

Le cancer du sein. Aspects anatomopathologiques et moléculaires

N. CHAHER ^{(1) (2)}, B. ACHOUAK ^{(1) (2)}, S. CHATER ⁽¹⁾,

(1) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques.
EHS Salim Zemirli, EL Harrach, Alger.

(2) Université d'Alger1, Faculté de Médecine d'Alger.



Résumé

Le cancer du sein est classé au premier rang des cancers de la femme dans le monde (un million de nouveaux cas par an). En Algérie, son incidence est en nette croissance. Le pathologiste joue un rôle clé dans la prise en charge du cancer du sein, dans d'une équipe pluridisciplinaire ; et ce, en posant le diagnostic, en analysant les facteurs pronostiques et prédictifs de la tumeur et en évaluant l'efficacité thérapeutique. Une prise en charge anatomopathologique optimale des prélèvements est le garant d'un diagnostic précis et d'une prise en charge thérapeutique adéquate. L'avènement de nouvelles techniques, notamment de biologie moléculaire, a permis de grandes avancées dans la compréhension de la carcinogénèse, de l'agressivité tumorale et de la sensibilité ou résistance à un protocole thérapeutique donné. Nous proposons de passer en revue le rôle du pathologiste dans les différentes étapes du diagnostic et dans le profilage de la tumeur.

>>> Mots-clés :

Cancer du sein, diagnostic, anatomie pathologique, biologie moléculaire

Introduction

Le cancer du sein est classé au premier rang des cancers de la femme dans le monde (près d'un million de nouveaux cas par an). Au U.S.A., 150.000 nouveaux cas/an, en France, 50.000 nouveaux cas/an.

En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, le cancer du sein est le premier cancer de la femme. Il représente 14 à 42% de tous les cancers féminins ⁽¹⁾. En Algérie, son incidence est en nette croissance : 62,4 en 2008 ; 69 en 2013 ; 75,7 en 2014 et 79,7 pour 100.000 femmes en 2015 ⁽²⁾.

Abstract

Breast cancer is classified at the first rank of woman cancers in the world (one million new cases per year). In Algeria, the incidence is increasing. The pathologist plays a key role in the management of the breast cancer among a team. He makes the diagnosis, appreciates the prognosis markers and evaluates the treatment efficacy. Optimizing the tumour samples management by the pathologist leads to a precise diagnosis and to the right treatment. The spread of new molecular biology technologies leads to the carcinogenesis knowledge, the understanding of the tumour aggressiveness, the sensitivity or resistance to treatment. We propose to review the pathologist role during the different stages of the diagnosis and in the tumour profiling.

>>> Key-words :

Breast cancer, diagnosis, pathology, molecular biology

Le pathologiste joue un rôle clé dans la prise en charge du cancer du sein dans une équipe pluridisciplinaire ; et ce, en posant le diagnostic, en analysant les facteurs pronostiques et prédictifs de la tumeur et en évaluant l'efficacité thérapeutique. L'avènement de nouvelles techniques a permis de grandes avancées dans la compréhension de la carcinogénèse, de l'agressivité tumorale et de la sensibilité ou résistance à un protocole thérapeutique donné.

Démarche diagnostique

a. La cytoponction : (à l'aiguille fine) permet le recueil d'un matériel cytologique dont l'analyse permet de soulever le diagnostic de cancer du sein. La cytoponction est déconseillée pour les foyers de microcalcifications, car le caractère invasif ou non d'une prolifération maligne reste difficile à apprécier. La réalisation d'un cyto-bloc pourrait s'avérer utile pour le diagnostic.

b. La biopsie percutanée : représente un important progrès dans l'exploration des lésions mammaires. Leur analyse morphologique permet une meilleure caractérisation de la lésion. L'appréciation de nombreux facteurs histopronostiques et biologiques est rendue possible. Cette nouvelle pratique a l'avantage de réduire considérablement le délai diagnostique ainsi que le nombre de cas nécessitant un examen extemporané.

Les microbiopsies sont réalisées sous anesthésie locale avec des aiguilles fines de 14 à 18 Gauges. Elles permettent de prélever des carottes tissulaires. Cette procédure est effectuée à l'aide d'un guidage clinique ou échographique en cas de masse palpable ou mammographique en cas de microcalcifications. Cette procédure est idéale pour les lésions ACR 5 (lésions présentant une forte probabilité de malignité qui nécessite un contrôle histologique) ⁽³⁾.

Les macrobiopsies sont réalisées par guidage mammographique, sur table stéréotaxique (mammotome), sous anesthésie locale. Cette procédure est adaptée aux microcalcifications.

Ce système permet d'effectuer des prélèvements réguliers sur 360°. Le pathologiste peut établir un diagnostic précis, grâce à l'analyse de prélèvements de grande taille intéressant la totalité de la lésion mammaire. Des clips sont mis en place dans le but de pouvoir repérer ultérieurement la topographie de la lésion.

c. L'exérèse chirurgicale diagnostique

- **Apport de l'examen extemporané :** Si le trépied diagnostique est discordant et/ou si le type de la lésion reste encore incertain, une exérèse chirurgicale sous contrôle extemporané est réalisée. L'opérateur attend du pathologiste une réponse qui devra guider la suite de l'intervention, statuant sur le caractère bénin ou malin de la lésion. Dans certains cas, la lésion peut rester difficile à classer ; dans ce cas le pathologiste est tenu de différer sa réponse. Les situations de sa réalisation ont considérablement diminué grâce à l'introduction de la biopsie dans la stratégie diagnostique.

d. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire réalise une étape cruciale dans la prise en charge diagnostique du cancer du sein. Il détermine par ailleurs, la conduite thérapeutique ultérieure. L'examen anatomo-pathologique comporte :

- **L'examen macroscopique :** Une prise en charge macroscopique adéquate du prélèvement est le garant d'un diagnostic précis et fiable. L'étape macroscopique permet d'identifier la tumeur, de la mesurer, de la décrire ; d'apprécier les limites d'exérèse et de détecter d'éventuelles lésions associées.

- **L'examen microscopique :** Cette étape permet d'établir le diagnostic en précisant le type histologique en se basant sur la classification de l'OMS 2012 ⁽⁴⁾. Cette classification tient compte des données morphologiques, immunohistochimiques et génétiques, elle a le mérite d'être exhaustive.

Le carcinome infiltrant de type non spécifique (absence de critères morphologiques qui caractérisent les types spéciaux), est la forme la plus fréquente des carcinomes infiltrants (80%) (figure 1). Il correspond à un diagnostic d'exclusion. Le carcinome lobulaire infiltrant : représente 10% des carcinomes infiltrants, il se caractérise par une tendance à la multifocalité et à la bilatéralité. Il existe plusieurs variantes architecturales et cellulaires. Dans un ordre de fréquence moindre, seront retrouvés les types micropapillaire, papillaire, mucineux et cribri-forme. Les autres types histologiques sont rares voire exceptionnels : carcinomes à cellules claires riches en glycogène, carcinomes à cellules riches en lipides, carcinomes à différenciation neuroendocrine.

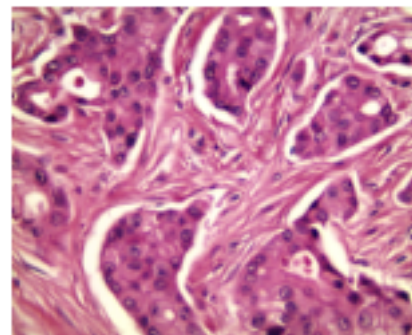


Figure 1 : Carcinome infiltrant non spécifique. HE. GX200.

Facteurs pronostiques

Il convient de distinguer les facteurs pronostiques des facteurs prédictifs. Les facteurs pronostiques servent à apprécier le risque de rechute locale et métastatique ainsi

que le risque de décès chez des patientes traitées par chirurgie première. L'analyse des facteurs pronostiques permet de moduler l'attitude thérapeutique ; alors que les facteurs prédictifs permettent d'apprécier la capacité de la tumeur à répondre à un traitement médical (hormonothérapie, chimiothérapie, immunothérapie).

La conférence de consensus de 1999 du collège des pathologistes américains (CAP) a introduit la notion de facteurs décisionnels et non décisionnels ⁽⁵⁾.

a. Facteurs pronostiques cliniques

- **L'âge** : est considéré par de nombreux auteurs comme facteur pronostique indépendant.

Les jeunes femmes dont l'âge est inférieur ou égal à 35 ans ont un risque 4 fois plus élevé de développer des récurrences locales que les femmes âgées de plus de 55 ans après traitement conservateur ⁽⁶⁾. Le risque de décès lié au cancer est maximal chez les femmes de moins de 30 ans et de plus de 70 ans ⁽⁷⁾.

- **L'association à une grossesse** : la survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post-partum (dans les 12 mois après l'accouchement) est considérée comme un facteur de mauvais pronostic ⁽⁸⁾.

- **Le stade TNM** : Bien que l'appréciation clinique de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire soit moins fiable que l'appréciation histologique, le stade TNM, permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une approche pronostique. Le taux de survie à 5 ans de tumeurs M1 (présentant des métastases à distance) est inférieur à 10%. Le cancer inflammatoire (T4d) représente une entité particulièrement agressive ⁽⁹⁾.

Il est important de savoir l'identifier en raison de la nécessité de l'instauration d'une chimiothérapie en néo-adjuvant.

b. Facteurs pronostiques histologiques

- **Le type histologique** : Certains types histologiques sont de pronostic favorable, tels que les carcinomes tubuleux, mucineux, cribroforme adénoïde kystique et médullaire ⁽¹⁰⁾. Le carcinome micropapillaire est considéré comme une entité agressive.

- **Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston Ellis** est basé sur la différenciation tubulo-glandulaire (cotation 1 à 3), les atypies cytonucléaires (cotation 1 à 3) et l'index mitotique (cotation 1 à 3). Les scores 3 et 4 correspondent à un grade I (grade faible) ; les scores 5, 6 et 7 correspondent à un grade II (grade intermédiaire) ; les scores 8 et 9 correspondent à un grade III (grade fort). Le grade SBR constitue un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie

dans les deux groupes N+ et N-. La corrélation avec la survie est établie ; 21% de décès liés au cancer à 15 ans pour les grades I, contre 50% et 59% pour les grades II et III respectivement ⁽¹¹⁾.

- **La taille tumorale histologique** est d'une grande valeur pronostique. La corrélation de la taille tumorale avec l'envahissement ganglionnaire est établie. La survie globale à 5 ans passe de 91% pour les tumeurs de moins de 20 mm, à 80% pour les tumeurs de 20 à 50 mm, à 63% pour les tumeurs de plus de 50 mm ⁽¹²⁾.

- **Les embolies vasculaires péri-tumorales** : Leur présence est un facteur pronostique important.

Dans le groupe des patientes N-, il représente un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale. Dans le groupe des patientes N+, il représente un facteur indépendant pour la prédiction des récurrences locales ⁽¹³⁾.

- **L'envahissement ganglionnaire** : Il constitue à l'heure actuelle le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes ⁽¹⁴⁾. De nombreuses études ont montré que les patientes ayant un envahissement des ganglions loco-régionaux prouvé histologiquement ont un pronostic défavorable. Quant à la micrométastase ganglionnaire, sa valeur pronostique est reconnue lorsqu'elle est détectée sur des coupes macroscopiques. En revanche, la valeur pronostique des micrométastases découvertes par d'autres techniques d'analyse (coupes microscopiques sériées ou immunohistochimie) n'est pas démontrée ⁽¹⁵⁾.

- **La Composante Intra-canaulaire Extensive associée (EIC+)** est définie par l'association de Carcinome Canalaire In Situ (CCIS) dans la tumeur (représentant 25% ou plus de la surface tumorale définie par les bords du carcinome infiltrant) et de CCIS en dehors du carcinome infiltrant (tissu péri-tumoral) quelle que soit son importance. Sa présence est un facteur prédictif de récurrence locale dans le cas d'un traitement conservateur mais son absence, est un indicateur d'une survie moins bonne ⁽¹⁶⁾.

- **L'envahissement des berges d'exérèse** : L'atteinte des limites d'exérèse (sur le mode infiltrant et/ou in situ) lors d'une chirurgie conservatrice augmente le risque de récurrence locale ^(17,18). L'appréciation histologique des limites d'exérèse et de la taille des lésions de carcinome in situ, sont les seuls éléments histologiques pouvant prédire la présence et l'importance de la maladie résiduelle et le risque de récurrence après traitement conservateur ^(17,19). L'appréciation des limites chirurgicales nécessite une prise en charge standardisée des pièces d'exérèse. Les résultats doivent être interprétés dans un contexte clinico-radiologique ⁽²⁰⁾.

c. Facteurs pronostiques biologiques

Grâce à l'avènement des techniques de biologie et de biologie moléculaire, de nombreux paramètres sont actuellement étudiés ; certains ont une utilité clinique prouvée et ont acquis le statut de « standards » (tels que les récepteurs hormonaux RE-RP, Her2 et Ki 67).

• **Les récepteurs hormonaux Oestrogéniques (RE) et Progestéroniques (RP) :** L'analyse des récepteurs hormonaux permet de déterminer le caractère hormonosensible de la tumeur. L'immunohistochimie (IHC) reste la meilleure méthode pour déterminer le statut hormonal de la tumeur. En Europe, le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules tumorales positives^(21,22). Selon Allred, il y aurait un gain de survie sans récurrence de 10% (en situation adjuvante) pour les tumeurs montrant une positivité pour RE entre 1% et 10%. Le score d'Allred considère comme positif un cas montrant une positivité de 1% des cellules tumorales⁽²³⁾ (figure 2).

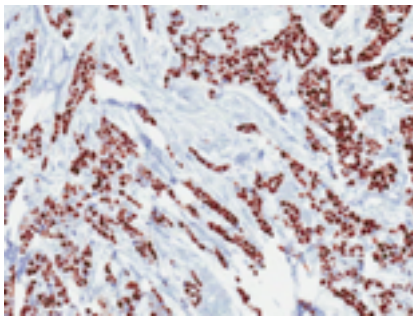


Figure 2 : RE+. 100% des cellules tumorales positives. G X 100.

- **Les récepteurs hormonaux Oestrogéniques (RE) :** RE est considéré comme facteur pronostique et prédictif de la réponse à l'hormonothérapie. On note une diminution de 20% des taux de rechutes métastatiques et de mortalité chez des patientes RE+ recevant une hormonothérapie adjuvante et un taux global de réponse clinique de 60% chez des patientes RE+ avec diffusion métastatique.

- **Les récepteurs hormonaux Progestéroniques (RP) :** Le taux de réponse à l'hormonothérapie des tumeurs RE+ et RP+ est supérieur au taux de réponse des tumeurs RE+, RP- et dans l'étude ATAC, on retrouve une supériorité de l'hormonothérapie adjuvante par anti-aromatase par rapport au tamoxifène dans le groupe RE+ et RP-. L'expression de RP est induite par RE et constitue l'indicateur d'une voie RE fonctionnelle. Les tumeurs RP- auraient plus tendance à récidiver⁽¹¹⁾.

• **Her2 :** La protéine HER2 est surexprimée dans 15 à 20% des carcinomes infiltrants du sein. Elle réalise la cible thérapeutique spécifique au trastuzumab (anti-corps monoclonal humanisé). La sélection des patientes

devant bénéficier de ce traitement est basée sur les recommandations de l'ASCO/APC2018. Le statut Her2 possède une valeur pronostique. Chez les patientes N+, la majorité des études ont montré en analyse univariée, une corrélation significative entre un statut Her2 positif et la diminution de la survie sans rechute et de la survie globale. Le statut Her2 peut être évalué par techniques immunohistochimiques et d'Hybridation In Situ (HIS). La technique IHC est la plus utilisée⁽²⁴⁾, elle consiste à rechercher la surexpression de Her2 qui témoigne de la présence de la protéine Her2 (le récepteur) à la surface des cellules tumorales. La méthode d'évaluation adoptée correspond au score AMM (Autorisation de la Mise sur le Marché) du trastuzumab : Les scores 0 et 1 sont considérés comme négatifs, le score 3+ est considéré comme positif (figure 3). Le score 2+ est considéré comme douteux. Ces cas nécessitent la réalisation d'une technique d'Hybridation In Situ dans le but de rechercher une éventuelle amplification du gène Her2 avant toute décision thérapeutique. La technique HIS permet de mettre en évidence l'amplification du gène Her2 ; elle est réalisée dans le but de calibrer la technique IHC et d'évaluer les scores 2+ (cas douteux) en IHC. Elle est représentée par (Fluorescent In Situ Hybridization FISH, CISH (Chromogenic In Situ Hybridization) (figure 4) et SISH (Silver In Situ Hybridization)^(25,26).

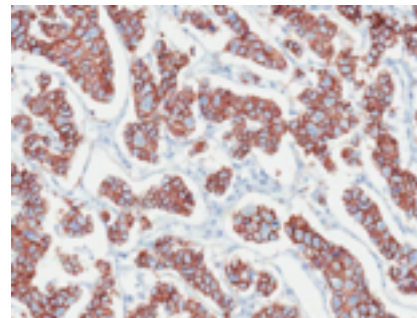


Figure 3 : Technique IHC. Surexpression de Her 2. Score 3+. G X 200.

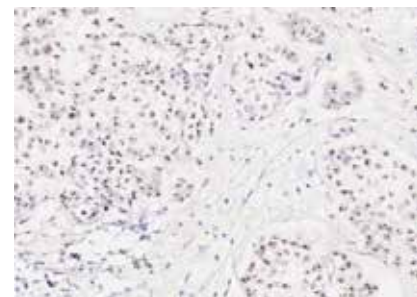


Figure 4 : Technique CISH. Sonde Her2 simple. Amplification forte du gène Her2.GX100.

• **Ki67** est un marqueur de prolifération exprimé dans le noyau lors des phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. Le Ki67 a une valeur pronostique dans les cancers du sein.

Un Ki67 élevé est corrélé à une diminution de la survie globale et à l'augmentation des rechutes locales⁽²⁷⁾.

Le Ki67 est intéressant à évaluer dans les cancers RH+ et de grade II. Il a une valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie^(28,29).

• **Autres facteurs biologiques** : La protéine 53, les protéines activatrices du plasminogène et leurs inhibiteurs d'UPA et PAI1 et Cathepsine D, en dépit de l'intérêt de leur évaluation, n'ont pas encore de place en routine^(30,31).

Définition des sous-types moléculaires

Les travaux de Sorli et Perou, ont permis de proposer une classification moléculaire des cancers du sein, grâce à l'analyse de micro-arrays sur puces ADN, confirmée par des études sur le profil protéique par immunohistochimie (IHC). À ce jour, il n'existe pas de consensus international pour définir les différents sous-types. Leur seule définition est moléculaire. La réalisation de ces techniques dans la pratique quotidienne étant difficile ; il était nécessaire d'établir « une signature phénotypique » basée sur des études qui ont prouvé la correspondance entre cette classification moléculaire et la « classification phénotypique pragmatique ». En pratique, sont proposées les définitions suivantes : Le type Luminal A : RE+ RP+ Her2- et Ki67- ; le type Luminal B : RE+ RP+ Her2+ et/ou Ki67+ ; le type Her2 : RE- RP- Her2+ ; le type basal : identifié par un panel de 5 Anticorps : RE-, RP-, Her2 - (triple négatif) et EGFR+ et /ou CK 5/6+.

La signature du type basal a une spécificité de 100% mais une sensibilité de 76%. Selon l'étude de Tischkowitz, la positivité de l'EGFR et CK5/6 varie entre 56 à 84%⁽³²⁾. Ces sous types se caractérisent par des profils évolutifs différents ; le sous type luminal A se caractérise par un bon pronostic alors que le sous type basal se caractérise par des taux de récurrences, d'atteinte du sein controlatéral et de métastases ganglionnaires et viscérales élevées avec un taux de survie à 5 ans faible. Les tumeurs de sous type basal partagent de très nombreuses similitudes moléculaires avec les carcinomes survenant dans un contexte de mutations héréditaires du gène BRCA1. Cette similitude est actuellement mise à profit dans le traitement. En effet, les patientes pourraient bénéficier de la thérapie ciblée par les inhibiteurs de PARP (Polymérase poly-ADP-ribose)⁽³³⁾.

Évaluation des lymphocytes intra-tumoraux (TIL)

Le rôle central tenu par les lymphocytes infiltrant la tumeur (ou TIL pour tumor infiltrating lymphocytes) a été clairement démontré. Dans les cancers du sein, les TIL ont été caractérisés de façon extensive, en fonction de leur localisation (périphérique et/ou intratumorale)

et de leur phénotype (B, CD20+; T CD3+, CD4+ ou CD8+ ; NK [natural killer])⁽³⁴⁾ ; notamment selon les différents types histologiques (carcinome médullaire, micropapillaire)⁽³⁵⁾ ou moléculaires (basal-like, HER2, luminal B)^(36,37). Une corrélation entre le micro-environnement et le pronostic a été établie. De nombreuses études se penchent actuellement sur la relation immunothérapie et profil immun en utilisant les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (PDL1). L'immunohistochimie en multiplex permet actuellement une meilleure appréciation qualitative et quantitative du micro-environnement de la cellule tumorale⁽³⁸⁾.

Apport des techniques de biologie moléculaire

a. Le concept de signature moléculaire : Les signatures moléculaires sont testées pour leur capacité à identifier les patientes dont le pronostic est suffisamment bon pour que la chimiothérapie adjuvante ne soit pas nécessaire. Plusieurs essais randomisés évaluent actuellement l'intérêt des signatures moléculaires dans le cancer du sein : Mamma Print qui évalue 70 gènes ; Oncotype DX, tests basés sur les mesures d'expressions de 21 gènes, Endo Predict qui évalue 11 gènes^(39,40).

b. Le séquençage de nouvelle génération (Next-Generation Sequencing [NGS]) ; permet le séquençage simultané de plusieurs centaines de milliers de molécules d'ADN accrochées à une surface solide⁽⁴¹⁾. Appliqué à la médecine, le NGS autorise le séquençage de génomes complets (ou d'exomes, correspondant à la totalité des séquences d'ADN codant des protéines) chez un individu, en quelques heures⁽⁴²⁾. Seuls 3 à 13 % des patients ont pu bénéficier d'une thérapie ciblée anti-tumorale fondée sur la génomique. La généralisation de cette technique permettrait de traiter les patients à la carte.

c. La biopsie liquide : les progrès en biotechnologie permettent actuellement de retirer de plus en plus d'informations des biopsies liquides, basées sur des petites quantités de matériel d'origine tumorale, larguées dans le sang périphérique mais également dans le LCR, les épanchements, les urines, voire dans la salive et le liquide vaginal. Elle peut être réalisée dans un but diagnostique, thérapeutique et dans le suivi des patientes, dans le but de rechercher une éventuelle récurrence et/ou métastase ou surveiller l'apparition possible de résistances pour ajuster le choix d'une thérapie ciblée⁽⁴³⁾. Cette nouvelle technique est d'un grand apport puisqu'elle correspond à un geste non invasif et représente une alternative à la biopsie classique dont les caractères invasif ou itératif peuvent constituer une en-

trave pour le praticien et la patiente. La biopsie liquide constitue une technique qui révolutionnera probablement les pratiques au quotidien ⁽⁴⁴⁾.

Conclusion

L'arsenal thérapeutique et la stratégie à déployer ne sont efficaces que si la caractérisation de la tumeur est précise. Cette caractérisation se voit aujourd'hui optimisée grâce aux techniques de biologie moléculaire.

La mise au point de nouvelles thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de PARP et les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (PDL1), ouvrira probablement de nouvelles perspectives thérapeutiques mais placera le pathologiste encore une fois au cœur de la chaîne diagnostic-traitement.

Date de soumission

29 Juin 2019.

Liens d'intérêts

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

Références

1. El Saghir NS, Khalil MK, Eid T et al. Trends in epidemiology and management of breast cancer's in developing Arab countries: a literature and registry analysis. *Int J Surg* 2007; 5:225-33.
2. Registre des Tumeurs d'Alger 2015.
3. F.Penault-Lorca. Guide de pathologie du cancer du sein. Du compte-rendu à la décision thérapeutique : données actuelles.
4. WHO, Tumours of the breast. Pathology and Genetics, ed. P Devilee. 2012, Lyon : IARC Press.
5. Fitzgibbons PL et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-78.
6. Fourquet A. Les résultats à long terme des traitements conservateurs du cancer du sein. *J Le sein* 1004; 4:40-4.
7. Adami Ho et al. The relationship between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315 :559-563.
8. Anonyme. Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie loco-régionale ou métastatique et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. *Cancers du sein non métastatiques*. FNCLCC Ed. Standards, options et recommandations, Paris: Arnette Blackwell: 1996 :51-71.
9. Teresa P. Raposo, Hugo. Arias-Pulido, Nabila Chaher, Streven N. Fiering, D.J. Argyl, Justina Prada, Isabel Pires, Fellisbina Luisa Queiroga. Comparative aspects of canine and human inflammatory Breast Cancer ». Breast cancer research and treatment. N° manuscript CNCR-16-2071.10- Elston CW et al. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20: 479-498.11-Sigal-Zafrani B, Mac Grogan G, Vincent-Saloman A, Arnould L. Pathologie mammaire. Académie internationale de Pathologie. Enseignement Post Universitaire. 2013.
10. Carter CL et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
11. De Mascarel I et al. Obvious peritumoral emboli: an exclusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998;34:58-65.
12. Leonard C, Corkill M, Tompkin J, Zhen B, Waitz D, Norton L, et al. Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumour extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995;13(1):47-53.
13. De Mascarel I, Trojani M, Abadjian G, Durand M, Bonichon F, Coindre J M et al. Axillary lymph nodes in breast cancer. Comparison of standard histological analytical technics and macroscopic serial sections. *Bull Cancer* 1982;69(5):451-5.
14. Jaquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM et al. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61(6): 873-6.
15. Ghossein NA, Alpert S, Barba J, Pressman, Lorenz E, et al. Breast cancer. Importance of adequate surgical excision prior to radiotherapy in the local control of breast cancer in patients treated conservatively. *Arch Surg*, 1992;127(4):411-5.
16. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78(9):1921-8.
17. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patient with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74(6):1746-51.
18. B. Sigal-Zafrani. Évaluation des limites d'excision chirurgicale en pathologie mammaire. 32ème Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM).
19. Adem C. et Petit T. Pathologie gynécologique, le fascicule. Extrait du « Mémento de pathologie ». 1ère édition 2006. Editions Vernazobres-Greco.
20. Diaz LK. et al. Estrogen receptor analysis for breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2005;12(1):10-19.
21. American Society of Clinical Oncology College of American Pathologists Guidelines Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2010;134:907-922.
22. Hoang MP, Sahin AA, Ordonez NG, Sneige N. HER2/neu gene amplification compared with HER2/neu protein overexpression and interobserver reproducibility in invasive breast carcinoma.
23. Jacobs TW, Gown AM, Yazii H et al. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER2/ neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1974-82.
24. Jorna Isola, Minna Tanner. Chromogenic in Situ Hybridization in Tumor Pathology. *Methods in Molecular Medecin*, vol 79: Molecular Diagnosis of Cancer.
25. Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie: expérience de l'institut Curie Hôpital René-Huguenin et revue de la littérature *Cancer/Radiothérapie* 18 (2014) 35-46.
26. Serenella Eppenberger-Castori, Dan H. Moore, Ann D. Thor, Susan M. Edgeron et coll. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. *The international Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 34 (2002) 1318 ,1330.
27. Ki-67 expression is increased in p16-expressing triple-negative breast carcinoma and correlates with p16 only in p53-negative tumors Jessica Sugianto, Venetia Sarode, Yan Peng, *Human Pathology* (2014) 45, 802-809.
28. Stephens RW, Brunner N, Janicke F, et al. (1998). The urokinase plasminogen activator system as a target in breast cancer for prognostic studies. *Breast Cancer Resat* 52 :99-111.
29. Look MP, Van Putten WL, Duffy MJ, et al. (2002) Pooled analysis of prognostic impact of urokinase type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 94:116-28.
30. Tischkowitz Marc, Jean-Sebastien Brunet, Louis Begin, David Huntsman, Maggie Cheang, Lars Akslen, Torsten Nielsen, et William Foulkes. 2007. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 7, n° 1: 134.
31. De Bono J, Ramanahan RK, Mnal L et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer* 2017; 7:620-9.
32. Kruger JM, Wemmert C, Sternberger L, et al. Combat or surveillance. Evaluation of the heterogeneous inflammatory breast cancer microenvironment. *J Pathol* 2013; 229 : 569-578.
33. Guo X, Fan Y, Lang R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast. *Mod Pathol* 2008 ; 21 : 1101-1107.
34. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:105-113.
35. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1949-1955.
36. Hugo Arias-Pulido, A. Cimino-Mathews; Nabila Chaher, C. Qualls, N. Joste, C. Colpaert, J. Marotti, M. Foisey, E. Possnitz, L.A. Emens, Streven N. Fiering. The combined presence of CD20+ B cells and PD-L1+ tumor infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome: Breast Cancer Research and Treatment. S 10549-018-4834-7.
37. Koscielny S. Why most gene expression signatures of tumours have not been useful in the clinic? *Sci Transl Med* 2010; 2:14ps2
38. C. Le Goux, D. Damotte, S. Vacher, N. Barry, Delongchamps, M. Sibony, B. Terris, M. Zerbib, I. Bieche, G. Pignot. Identification d'une signature moléculaire prédictive du risque de progression des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.07.195>.
39. Shendure J, Porreca GJ, Rappas NB et al. Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science* 2005;309(5741):1728-32.
40. Tannock IF, Hickman JA. Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 2016;375(13):1289-94.
41. Alain R. Thierry, Rita Tanos. La biopsie liquide. Une voie possible pour le dépistage du cancer. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 824-832.
42. Christoforos Astaras, Ana Dolcan, Bettina Bisig, Khalil Zaman. La biopsie liquide, une nouvelle opportunité pour l'oncologie personnalisée : *Rev Med Suisse* 2018 ; 14 : 1028-82