins se dégager, à savoir que la survie sans récurrence serait meilleure dans les cas pour lesquels le nombre de cellules tumorales exprimant de façon peu intense le RA sont plus nombreuses (supérieures ou égales à 10% des cellules tumorales : 53,4% versus 24,8%, $p=0,0518$).

Le caractère hétérogène de la tumeur dans l'intensité d'expression du RA pourrait être un facteur de moins bon pronostic dans notre étude (SSR = 22,2% si tumeur hétérogène, versus

41,5%). Du fait du faible effectif dans le groupe « tumeur hétérogène », la significativité n'a pas pu être testée statistiquement.

Au total nos différentes analyses ne nous ont pas permis de conclure avec certitude au rôle pronostique du RA dans le cancer du sein non métastatique de l'homme, probablement du fait d'un manque de puissance de notre étude, avec des groupes de faibles effectifs et déséquilibrés.

4.3. Le RA dans le cancer du sein en récurrence à distance de l'homme

Pour aller plus loin on peut se poser la question des résultats de l'analyse du RA dans les récurrences. Dans notre série six patients n'avaient pas pu être inclus dans l'analyse du RA car les blocs anatomopathologiques concernaient des récurrences (deux sur liquide pleural, une biopsie pulmonaire, une biopsie thoracique et deux osseuses). Tous ces patients sont décédés de leurs cancers. Les lames anatomopathologiques des récurrences testées retrouvaient :

- Un pourcentage d'expression majoritairement positif avec un intervalle de (médiane de 95%).
- Une intensité faible était majoritairement exprimée sur les lames, une seule lame présentant une intensité forte.

Wenhui et al ont étudié le RA sur 29 patients ayant présenté une récurrence. Ceux qui étaient RA négatifs avaient une meilleure réponse au tamoxifène (71 vs 25% pour les RA positifs) $p=0.025$ (37).

Il serait donc intéressant sur une population plus importante d'étudier également le RA sur les récurrences : existe-t-il un changement d'expression du RA entre le primo-diagnostic et la récurrence ? Devient-il pronostique sur la survie ou la réponse au traitement dans cette catégorie de patient ?

Références Bibliographiques	Caractérisation du Récepteur aux Androgènes	RA+ (N)	RA- (N)	RA- (%)	Résultats	Commentaires
<i>Scatena et al. 2020 (31)</i>	Description pourcentage expression	44	0	0	Pas de lien significatif entre le RA le stade T et N	Dans le sous-groupe ER+/ PgR faible le RA est significativement corrélé avec le statut ganglionnaire
<i>Cardoso et al. 2018 (46)</i>	Allred Score > 3	1027	184	18	Pas de lien significatif dans la survie des RA+	Plus le score Allred est faible plus la survie est faible sur le long terme
<i>Pich et al. 1999 (38)</i>	RA positif si > 10%	47	31	66	Pas de lien significatif sur la survie	
<i>Wenhui et al. 2021 (37)</i>	RA positif si > 10%	102	61	60	SG et DFS plus courtes significativement si AR positif	RA + lié de façon significative dans les cas de métastases des ganglions lymphatiques /Intensité décrite modérée de façon majoritaire
<i>Zhou et al. 2014 (43)</i>	RA positif si > 1 %	57	9	16	Pas d'étude de survie	RA positif dans 84.2% des cas
<i>Kidwai et al. 2004 (39)</i>	RA+ si >10 % des cellules présentaient une intensité d'expression modérée ou forte	26	7	27	Pas de lien significatif entre le RA le stade T, N, M le Ki67.	RA positif dans 73 % des cas
<i>Jylling et al. 2020 (46)</i>	RA positif si > 10%	358	86	24	Meilleure survie si RA positif	
<i>Sas-Korczynska et al. 2015 (49)</i>	RA positif si plus de 50 % de cellules tumorales avec une faible coloration ou tout pourcentage avec une coloration modérée/forte	32	6	19	Meilleure survie si RA positif	
<i>Stolnicu et al. 2017 (50)</i>	?	154	10	6	Pas d'étude de survie	Triples négatifs (N=5) tous RA positifs, RA souvent surexprimée
<i>Kwiatkowska et al. 2003 (6)</i>	RA positif si > 10%	39	24	62	RA associé à un mauvais pronostic de survie de façon significative	
<i>De Toro et al. 1998 (51)</i>	*Cellules avec coloration positive : 5 groupes en fonction %. *Score d'intensité : 3 groupes <u>Total</u> : 0-2 RA -, 3-4 RA faiblement, 5 à 8 RA +	13	8	62	L'âge au moment du diagnostic est plus précoce pour les AR négatif de façon significative (p = 0.05)	Pas de corrélation significative entre le RA et les marqueurs de prolifération, les tumeurs RA+ ont montré des scores de prolifération plus élevés
<i>Humphries et al. 2016 (47)</i>	Allred score > 4	446			RA associé à un meilleur pronostic de façon significative dans la survie sans récurrence	Pas de lien significatif pour la survie globale
<i>Abreu et al. 2016 (45)</i>	RA positif si > 10%	95	23	24	Pas de lien significatif avec la survie	Les patients présentant une expression du RA présentent fréquemment de faibles valeurs de ki67, p = 0,006
<i>Shaaban et al. 2011 (48)</i>	Allred Score > 2	113	86	76	RA + associé de façon significative à une meilleure survie	

Tableau 13 : Revue de la littérature du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein chez l'homme

4.4. Facteurs pronostiques du cancer du sein chez l'homme

Pour la survie globale, le stade T clinique de la maladie (T1/T2 vs T3/T4 : $p=0,036$) était un facteur pronostique en analyse univariée. Selon Salvadori et Hemphries, le stade T et le statut ganglionnaire N sont significativement corrélés à la survie à 5 et 10 ans(52)(47). En analyse univariée le statut pN n'est pas statistiquement significatif dans notre étude (SG = 77,2% vs 95,78%, $p = 0.2532$).

Humphries et al dans leur étude de 446 patients retrouvaient qu'un âge supérieur à 67 ans était un facteur prédictif puissant de la survie globale (SG) et de la survie sans maladie (DFS) ($p = 0,00001$; $p = 0,01$, respectivement), ce paramètre n'a pas été démontré dans notre étude.

La plupart des cancers du sein chez l'homme sont de type luminal, et le Ki67 est donc un marqueur important pour quantifier la prolifération. La littérature nous montre la difficulté de choisir le seuil de ce Ki67. Ainsi comme l'explique Harbeck et al, où il existe une zone d'ombre entre 10 et 30% de Ki67(53). Leclercq et al ont réalisé une étude rétrospective multicentrique reposant sur 102 hommes pour déterminer le seuil pronostic du Ki67, et ont retenu celui de 13,5% ce qui semblait montrer la meilleure puissance statistique(54). Dans notre étude nous avons choisi un seuil de 14%. En analyse univariée le Ki67 était significativement un marqueur de mauvais pronostic s'il était élevé, pour la survie globale et la survie sans récurrence ($p<0.001$).

Onze patients soit 14,1% avaient un antécédent personnel de cancer de la prostate. Il est reconnu que l'antécédent d'un cancer de la prostate est un facteur de risque de cancer du sein chez l'homme du fait du spectre hormono-dépendants de ces deux pathologies. Cet antécédent n'est pas étudié dans la littérature comme un facteur pronostique. Il sera donc intéressant de le considérer. Malheureusement dans notre étude le faible nombre de cas ($n=11$) n'a pas permis d'établir de lien entre l'antécédent de cancer de prostate et la survie (SSR en analyse multivariée : HR = 0,56 si antécédent de cancer de la prostate, $p=0,449$).

4.5. Expression du RA dans le cancer du sein chez l'homme : intérêt thérapeutique

Du fait de l'expression majoritaire de ce récepteur aux androgènes dans le cancer du sein chez l'homme se pose la question de l'intérêt thérapeutique. En effet il n'est pas encore recommandé d'utiliser en routine les traitements anti-androgènes comme hormonothérapie dans le cancer du sein chez l'homme non métastatique pourtant cette thérapeutique fait partie des traitements utilisés dans le cancer de la prostate.

Certaines études ont déjà analysé le bénéfice thérapeutique d'anti-androgène dans le cancer du sein métastatique notamment en association avec d'autres hormonothérapies. Lopez et al a comparé sur un faible effectif de 11 patients présentant un cancer du sein métastatique, l'utilisation de Busérelina seul (analogue de la LH-RH) ou combiné avec l'acétate de cyprotérone (un anti-androgène). Il semblait avoir une meilleure médiane de survie chez 7 patients qui étaient traités par l'association de ces deux hormonothérapies(55).

Des essais thérapeutiques sont en cours sur étudier l'intérêt de l'utilisation d'autres hormonothérapie dans le cancer du sein chez l'homme. On peut citer notamment l'étude ETAN qui va comparer l'utilisation de Degaralix (agoniste de la GnRH, actuellement utilisé dans le cancer de la prostate métastatique hormonodépendant) d'anastrozole ((inhibiteur des aromatasés) et l'abemaciclib (inhibiteurs de la CDK 4/6) comparativement au tamoxifène qui reste l'hormonothérapie recommandée en première intention(56).

Ainsi la faible incidence du cancer du sein chez l'homme rend difficile les études prospectives. Cette étude s'est basée sur un effectif relativement important par rapport à la littérature existante pour une analyse rétrospective uni centrique même si celui-ci reste modeste pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

La principale force de notre étude est d'avoir analysé 63 dossiers anatomopathologiques de cancer du sein chez l'homme, avec plusieurs méthodes d'analyses, en se basant sur des critères retrouvés dans la littérature mais en ayant également mis en lumière des critères qui nous semble importants (en particulier l'hétérogénéité des tumeurs). Ainsi l'enjeu principal de ce travail a été de parvenir à définir de façon pertinente l'expression du récepteur aux androgènes, afin qu'il puisse être pris en compte ou non comme facteur pronostique. La réponse

à cette question ne peut toujours pas être donnée à notre sens. Il ressort de notre étude que le RA est exprimé par une large majorité des cellules tumorales du cancer du sein de l'homme. Dans les cas où les cellules expriment mais majoritairement avec une intensité faible le RA, le pronostic semble être meilleur. Enfin la question de l'intérêt thérapeutique de la présence du RA reste entière, et l'on espère avoir la réponse des essais actuellement en cours dans les prochaines années.

5. CONCLUSION

A travers cette étude monocentrique rétrospective française nous avons voulu proposer une nouvelle caractérisation du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein chez l'homme, afin d'en dégager une signification pronostique.

Si le récepteur aux androgènes a été beaucoup étudié chez la femme, sa définition n'est pas consensuelle chez l'homme, et son impact pronostique controversé.

La difficulté principale à laquelle nous avons été confrontés est en effet de définir un seuil de positivité pour le caractériser. Pour analyser le RA de façon discriminative nous avons testé différents paramètres, sur le versant du pourcentage d'expression, mais nous avons également tenté de prendre en compte l'intensité d'expression du marquage du RA, et le caractère potentiellement hétérogène de cette intensité que l'on peut retrouver au sein d'une même tumeur.

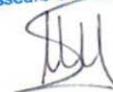
Dans notre travail nous avons ré-analysé 63 dossiers anatomopathologiques de cancer du sein d'homme. Malgré différentes définitions testées il n'est retrouvé que peu de cas considérés comme RA négatifs, rendant ainsi difficile les analyses comparatives de survie. On retient que ce récepteur est majoritairement surexprimé chez l'homme, ce qui est comparable à différentes études de la littérature.

Ainsi il serait nécessaire pour affiner notre analyse de réaliser une étude plus puissante, en incluant plus de patients, afin de déceler plus de cas négatifs et permettre une analyse comparative plus pertinente.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein chez l'homme reste aujourd'hui calquée sur celle de la femme, malgré un climat hormonal différent qui pourrait pourtant potentiellement influencer les thérapeutiques proposées.


Pr. O. JAYSSIE
CHU de Toulouse
1 avenue de la Mairie - 31059 TOULOUSE
RPPS 1010037053

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maieutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



BIBLIOGRAPHIE

1. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. *Breast*. déc 2020;54:8-14.
2. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, Bouchardy C, Pukkala E, Larønningen S, et al. Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study. *JCO*. 20 nov 2011;29(33):4381-6.
3. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2009;115(2):429-30.
4. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2019;173(1):37-48.
5. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol*. août 2017;44(4):267-72.
6. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 Mutations and Androgen Receptor Expression as Independent Predictors of Outcome of Male Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2003;9(12):4452-9.
7. The Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. févr 2007;39(2):165-7.
8. Fackenthal JD. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *Journal of Medical Genetics*. 1 mars 2001;38(3):159-64.
9. The CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. mai 2002;31(1):55-9.
10. Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. janv 2016;18(1):1.
11. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et al. Anthropometric and Hormonal Risk Factors for Male Breast Cancer: Male Breast Cancer Pooling Project Results. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 26 mars 2014;106(3):djt465-djt465.
12. Nikolić D, Granić M, Ivanović N, Zdravković D, Nikolić A, Stanimirović V, et al. Breast cancer and its impact in male transsexuals. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2018;171(3):565-9.
13. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res*. déc 1997;17(6D):4293-7.
14. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer Incidence and Mortality in Men with Klinefelter Syndrome: A Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 17 août 2005;97(16):1204-10.
15. Sasco AJ, Lowenfels AB, Jong PPD. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*. 20 févr 1993;53(4):538-49.
16. Thomas DB, Rosenblatt K, Jimenez LM, McTiernan A, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control*. janv 1994;5(1):9-14.
17. Thellenberg C, Malmer B, Tavelin B, Grönberg H. Second Primary Cancers in Men With Prostate Cancer: An Increased Risk of Male Breast Cancer. *Journal of Urology*. avr 2003;169(4):1345-8.

18. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2010;119(1):185-92.
19. Courtiss EH. Gynecomastia: analysis of 159 patients and current recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg.* mai 1987;79(5):740-53.
20. Meguerditchian AN, Falardeau M, Martin G. Male breast carcinoma. *Can J Surg.* août 2002;45(4):296-302.
21. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is Male Breast Cancer Similar or Different than Female Breast Cancer? *Breast Cancer Res Treat.* janv 2004;83(1):77-86.
22. Reis LO, Dias FG, Castro MA, Ferreira U. Male breast cancer. *Aging Male.* juin 2011;14(2):99-109.
23. Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *Br J Surg.* 27 sept 2021;108(9):1034-42.
24. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 1 juin 2020;38(16):1849-63.
25. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2013;137(2):465-70.
26. Spreafico FS, Cardoso-Filho C, Cabello C, Sarian LO, Zeferino LC, Vale DB. Breast Cancer in Men: Clinical and Pathological Analysis of 817 Cases. *Am J Mens Health.* juill 2020;14(4):155798832090810.
27. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jönsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* oct 2011;129(3):747-60.
28. Arslan UY, Oksüzoğlu B, Ozdemir N, Aksoy S, Alkış N, Gök A, et al. Outcome of non-metastatic male breast cancer: 118 patients. *Med Oncol.* juin 2012;29(2):554-60.
29. Hackenberg R, Schulz KD. Androgen receptor mediated growth control of breast cancer and endometrial cancer modulated by antiandrogen- and androgen-like steroids. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* janv 1996;56(1-6):113-7.
30. Giovannelli P, Di Donato M, Galasso G, Di Zazzo E, Bilancio A, Migliaccio A. The Androgen Receptor in Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology [Internet].* 2018 [cité 17 août 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00492>
31. Scatena C, Scarpitta R, Innocenti L, Miccoli M, Biancotti R, Diodati L, et al. Androgen receptor expression inversely correlates with histological grade and N stage in ER+/PgRlow male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 juill 2020;182(1):55-65.
32. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen Receptor Expression and Outcomes in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1 janv 2014;106(1):djt319-djt319.
33. Gucalp A, Traina TA. The Androgen Receptor: Is It a Promising Target? *Ann Surg Oncol.* 1 oct 2017;24(10):2876-80.
34. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 20 mars 2018;36(9):884-90.
35. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, Roche PC, Wold LE, Ingle JN, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer.* 1 nov 1998;83(9):1947-55.
36. Murphy CE, Carder PJ, Lansdown MRJ, Speirs V. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* févr

2006;32(1):44-7.

37. Wenhui Z, Shuo L, Dabei T, Ying P, Zhipeng W, Lei Z, et al. Androgen receptor expression in male breast cancer predicts inferior outcome and poor response to tamoxifen treatment. *Eur J Endocrinol.* oct 2014;171(4):527-33.

38. Pich A, Margaria E, Chiusa L, Candelaresi G, Canton OD. Androgen receptor expression in male breast carcinoma: lack of clinicopathological association. *Br J Cancer.* 1 févr 1999;79(5-6):959-64.

39. Kidwai N, Gong Y, Sun X, Deshpande CG, Yeldandi AV, Rao MS, et al. Expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in male breast carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2004;6(1):R18-23.

40. Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch.* nov 2006;449(5):507-12.

41. Ottini L, Capalbo C, Rizzolo P, Silvestri V, Bronte G, Rizzo S, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 4 oct 2010;2:45-58.

42. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 22 janv 2019;321(3):288-300.

43. Zhou R, Yu L, Zhou S, Bi R, Shui R, Yu B, et al. Male breast carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical characterization study. *Int J Clin Exp Pathol.* 15 sept 2014;7(10):6852-61.

44. Jylling AMB, Jensen V, Lelkaitis G, Christiansen P, Nielsen SS, Lautrup MD. Male breast cancer: clinicopathological characterization of a National Danish cohort 1980-2009. *Breast Cancer.* juill 2020;27(4):683-95.

45. Abreu MH, Afonso N, Abreu PH, Menezes F, Lopes P, Henrique R, et al. Male breast cancer: Looking for better prognostic subgroups. *The Breast.* 1 avr 2016;26:18-24.

46. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of Oncology.* févr 2018;29(2):405-17.

47. Humphries MP, Sundara Rajan S, Honarpisheh H, Cserni G, Dent J, Fulford L, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. *Sci Rep.* mai 2017;7(1):45293.

48. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, Cserni G, Benedetto AD, Dent J, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat.* 1 juin 2012;133(3):949-58.

49. Sas-Korczynska B, Adamczyk A, Niemiec J, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Jakubowicz J. Androgen receptor in male breast cancer. *Pol J Pathol.* déc 2015;66(4):347-52.

50. Stolnicu S, Moncea D, Dema A, Geambasu S, Moldovan C, Comanescu M, et al. Androgen Receptor (AR) Expression in Invasive Male Breast Carcinoma (MBC): An International Multi-Institutional Review of 168 Cases Emphasizing the Potential Use of AR as a Therapeutic Target. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology [Internet].* 9 févr 2017 [cité 30 juill 2022]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00129039-900000000-98980>

51. de Toro MMM, Maffini MV, Kass L, Luque EH. Proliferative activity and steroid hormone receptor status in male breast carcinoma. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* nov 1998;67(4):333-9.

52. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, Andreola S, Conti RA, Cusumano F, et al. Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases. *European Journal of Cancer.* janv 1994;30(7):930-5.

53. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet.* 18 mars

2017;389(10074):1134-50.

54. Erices-Leclercq M, Lubig S, Förster F, Förster R, Baldus S, Rudlowski C, et al. Prognostic relevance of Ki67 expression in primary male breast cancer: determination of cut-off points by different evaluation methods and statistical examinations. *J Cancer Res Clin Oncol*. févr 2022;148(2):441-7.

55. Lopez M, Natali M, Di Lauro L, Vici P, Pignatti F, Carpano S. Combined treatment with buserelin and cyproterone acetate in metastatic male breast cancer. *Cancer*. 15 juill 1993;72(2):502-5.

56. Leone JP. ETHAN: A Phase II Study Comparing Different Endocrine Therapies for male Breast cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 août [cité 25 sept 2022]. Report No.: NCT05501704. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501704>

SEMARA**Analyse descriptive du récepteur aux androgènes et impact pronostique :
à propos d'une cohorte rétrospective uni centrique d'hommes pris en charge pour un
cancer du sein non métastatique****RESUME**

INTRODUCTION : Les cancers du sein chez l'homme sont rares, ils concernent moins de 1% des cancers du sein. La caractérisation du récepteur aux androgènes (RA) et son rôle pronostique restent controversés dans les études.

OBJECTIF : Étudier le récepteur aux androgènes et son impact pronostique dans le cancer du sein chez l'homme.

PATIENTS ET METHODES : Inclusion des patients pris en charge pour un cancer du sein non métastatique à Toulouse (CHU et ICR) de janvier 1996 à décembre 2019. Pour les cas pour lesquels les dossiers anatomopathologiques étaient disponibles, le marquage du RA a été réalisé et interprété par un médecin anatomopathologiste expert. Le récepteur aux androgènes a été décrit par différentes méthodes retrouvées dans la littérature. Les facteurs prédictifs de la survie ont été déterminés par des analyses univariées et multivariées.

RÉSULTATS : 78 patients ont été inclus avec un âge médian 67.5 ans. Le cancer a été découvert par l'autopalpation par le patient lui-même dans 71,8% des cas. Le plus fréquemment le cancer était de stade TNM clinique T1c/T2 (27,6 %, 43,4% respectivement), avec atteinte ganglionnaire histologique dans 59% des cas. La mastectomie était le traitement chirurgical réalisé majoritairement (97,4%) toujours associée à une expertise ganglionnaire. Les cancers exprimaient majoritairement les récepteurs hormonaux, il n'existait que 2 cancers triples négatifs.

Sur les 63 cas de lames anatomopathologiques relues, le RA était très majoritairement surexprimé (médiane 95%, range : 0-100%). L'analyse du RA prenant en compte l'intensité d'expression selon les scores d'Allred, le H-Score, ou le score dit de « Kidwai modifié » n'ont permis d'identifier qu'un faible effectif de patients « RA faibles », sans pouvoir ainsi montrer de résultat discriminant sur la survie. En analyse multivariée, le faible taux de cellules exprimant une intensité faible pour le RA est statistiquement significatif ($p=0,035$) avec un HR de 0,43 pour les cancers dont plus de 10% des cellules expriment faiblement le RA.

CONCLUSION : L'influence pronostique du RA dans le cancer du sein de l'homme n'est pas claire, et provient probablement en partie des difficultés de caractérisation qui lui sont liées. La prise en charge thérapeutique du cancer du sein chez l'homme reste aujourd'hui calquée sur celle de la femme, malgré un climat hormonal différent qui pourrait pourtant potentiellement influencer les thérapeutiques proposées.

TITRE EN ANGLAIS: SEMARA - Descriptive analysis and prognostic impact of the androgen receptor: about a single-center retrospective cohort of men managed for nonmetastatic breast cancer

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : récepteur aux androgènes, cancer du sein, homme, pronostic, survie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Ariane WEYL