



HAL
open science

Classification biomoléculaire des cancers infiltrants du sein : corrélations radio-histologiques et impact dans l'évaluation de la taille tumorale. Etude rétrospective de 427 patients à l'Institut de Cancérologie de Lorraine opérés d'avril 2012 à octobre 2013

Sarah Bezaz

► **To cite this version:**

Sarah Bezaz. Classification biomoléculaire des cancers infiltrants du sein : corrélations radio-histologiques et impact dans l'évaluation de la taille tumorale. Etude rétrospective de 427 patients à l'Institut de Cancérologie de Lorraine opérés d'avril 2012 à octobre 2013. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770641

HAL Id: hal-01770641

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770641>

Submitted on 29 Apr 2024

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

par

Sarah Bezaz

Le 24 octobre 2014

Classification biomoléculaire des cancers infiltrants du sein : corrélations radio-histologiques et impact dans l'évaluation de la taille tumorale. Etude rétrospective de 427 patients à l'Institut de Cancérologie de Lorraine opérés d'avril 2012 à octobre 2013.

Examineurs de la thèse

Président :	le Professeur Marchal Frédéric
Juges:	le Professeur Claudon Michel
	le Professeur Peiffert Didier
	le Dr Henrot Philippe
	le Dr Harlé Alexandre



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Professeurs

1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
3 ^{ème} Cycle : <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »</i>	Professeur Marc DEBOUVERIE
<i>DES Spécialité Médecine Générale »</i>	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
École de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
Recherche :	Professeur Didier MAINARD
Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires ternes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
 CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
 DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel
 MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis
 PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT -
 Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT -
 Michel RENARD
 Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON
 Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert
 UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel
 WAYOFF
 Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques
POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLAN – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

(stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

DEDICACES

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Frédéric Marchal

Professeur de cancérologie,

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse. Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre grande culture chirurgicale. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur du respect qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

*A notre Maître et juge
Professeur Michel Claudon*

Professeur de radiologie,

Nous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt. Soyez assuré de notre très grande gratitude et de notre profond respect.

*A notre Maître et juge
Professeur Didier Peiffert*

Professeur de radiothérapie,

Pour avoir accepté de faire partie du jury, vos profondes connaissances et votre expertise oncologique donnent à ce jugement une dimension particulière, soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

*A notre Maître et juge :
Dr Philippe Henrot*

Radiologue, praticien spécialiste

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger et juger cette thèse. Je me réjouis de poursuivre ma formation au sein de votre équipe.

*A notre maître et juge :
Dr Alexandre Harlé*

Pharmacien, praticien spécialiste

Nous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt. Je vous prie d'accepter le témoignage de notre profond respect.

*A mon maître:
Monsieur le Professeur Denis Régent*

*Professeur de radiologie
Je vous prie de croire en l'immense respect et admiration portés à votre
personne et à votre travail. Votre détermination à l'excellence est un modèle.*

A mes Maîtres d'étude :
Monsieur le Professeur Anxionnat
Monsieur le Professeur Blum
Monsieur le Professeur Bracard
Monsieur le Professeur Braun
Madame le Professeur Laurent
Monsieur le Professeur Lecompte
Monsieur le Docteur Ben Mahmoud
Madame le Docteur Schmitt
Madame le Docteur Tardivon
Monsieur le Docteur Thomas
Madame le Docteur Polet

*Ainsi qu'aux praticiens hospitaliers, aux assistants, chefs de clinique que j'ai
eu la chance de côtoyer lors de ma formation.
Veuillez recevoir ici mes plus sincères remerciements.*

*A mes parents, je dédie mon travail.
Pour votre soutien.....je vous aime plus que tout*

*A mes grands-parents, allah ya rahamhoum
Bouya, Gidi, Nena Fatma, Nena d'Aydoilles,*

*A ma deuxième mère, Tata Touraya, et mon oncle El hadi, allah ya
rahamhoum*

*A ma meilleure amie de 97 ans, Ghislaine Roussel, pour ces promenades à
la Roseaie, son thé anglais et ses discussions*

*A mes sœurs, Nora et Nadia mes anciennes colocs, qui ont eu du
(difficilement) me supporter*

A mes frères Azzedine et Mehdi, ma belle-sœur Myriam.

*A mes cousins Mimoum, Faycel (qui m'a volé mes lapins, je les attends
toujours...), Faouzi et ma cousine Lilya*

A tous les membres de ma famille Bezaz et Boufenara

Aux amis

A mes copines du SLC (saut-le-cerf) : Amel, Sandra, la ritale, Sousou, Kéké, Malika pour les week-ends spinaliens et au Bureau

A Amel (bis), pour les coups de mains de dernière minute : déménagement 1, déménagement 2, thèse etc etc

Aux amis que je connais depuis l'école maternelle ; Steven et Cécile

A Nora et à son ancien super appartement du Haut-du-lièvre (notre appartement-salle de travail) durant l'externat et sa petite fille Sara

A Malika, pour son super coaching avant le concours de l'internat

A Leïla, pour les heures passées dans la salle bleue et le super voyage en Martinique

A Nouria, les pauses durant les quelques gardes où ont a eu le répit de discuter, tous les cafés-terrasses, narguilés, restaurants que l'ont a partagé et ceux à venir mais à Paris inchallah

A mes co-internes

Anne, Marie, Anne-sophie, Stéphanie : que d'excellents souvenirs à base de chocolat, cannettes de coca-cola, e-shopping, corrections de fautes d'orthographe de mes power-points et thèse....d'entraide et de travail ! Xavier, Clémence, Marion, Leila, John, JB, Hélène et ses OPT, Phiphi, Aurélie, Guillaume, Redwann, Florence et à tous les autres.

Aux manipulateurs, manipulatrices, secrétaires avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, de la Maternité Pinard (mention spéciale pour mon meilleur pot de départ ; super gâteau et cadeau !n'est-ce pas patate..euh non banane..), de Guilloz, Brabois, de la Neuroradiologie, de l'ICL, d'Epinal, du service de médecine nucléaire de Metz (2^{ème} meilleur pot de départ) et de l'Institut Curie.

Au pneu Michelin de mon enfance.

SERMENT

« Au moment d'être admise 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 leurs 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION	17
2 RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES.....	19
<u>2.1 GENERALITES.....</u>	<u>19</u>
<u>2.2 RAPPEL SUR LE DEPISTAGE</u>	<u>21</u>
2.2.1 DEPISTAGE ORGANISE.....	21
2.2.2 SURDIAGNOSTIC.....	22
2.2.3 EN PRATIQUE.....	25
2.2.4 UNE PARTICULARITE : LES PATIENTES FAR.....	28
3 MISE AU POINT	30
<u>3.1 ANATOMOPATHOLOGIE DU CANCER INFILTRANT DU SEIN.....</u>	<u>30</u>
3.1.1 HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN.....	30
3.1.1.1 ONCOGENESE GENERALE.....	30
3.1.1.2 BASES DE L'ONCOGENESE DU CANCER DU SEIN.....	31
3.1.1.2.1 QUELS GENES IMPLIQUES?.....	31
3.1.1.2.2 DE L'IN SITU A L'INFILTRANT ?.....	36
3.1.1.3 PROGRESSION GANGLIONNAIRE.....	38
3.1.1.4 PROGRESSION METASTATIQUE.....	40
<u>3.2 CLASSIFICATIONS USUELLES DU CANCER DU SEIN</u>	<u>42</u>
3.2.1 OMS 2012.....	42
3.2.1.1 LESIONS NON INFILTRANTES	42
3.2.1.2 LESIONS INFILTRANTES	44
3.2.2 TNM.....	47
3.2.3 GRADE SBR.....	52

3.2.4 ET AUTRES FACTEURS PREDICTIFS ET PRONOSTIQUES.....	54
<u>3.3 LA CLASSIFICATION BIOMOLECULAIRE.....</u>	<u>60</u>
3.3.1 MICROPUCES A ADN, ARN.....	60
3.3.2 ETUDES PRINCEPS DE PEROU ET SORLIE.....	62
3.3.3 LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS.....	66
3.3.4 CORRELATION IHC ET CLASSIFICATION BIOMOLECULAIRE.....	67
4 REVUE DE LA LITTERATURE :	69
<u>4.1 LES ASPECTS A CE JOUR CONNUS EN IMAGERIE DE LA CLASSIFICATION BIOMOLECULAIRE</u>	<u>69</u>
4.1.1 SOUS-TYPE LUMINAL.....	69
4.1.2 SOUS-TYPE HER2+.....	71
4.1.3 SOUS-TYPE BASAL-LIKE ou TN.....	73
4.1.4 AUTRES SOUS-TYPES DECRITS : APOCRINE, CLAUDIN-LOW.....	75
<u>4.2 EVALUATION DE LA TAILLE TUMORALE (infiltrante).....</u>	<u>75</u>
4.2.1 LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'IMAGERIE.....	75
4.2.2 LES MARGES CHIRURGICALES.....	79
5 ETUDE	79
<u>5.1 OBJECTIFS.....</u>	<u>79</u>
<u>5.2 MATERIEL ET METHODE.....</u>	<u>80</u>
<u>5.3 POPULATION.....</u>	<u>82</u>
5.3.1 CRITERES D'INCLUSION.....	82
5.3.2 CRITERES D'EXCLUSION.....	82
<u>5.4 VARIABLES RECUEILLIES ET ANALYSE STATISTIQUE.....</u>	<u>84</u>
6 RESULTATS.....	85
<u>6.1 DONNES CLINIQUES ET DENSITE MAMMAIRE</u>	<u>86</u>
<u>6.2 EN MAMMOGRAPHIE.....</u>	<u>90</u>

<u>6.3 EN ECHOGRAPHIE</u>	93
<u>6.4 EN IRM</u>	96
<u>6.5 CLASSEMENT ACR</u>	99
<u>6.6 TAILLE TUMORALE</u>	100
7 DISCUSSION	103
8 CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE	110
RESUME	117

1 Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer et la première cause de décès par cancer chez la femme.

En France, en 2012 près de 48800 nouveaux cas et 11886 décès ont été recensés [1]. On estime

qu'une femme sur huit sera atteinte au cours de sa vie par un cancer du sein. Il s'agit donc d'un

enjeu majeur de santé publique avec un impact qui reste considérable en terme de mortalité et ce

malgré les progrès réalisés en imagerie (dépistage de la population générale et des femmes à

risques, IRM ...) et dans tous les domaines thérapeutiques (technique du ganglion sentinelle,

radiothérapie conformationnelle, génétique, thérapies ciblées, ...).

Le cancer du sein naît de cellules épithéliales qui composent l'unité ductulo-lobulaire. Ce fut l'un

des premiers « modèles cancérologiques » de thérapie ciblée : par la découverte des récepteurs

hormonaux aux œstrogènes en 1966 par Jensen, l'hormonothérapie fut développée avec le

tamoxifène, apportant ainsi un bénéfice en termes de survie sans récurrence. Puis, d'autres

marqueurs phénotypiques furent découverts (statut HER2, Ki 67...) jusqu'au concept de

« signature moléculaire » avec les premiers travaux publiés de Pérou et Sorlie [2] par le biais de

puces à expression génique. Le cancer du sein est une maladie complexe et très hétérogène

résultant d'altérations génomiques : les plus communes ont permis d'établir des sous-groupes :

luminal A, luminal B, HER2+, basal-like (avec comme raccourci la terminologie triple négatif), et

normal-like. Ces différentes catégories présentent des caractéristiques immuno-histochimiques qui permettent de les différencier en pratique courante sans avoir recours à des techniques complexes et coûteuses (les puces à ADN ou ARN par exemple). La connaissance de ces caractéristiques résultant de l'expression génomique du cancer du sein est importante : l'impact de cette classification permet, de manière prépondérante, de déterminer le pronostic et la valeur prédictive de réponse au traitement : on ne peut se limiter aux critères que sont la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le grade SBR... [3].

Actuellement, de très nombreuses études de corrélation histopathologique (basées sur les classifications OMS et les facteurs pronostiques) et l'imagerie existent, mais peu prennent en compte de la classification biomoléculaire.

Nous nous sommes posés les questions suivantes : existe-t-il des caractéristiques morphologiques en imagerie des principaux sous-types (Luminal A, Luminal B, Luminal B-HER2, HER 2 et triple négatif) ? Existe-t-il des concordances ou discordances de l'estimation de la taille tumorale entre les différentes modalités d'imagerie (mammographie, échographie et IRM dans les cas où elle est réalisée) avec comme référence la taille de la pièce opératoire pour chacun de ces sous-types.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 427 patients pris en charge consécutivement à l'Institut de Cancérologie de Lorraine pour un cancer du sein infiltrant d'avril 2012 à octobre 2013.

2 Rappels épidémiologiques

2.1 GENERALITES

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique. Premier cancer chez la femme dans le monde, la morbidité et mortalité sont considérables [4]. Il existe des différences significatives en terme d'incidence et de survie de part l'existence de facteurs de risque (âge, génétiques, familiaux, densité mammaire, allaitement...etc.) [5,6 ,7]. Mais également du fait de prises en charge thérapeutique dépendant de facteurs socio-économiques (accès aux soins, infrastructures : exemple des centres régionaux de lutte contre le cancer en France créés en 1945).

Les dernières statistiques mondiales publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, agence spécialisée de l'OMS, [4]) en décembre 2013, font état d'une augmentation du nombre de nouveaux cancers dans le monde et particulièrement le cancer du sein. Selon Globocan 2012 (dernière version de la base de données du CIRC en ligne sur internet, on estime à 14 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer en 2012 contre respectivement 12,7 millions et 7,6 millions en 2008. En tête, le cancer du poumon avec 1,8 million de cas soit 13% du total. Le cancer du sein est en deuxième position avec 1,7 million de cas soit 11,9%, puis vient le cancer colo-rectal avec

du poumon reste le plus meurtrier, puis le cancer du foie et de l'estomac. Depuis 2012, l'incidence du cancer du sein a augmenté de plus de 20% et la mortalité de 14%. Il reste la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme (522 000 décès) et le cancer le plus souvent diagnostiqué chez la femme [4]. Cette évolution est mondiale : même dans les pays les moins développés, du fait de la modification du mode de vie conduisant à l'exposition à des facteurs de risques. Parmi ceux-ci, on distingue les facteurs non modifiables et modifiables. Les facteurs non modifiables correspondent au risque génétique comme les patients porteurs de la mutation BRCA1 ou BRCA2, les facteurs liés à l'activité hormonale ovarienne (les grossesses , l'allaitement [4]). Pour les facteurs modifiables, il est reconnu que les traitements hormonaux, la corpulence, l'activité physique, l'alcool, l'alimentation, le diabète de type 2 [5], l'alimentation ont un impact sur la survenue du cancer du sein. La tendance générale étant à l'occidentalisation des populations, l'exposition aux facteurs de risques modifiables augmente et explique en partie les évolutions de l'épidémiologie du cancer du sein. A cela, s'ajoute des inégalités importantes de la mortalité par cancer du sein. Ainsi, si l'on compare l'incidence plus élevée en Europe occidentale (90 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an) par rapport à l'Afrique de l'Est (30 pour 100 000) on voit que les taux de mortalité sont presque identiques.

En France, on estime l'incidence de 104,5 pour 100 000 PA (personne-années) et la mortalité de 16,4 pour 100 000 [4]. Le taux d'incidence entre 1980 et 2005 a plus que doublé (dépistage organisé, campagnes de sensibilisation, amélioration des techniques) : 34% des cancers diagnostiqués en France chez la femme sont des cancers du sein. C'est la première cause de mortalité chez la femme de 35 à 55 ans : environ 12 000 décès par an.

Cependant, ces dix dernières années la mortalité commence à diminuer ; selon le rapport de l'INVS 2009 [8 ,9] : 29 femmes sur 100 000 décédaient de cette pathologie en 1993, contre 27,4 pour 100 000 en 2000 et 26,5 pour 100 000 en 2001 et 2002. Ces résultats proviennent sans doute d'un dépistage plus précoce et d'une meilleure prise en charge. Tous stades confondus, plus de 85% des patientes survivent 5 ans après le diagnostic. Au total, on estime qu'en France environ 34% des cancers chez les femmes sont des cancers du sein (contre 15% des cancers dans le groupe hommes avec femmes).

2.2 RAPPEL SUR LE DEPISTAGE

2.2.1 Le dépistage organisé

Le cancer du sein, de part ses caractéristiques épidémiologiques (maladie fréquente et grave), de la connaissance de son histoire naturelle, d'une phase préclinique longue, d'un moyen de détection relativement efficace et simple (la mammographie) et l'existence de

thérapies efficaces (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) donne lieu dans de nombreux pays à un dépistage organisé.

A ce jour, 11 méta-analyses confirment l'efficacité du dépistage avec une baisse de la mortalité relative de 10 à 30%. Ainsi, la méta-analyse de Nelson [10] publiée en 2009 estime entre 14% et 32% la baisse de la mortalité spécifique par cancer du sein chez des femmes de 39 à 69 ans. Il souligne également l'importance d'un nombre suffisant de participantes : pour éviter un décès par cancer il faut dépister 1904 patientes de 40-49 ans, 1339 patientes de 50-59 ans et 377 patientes de 60-69 ans pendant 10 ans.

Le dépistage organisé en Norvège a été étudié par Kalager et al [11] : à partir de données de 40 075 femmes ayant un cancer du sein, ils en déduisent un taux de décès évité de 7,2 pour 100 000 personne-années dans le groupe dépisté et de 4,8 décès pour 100 000 personne-années dans le groupe non dépisté soit une réduction de la mortalité d'environ 10%. Ils estiment à environ 18 % la baisse de la mortalité par l'amélioration de la prise en charge en oncologie. Le dépistage n'est cependant pas un moyen de prévention secondaire infaillible : il existe des faux-négatifs (avec ce que l'on appelle cancer de l'intervalle soit 10 à 15% des cancers) et des faux-positifs.

2.2.2. Et le surdiagnostic ?

Un cancer surdiagnostiqué est une maladie néoplasique dont l'évolution naturelle n'entraînera pas le décès du patient. Dans la majorité des cas, cela conduit donc à un sur-traitement. L'estimation est difficile avec dans la littérature des chiffres très variables : une étude suédoise [12] estime le surdiagnostic à 24% soit un cancer dépisté sur 4 et Junod [13] à 75% .Les méta-analyses de la Cochrane Collaboration [14, 15,16] publiées en 2001, 2009, 2011, établissent l'absence de baisse de mortalité spécifique et évaluent entre 15 et 75% le surdiagnostic. Pour 2000 femmes dépistées tous les ans pendant 10 ans : une vie serait sauvée, 10 patientes surtraitées car surdiagnostiquées et 200 seraient faux-positives. Par ailleurs, le nombre de décès évités est toujours rapporté dans les travaux retenus au nombre de femmes invitées dans le programme et non au nombre de femmes réellement dépistées. Au Vu des taux de participation qui fluctuent entre 50 et 80%, les chiffres sont totalement différents passant d'un décès évité pour 2000 femmes invitées selon les estimations de la «Cochrane Collaboration » à un décès évité pour 455,303 et 426 femmes réalisant effectivement sa mammographie tous les 2 ans entre 50 et 59-60 et 69 et 70 et 79 ans, respectivement selon Hendricks et al [17] .

L'étude de Goztsche et Jorgensen [18] estime qu'un radiologue lisant 9 000 mammographies annuelles chez des femmes de plus de 50 ans, évite 2 décès par cancer, reconvoque 820 femmes et réalise 110 biopsies retrouvant 42 cancers dont 18 correspondraient à du surdiagnostic.

Il est important de noter que le surdiagnostic concerne en particulier la détection des tumeurs de stade précoce au grade histologique favorable comme les cancers canaux « in situ » (CCIS), c'est-à-dire des lésions cancéreuses limitées au tissu qui leur a donné naissance et à un stade non infiltrant. En 2010, les CCIS ont représenté 15% de l'ensemble des cancers du sein diagnostiqués dans le programme national [19]. Des études anciennes sur autopsies ont révélé la présence d'un cancer du sein occulte (de fait des CCIS) pour 4 à 14 % des femmes décédées pour d'autres motifs [20]. Le suivi de cas de CCIS après biopsie non suivie de traitement a par ailleurs indiqué que de l'ordre de un CCIS sur trois pourrait évoluer vers un carcinome infiltrant (14 à 60% des cas selon les études, celles-ci étant anciennes et réalisées sur de petits effectifs) [21, 22]. Une étude observationnelle française prospective portant sur 1 289 CCIS diagnostiqués en 2003-2004, indiquait enfin qu'une majorité de ces CCIS étaient de grades intermédiaire (II) ou élevé (III) [23]; bien que ceci engage à revoir la proportion de CCIS potentiellement évolutifs à la hausse, ces cas ne sont cependant pas représentatifs des CCIS détectés par le programme de dépistage national : la proportion de CCIS évolutifs détectés par le dépistage est donc relativement incertaine.

Parallèlement, les lésions frontières avec l'extension du dépistage organisé ont vu leur incidence augmenté .Elles regroupent différentes entités, néoplasie lobulaire, hyperplasie canalaire atypique à laquelle se sont ajoutées les lésions cylindriques atypiques. Leur définition est basée sur le

risque relatif de développer ultérieurement un cancer du sein et soulèvent de multiples problèmes.

Dupont et Page ont publié aux débuts des années 1980 une étude réalisée à partir de 3300

patientes opérées pour une lésion bénigne [24]. La relecture des lames a permis de classer toutes

les lésions selon des critères qualitatifs et quantitatifs précis : les hyperplasies classées selon leur

intensité (hyperplasie simple, modérée et floride) et la présence d'atypies cytologiques et

architecturales (hyperplasie atypique). Le suivi clinique qui excédait 17 ans a permis la

détermination du risque relatif rapporté à chacune des lésions histologiques. Le risque le plus

élevé était associé aux lésions d'hyperplasie atypique, lobulaire et canalaire, atteignant quatre fois

celui de la population générale. Ce risque histologique est additif aux autres risques connus.

Ainsi l'augmentation de fréquence relative des lésions d'hyperplasie atypique mammaire est

contemporaine de la généralisation du dépistage organisé du cancer du sein en France : la

fréquence des lésions mammaires isolées d'hyperplasie atypique sur une série de biopsies

mammaires chirurgicales est de 3,6 % en 1985 [25] et de 23 % en 2007 [26]. Ces éléments

expliquent la notion de surdiagnostic.

2.2.3 En pratique

Grâce au dépistage, plus d'un tiers des cancers invasifs dépistés sont au stade T1a et T1b [27].

Autrement dit, le dépistage organisé permet de détecter des cancers à des stades de plus en plus

« précoces » où l'extension ganglionnaire est faible voir inexistante. L'évaluation précise de l'impact du dépistage organisé est difficile (en France, il n'y a aucune étude prospective par exemple mais également dans d'autres pays), cependant on estime que de 150 à 300 décès par cancer du sein seraient évités pour 100 000 femmes participant régulièrement au programme de dépistage pendant 7 à 10 ans [28].

Concernant la controverse du surdiagnostic, il faut noter que d'une part il existe un biais majeur des études comparatives de population avec notamment l'effet cohorte. Le travail de l'EUROSCREEN GROUP [29] a montré que la comparaison de cohortes à des périodes différentes dans des régions ou des conditions socio-économiques différentes entraînaient des biais liés à des factures de risques différents et l'effet cohorte. Ainsi, le risque cumulé de 0 à 74 ans de décès par cancer du sein d'une femme née en France en 1910 était d'environ 5 %, il est de plus de 12 % pour une patiente née en 1980 [30]. Dans d'autres situations, la comparaison de l'incidence avant et après la mise en place de l'action de dépistage dans la même population induit un biais lié au vieillissement de la classe d'âge. Enfin, dans toutes les études de cohortes se pose le problème de la contamination du groupe témoin par des patientes qui effectuent aussi des mammographies et qui bénéficient donc de celles-ci sans être comptabilisées dans le groupe dépistée. D'autre part, on peut critiquer le fait que peu d'études soient indépendantes. Les radiologues n'ayant pas d'intérêt à dévaloriser leur travail de dépistage et les épidémiologistes

cherchant à diminuer les coûts de santé publique. Une revue indépendante des bénéfices et risques du cancer du sein fut publiée en 2012 dans le Lancet [31] : elle montre une diminution de la mortalité par cancer du sein de 20% et évalue le surdiagnostic à 11%.

PRINCIPE DE PRECAUTION

A l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen permettant de prédire le caractère évolutif des cancers du sein : il n'existe aucune technique d'imagerie, anatomopathologique ou génétique déterminant le devenir de ces cancers. Il nous est impossible de dire qu'un tel est quiescent ou aurait une évolutivité péjorative. La prise en compte de la balance bénéfices-risques incite à la prudence et à poursuivre le dépistage. Et ce d'autant plus qu'avec les découvertes biomoléculaires, on comprend de mieux en mieux l'hétérogénéité du cancer du sein et qu'il est impossible pour les radiologues de se fier à son aspect morphologique notamment en imagerie. Ainsi, les cancers de sous-type basal-like connus maintenant pour avoir le plus mauvais pronostic [32] sont d'aspect rassurant, pouvant être infra-centimétriques, avec des contours réguliers, de forme ronde. Alors qu'ils évoluent rapidement et sont responsables d'extension métastatique précoce et multiple. Ces constatations et bien d'autres (que nous évoquerons dans les chapitres suivants) incitent à la vigilance.

2.2.4 Conduite à tenir particulière du radiologue vis-à-vis des Femmes à risques (FAR)

Même si la majorité des cancers du sein sont des formes sporadiques, on considère que 5 à 10% sont des formes héréditaires dont certaines liées à des mutations germinales de l'un des gènes suppresseurs de tumeurs BRCA 1 et BRCA2 [33]. La transmission de la maladie se faisant sur le mode autosomique dominant. L'évolution vers un phénotype malin se fait par l'accumulation d'altérations somatiques : ainsi on distingue les patients mutés indemnes, les patients mutés atteints. Selon une étude d'Antoniou et al [34] le risque de cancer du sein à 70 ans est de 65% pour une femme mutée BRCA1 et de 45% pour une femme BRCA2. Le risque de cancer du sein bilatéral est également élevé puisque supérieur à 50% et de cancer de l'ovaire de 39% dans le groupe BRCA1 et 11% pour BRCA2.

Plus largement, on définit un groupe de patientes, dites femmes à risque (FAR) ou à risque très élevée : l'altération génétique de BRCA1 ou BRCA2 est confirmée ou les probabilités statistiques élevées calculées selon des modèles validés en oncogénétique (le modèle de Claus par exemple [35]) le sont sans qu'une mutation soit confirmée. Ce groupe est exclu du dépistage organisé, donnant lieu à une surveillance spécifique. Des groupes de réflexions en France et dans le monde ont permis d'établir des protocoles spécifiques et adéquats de surveillance [36]. Il est nécessaire de connaître cette population FAR (qui représente 5% des cancers) puisqu'il en découle des particularités génotypiques et phénotypiques ayant une incidence en imagerie. Ainsi, 57 à 80%

des cancers chez les patientes mutées BRCA1 sont de type basal-like (ou plus communément appelé triple négatif). Sur le plan anatomo-morphologique, on retrouve en majorité des cancers canaux infiltrants, selon une étude 74% , et le carcinome infiltrant médullaire, 13% [37].Ce sont des cancers de haut grade, avec index mitotique élevé. Les contours de la tumeur sont bien définis avec une infiltration lymphocytaire péri-tumorale sans stroma réaction. Pour les cancers BRCA2, les cancers sont de type fréquemment canalaire, peu ou moyennement différencié avec des contours plus nets que dans les formes sporadiques.

Dernièrement, dans le cadre du mois octobre rose l'Institut National du Cancer a par ailleurs dans ce sens fait une synthèse des recommandations de surveillance en soulignant le fait que le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge [38] . En l'absence d'autres facteurs de risque, on parle d'un niveau de risque « moyen » : c'est la population ciblée par le dépistage organisé. Certaines femmes présentent une probabilité bien plus importante que la moyenne d'être atteintes d'un cancer du sein. On parle pour elles d'un niveau de risque « élevé ».

Il s'agit des femmes qui ont des antécédents de cancer du sein ou certaines anomalies du sein ou qui ont été exposées à une irradiation thoracique à haute dose, notamment pour maladie de Hodgkin. Dans ces cas, une surveillance spécifique est proposée.

3 MISE AU POINT

3.1 ANATOMOPATHOLOGIE DU CANCER DU SEIN

3.1.1 L'histoire naturelle du cancer du sein infiltrant

3.1.1.1 Oncogenèse générale :

Afin de mieux comprendre l'évolution actuelle des pratiques anatomopathologiques, il est nécessaire de faire un rappel sur l'oncogenèse. Celle-ci se déroule en trois étapes principales

[39] :

- phase d'initiation: des mutations apparaissent au niveau de l'ADN cellulaire survenant dans 90% des cas dans les cellules somatiques. Ces altérations sont le fait d'agents promoteurs ou d'agents initiateurs. Dans 10% des cas, le cancer est héréditaire; il est dans ce cas lié à une prédisposition génétique. C'est le cas des patients porteurs de la mutation BRCA1 ou BRCA2.
- transformation cellulaire : la cellule cancéreuse acquiert la capacité à se multiplier, à proliférer et à conduire au cancer. Cela explique l'origine monoclonale de plusieurs cancers.

- prolifération clonale : les cellules cancéreuses étant dépourvues de système d'apoptose fonctionnelle (ou « mort programmée »), elles se multiplient à l'infini.

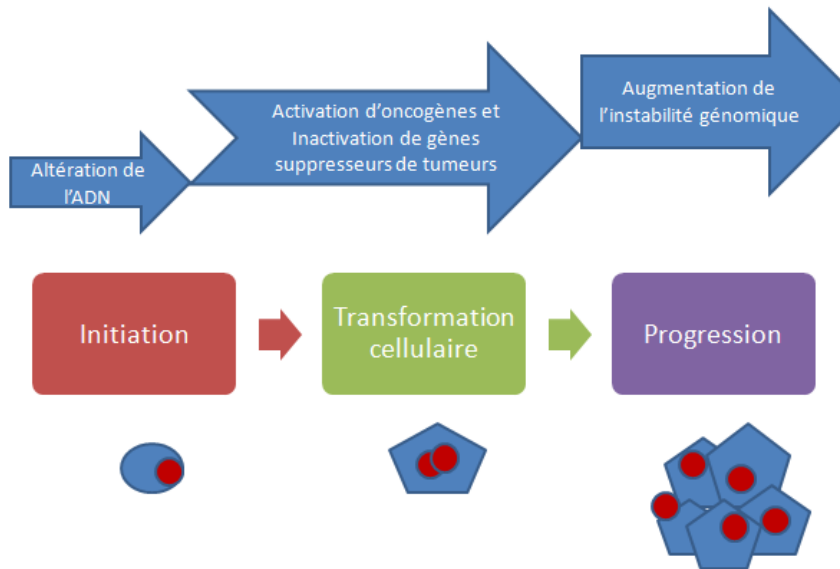


Figure 1

3.1.1.2 Bases de l'oncogenèse du cancer du sein infiltrant :

3.1.1.2.1 : Quels gènes impliqués ?

Les anomalies moléculaires les plus fréquentes à l'origine du développement tumoral mammaire sont représentées par des amplifications d'oncogènes codant majoritairement des facteurs de

croissance et leurs récepteurs mais également par des anomalies de gènes suppresseurs de tumeurs (gènes régulant l'apoptose). En matière de cancer mammaire, les gènes en cause fréquemment identifiés sont les suivants :

- *l'oncogène HER2* (ou c-erb-2 ou ERBB2) [40 ,41] : Il est situé sur le chromosome 17 (17q21).Il code une protéine de la famille des récepteurs de l'EGF, p185erbB2. Il est retrouvé amplifié dans 25% des cancers invasifs et 60% à 100% des comédocarcinomes du sein, aboutissant à une surexpression de la protéine correspondante à la surface des cellules cancéreuses mammaires. Cette protéine appartient à la famille des récepteurs à l'Epidermal Growth Factor (EGF) qui comprend également HER1, HER2, HER3, HER4. Ce sont des récepteurs membranaires chargés de transmettre via leur activité tyrosine-kinase intracellulaire des signaux extracellulaires et d'assurer le maintien de l'homéostasie du tissu épithélial. Lorsque HER2 est surexprimé, la protéine peut s'homodimériser et entraîner une signalisation mitogénique en dehors de toute stimulation. Il s'ensuit une dérégulation positive de la prolifération cellulaire, des phénomènes d'invasion et de néoangiogenèse.

- *l'oncogène ras* : Il s'agit d'une famille de gènes produisant des protéines intervenant dans la transduction intracellulaire des signaux. Les mutations des protéines ras sont communes à beaucoup de cancers et observées dans 30 à 80 % des cancers du sein.

- *l'oncogène c-myc* : codant la protéine Myc nucléaire susceptible d'augmenter la transcription et qui intervient aussi dans la régulation de l'apoptose [42]. Ce gène est localisé sur le chromosome 8 (8q24). On sait également qu'il intervient dans d'autres cancers : des anomalies de type translocation interviennent dans le lymphome de Burkitt et son amplification dans certains cancers du poumon.

- *le gène ccnd1* : codant la cycline D1 qui participe à la régulation du cycle cellulaire en participant à la transition G1/S du cycle. Ce gène a été identifié dans des adénocarcinomes de souris transgéniques [43].

D'autres proto-oncogènes existent mais les taux d'amplification sont considérés comme faibles (moins de 10%) [44].

Des inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs tels que *p53*, *Rb*, *P16*, *PTEN*, *BRCA1* et *BRCA2* sont également fréquentes.

- *les gènes BRCA1 et BRCA2* : découverts en 1994 et 1995, sont localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13. Une femme porteuse d'une mutation BRCA1 présente un risque cumulatif de cancer du sein au cours de sa vie de 80% versus 50 à 85% pour une femme mutée BRCA2 et 8% pour une femme sans prédisposition [45]. A noter également que dans la mutation BRCA2 la survenue du cancer est plus tardive. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la

réparation des altérations de l'ADN. BRCA1 est une protéine clé dans la détection des lésions de différentes natures, (cassures, anomalies nucléotidiques), dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation et permet la mobilisation des protéines de réparation. BRCA2 apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue de l'ADN. Le risque tumoral, bien que l'expression de ces gènes soit ubiquitaire, est essentiellement mammaire, et à moindre degré ovarien.

Un grand nombre de mutations existent : environ 500 pour BRCA1 et 300 pour BRCA2. Il faut, en cas de risque génétique, rechercher l'ensemble de ces mutations ce qui est très long (en France, en moyenne le temps estimé pour avoir les résultats est de un an [46]). Lorsque dans une famille, une mutation est confirmée, la recherche chez les membres de la famille se fait alors directement en cherchant uniquement la mutation connue du sujet-index.

-la mutation du gène p53 : est présente dans 20 à 50% des cancers du sein. C'est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17. L'expression normale de ce gène assure le blocage du cycle cellulaire en cas de lésion du matériel génétique, pour permettre à la cellule de réparer les dommages génomiques avant sa division [47]. Quand les lésions sont trop importantes, p53 peut induire un phénomène d'apoptose.

-le gène *PTEN* : il est démontré que l'inactivation hétérozygote de ce gène suppresseur de tumeur est impliquée dans la formation des cancers basal-like et que la perte d'expression de ce gène est associée de manière significative au cancer basal-like que ce soit dans les formes sporadiques ou dans celles associées aux mutations héréditaires de BRCA1 [48] .

- le gène *ATM* : il participe notamment au contrôle du cycle cellulaire (G1 et G2) et à la réparation des cassures. Lors de la réparation des cassures double brin de l'ADN, il y a interaction entre les deux gènes BRCA1 et ATM : un des produits du gène ATM est responsable de la phosphorylation de la protéine BRCA1 nécessaire à la réparation de l'ADN [49].

- le gène *bcl-2* : la protéine qui en découle va réguler négativement l'apoptose, dont la surexpression est corrélée à la présence des récepteurs hormonaux et semble donc associée à une évolution favorable.

- le gène *PIK3CA* : les mutations de ce gène jouent un rôle important dans la résistance à certaines thérapies ciblées [50].

D'autres gènes sont encore impliqués : *Rb*, ou *CDH1* (gène codant la protéine E cadhérine)...

A cela, s'ajoute le rôle d'un certain nombre de facteurs de croissance : EGFR, TGF, IGF...

- le gène *EGFR* : la protéine qu'il code est un récepteur transmembranaire tyrosine kinase qui active deux voies ; la voie MAPK et la voie impliquant PIK3 (des voies de signalisation impliquées dans le cycle cellulaire...). Il est altéré ou surexprimé dans environ 70% des cancers du sein [51].

Ces facteurs de croissance sont sécrétés par la cellule cancéreuse elle-même ou par les cellules du stroma, en particulier les fibroblastes. Ils ont pour effet de réguler ou d'accélérer la prolifération cellulaire. Ce sont des paramètres biologiques potentiels du pronostic, mais en dehors peut-être du récepteur de l'EGFR, ils n'ont pas d'application clinique actuellement.

. 3.1.1.2.2 De l'in situ à l'infiltrant ? :

Les mécanismes expliquant l'évolution de carcinome in situ à carcinome infiltrant ne sont cependant pas totalement élucidés. Deux hypothèses sont débattues : l'étude de pièces opératoires de mastectomie et certaines études réalisées à partir d'autopsies [52] ont révélé la fréquence des lésions précancéreuses dans l'environnement des cancers du sein. On observe des lésions d'hyperplasie atypique et de cancers in situ dans 50 à 80% des cas.

Cette association renforce l'idée que ces lésions sont pré malignes. Il s'agirait d'une voie lente de la cancérisation dans laquelle les cellules acquièrent des altérations successives et passent d'une étape à l'autre. La voie lente correspondrait aux cancers luminaux et /ou HER2+. Une seconde

voie, dite rapide, ne comporterait pas de précurseur et correspondrait aux cancers de type basal-like.

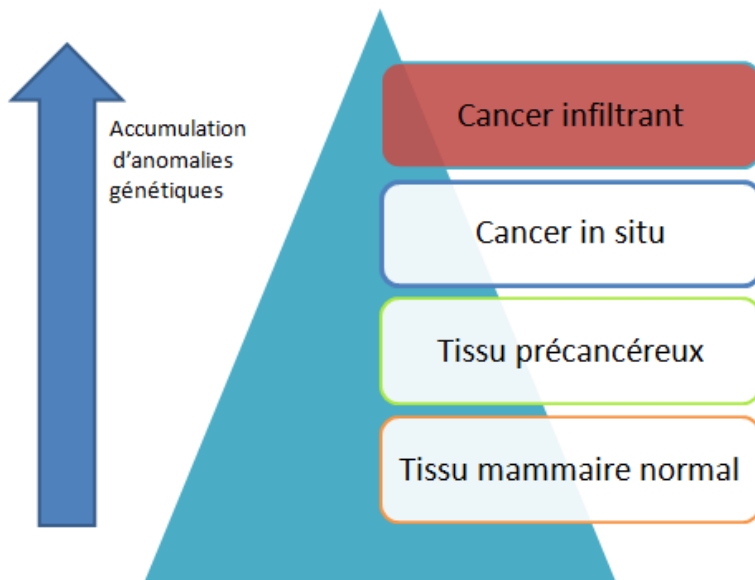


Figure 2

Plusieurs hypothèses ont été élaborées : la sélection d'une sous-population de cellules ayant des aberrations génétiques spécifiques et l'acquisition de nouvelles altérations génomiques, ou encore l'hypothèse selon laquelle des mécanismes non génétiques seraient médiés par le microenvironnement tumoral. Comme le carcinome infiltrant, le CCIS est un groupe aussi complexe et hétérogène. Des études ont montré que les mêmes sous-types moléculaires (luminal A, luminal B, HER2+ et basal-like) existent dans le CCIS. Il existe un continuum prouvé par la mise en évidence d'altérations génomiques communes :

- Des études rapportent la surexpression d'HER2 dans 40% des CCIS. La surexpression de HER2 est plus fréquente dans le sous-type comédocarcinome dans environ 80 à 100% [53].
- Le taux moyen de l'expression de cycline D1 dans le CCIS est de l'ordre de 55% .
- Chasle et al [54] ont montré que l'expression de la cycline A est significativement plus élevée dans le sous-type comédocarcinome.
- Parmi les marqueurs de l'apoptose, on retrouve *P53*, *bcl-2*, *c-myc* et *Bax* (protéine jouant un rôle dans la promotion de l'apoptose). Des études rapportent un taux moyen de mutation de P53 dans le CCIS de l'ordre de 53%, de 55% pour *bcl-2*, de 60% pour *c-myc* et de 71% pour *Bax* [55].

Concernant, le temps de doublement tumoral médian d'un cancer du sein, il a été estimé à 200 jours. Six à 12 ans sont alors nécessaires pour passer de la première cellule maligne à une tumeur de 1 cm.

3.1.1.3 Progression ganglionnaire

Les cellules cancéreuses, de part l'augmentation de leur instabilité génomique, vont acquérir une prolifération non contrôlée, des capacités migratoires, une perte de cohésion et de néoangiogenèse et vont alors sécréter des protéases qui dégradent la membrane basale et le stroma rendant possible l'accès au réseau lymphatique, au plexus dermique et aux vaisseaux sanguins. L'ensemble des événements se produisant dans la dissémination cancéreuse constitue

la « cascade métastatique ». L'extension ganglionnaire du cancer du sein va se faire naturellement via les voies de drainage lymphatique du tissu mammaire qui sont communes aux membres supérieurs et à la paroi thoracique externe. Le drainage s'effectue à 75 % vers l'aisselle, à 25 % vers la chaîne mammaire interne et accessoirement ou en deuxième relais vers les ganglions sus-claviculaires. Trois niveaux ganglionnaires axillaires (ou étages de Berg) sont définis en oncologie, selon la position des nœuds lymphatiques par rapport au muscle petit pectoral: étage I en dehors de ce muscle ; II en regard ; et III en dedans [56]. L'incidence d'un envahissement ganglionnaire mammaire interne est associée à l'atteinte ganglionnaire axillaire. En l'absence d'envahissement axillaire d'un cancer du sein, une extension ganglionnaire métastatique mammaire interne a été diagnostiquée dans 8 % des cas dans une revue récente de 6 études regroupant 3 876 observations [57]. L'extension métastatique ganglionnaire sus claviculaire est plus rare, tardive et de pronostic péjoratif.

Les cellules cancéreuses pénètrent dans le réseau lymphatique existant autour de la tumeur ou quand la tumeur atteint le plexus dermique. Après la traversée de la paroi vasculaire, les embolies de cellules néoplasiques suivent le courant lymphatique et s'arrêtent dans les sinus périphériques des ganglions satellites de la glande mammaire. Les étapes de l'invasion des ganglions sont les suivantes :

– le stade de micrométastase sinusale sous forme d'un amas de moins de 2 mm de diamètre.

Parfois, la métastase se réduit à quelques cellules isolées décelées par des méthodes d'immunohistochimie.

– le stade de métastase parenchymateuse où la tumeur envahit toute la structure du ganglion.

– le stade de rupture capsulaire lorsque la métastase est volumineuse ; le risque de rupture capsulaire augmentant avec le nombre de ganglions envahis.

On sait, grâce à des études que certains facteurs sont associés à cette évolution métastatique ganglionnaire : Tubiana et Koscielny de l'IGR [57] ont parmi d'autres, prouvé un lien significatif entre le volume tumoral et l'envahissement métastatique.

Sur le plan génétique, la plupart des auteurs relie c-myc et HER2 surexprimés aux tumeurs les plus agressives et en particulier à l'envahissement ganglionnaire massif.

3.1.1.4 Progression métastatique extra-ganglionnaire :

Le processus comporte les trois étapes suivantes : l'embolie néoplasique adhère à l'endothélium vasculaire et par une protéolyse locale de la paroi vasculaire va favoriser le passage des cellules tumorales à travers un orifice. Ultérieurement, la croissance des métastases est assurée par des facteurs activant la division cellulaire et créant une néovascularisation. Comme pour la tumeur

primitive, ces facteurs sont sécrétés par les cellules cancéreuses (mode autocrine) ou par le stroma environnant (mode paracrine) [58].

La plupart des métastases apparaissent plus ou moins longtemps après le traitement initial. Les îlots cellulaires disséminés dans l'organisme qui sont à l'origine des métastases constituent la maladie résiduelle infraclinique. Il est d'ailleurs prouvé qu'il existe des cellules tumorales circulantes. Les traitements adjuvants mis en œuvre depuis une quinzaine d'années ont permis une amélioration réelle de la guérison de malades ayant un cancer du sein.

Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuro-pulmonaire et à un degré moindre : le foie, le cerveau, le tube digestif et le péritoine [59]. La voie de dissémination sanguine est le système cave supérieur soit par invasion vasculaire au niveau de la tumeur, soit par les canaux lymphatiques qui se jettent dans le confluent des veines jugulaires à la base du cou.

Les travaux de Koscielny et Tubiana sur 3 000 patientes [60] ont montré qu'en moyenne la durée médiane de la phase occulte des métastases est d'environ 4 ans.

La nouvelle classification biomoléculaire présente un intérêt car elle montre qu'il existe une corrélation entre le risque d'extension métastatique, la localisation et le sous-type moléculaire.

Ainsi, les cancers basal-like ont tendance à récidiver plus tôt que les autres sous-types et ont comme localisations particulières le foie, le cerveau et le poumon.

Les cancers luminaux auront des métastases plus tardives, qui concernent la peau, la paroi thoracique, le sein controlatéral et l'os.

3.2 CLASSIFICATIONS USUELLES ANATOMOPATHOLOGIQUES

3.2.1 Classification OMS 2012

La classification utilisée est celle de l'OMS actualisée en 2012 [61]. La majorité des cancers correspondent à des tumeurs épithéliales infiltrantes (environ 70%) : les cellules cancéreuses ont alors franchi la membrane basale.

3.2.1.1 LÉSIONS NON INFILTRANTES

15 à 20% des cancers environ sont des carcinomes canaux in situ (CCIS). 90% sont découverts en mammographie et correspondent à des foyers de microcalcifications. La classification du carcinome canalaire in situ est basée sur l'architecture des lésions et le grade nucléaire. Il s'agit de prolifération de cellules épithéliales malignes limitées strictement à un ou plusieurs canaux composant l'unité ductu-lobulaire [62]. La membrane basale n'est pas franchie et il n'y a pas d'extension au tissu conjonctif environnant et donc absence de

dissémination lymphatique ou hémotogène. Le diagnostic n'est pas toujours aisé entre

hyperplasie atypique et CCIS. Son risque évolutif est la transformation en cancer invasif.

Le taux de récurrences locales après traitement est de l'ordre de 1 à 2%, nettement inférieur à celui du cancer infiltrant. Il faut également savoir que dans 15% des cas la rechute locale s'associe à une rechute ganglionnaire ou métastatique [63].

On distingue classiquement une autre forme dite « néoplasie » lobulaire avec deux catégories, le carcinome lobulaire in situ et l'hyperplasie lobulaire atypique.

Parmi les lésions non infiltrantes, il existe :

- Des lésions de prolifération intracanales :

Les cellules épithéliales restent confinées aux canaux et se multiplient, on distingue alors :

l'hyperplasie canalaire usuelle, la lésion à cellules cylindriques avec atypie épithéliale plane et l'hyperplasie canalaire atypique.

- Des lésions papillaires :

On distingue le papillome intracanales sans atypie, atypique, avec CCIS, avec CLIS, le carcinome papillaire intracanales. Et de manière plus isolée il existe le carcinome papillaire encapsulé et carcinome papillaire solide in situ.

3.2.1.2 LESIONS INFILTRANTES

Elles représentent environ 80% des cancers. On distingue deux catégories : le carcinome infiltrant de type STS, sans type spécifique qui est synonyme de l'ancienne terminologie « canalaire » et le type spécifique qui se divise en une quinzaine de sous-catégories.

- Le type non spécifique :

Le carcinome STS correspond à un groupe défini par exclusion : il ne présente aucune caractéristique des types histologiques spécifiques. Il naît à la jonction canal-lobule.

Il existe une particularité : le carcinome infiltrant avec composante intracanalair extensiv ; plus de 25% de la masse tumorale en est composée ainsi qu'à sa périphérie. Son pronostic est différent : dans ce cas il existe trois fois plus de rechutes locales.

Le carcinome infiltrant STS représente 70 à 80 % des cancers infiltrants. Il s'agit d'une tumeur dure à contours étoilés. En imagerie, l'aspect le plus fréquent est celui d'une masse à contours irréguliers et spiculés. On y retrouve les quatre sous-types biomoléculaires.

La seconde catégorie de carcinomes infiltrants est de type spécifique. Les aspects

histologiques spécifiques doivent représenter plus de 90% de la tumeur. On distingue :

- Le type spécifique lobulaire :

Il représente 5 à 15 % des cancers selon les séries et son incidence est en augmentation [64]. Sa particularité est d'avoir une traduction piègeuse en imagerie. Souvent, il existe une traduction clinique peu ou pas visible en radiologie. En imagerie, il est plus fréquent de retrouver une distorsion architecturale, une asymétrie focale de densité.

Les cellules cancéreuses non cohésives, se dispersant en file indienne dans le tissu conjonctif autour des canaux, respectent souvent l'architecture du tissu mammaire.

La perte d'expression de l'E-cadhérine, protéine d'adhésion intercellulaire (diagnostiquée en immunohistochimie par l'absence de marquage membranaire) permet de mieux caractériser ce cancer. Cependant, l'expression de l'E-Cadhérine existe dans 15% des CLI et ne doit pas faire conclure à tort à un carcinome canalaire. Il n'y a pas de stroma réaction contrairement au type spécifique, ce qui explique qu'en imagerie qu'on ait du mal à le détecter. De plus, selon les séries il est multifocal dans 4 à 31% des cas [65]. Selon la méta-analyse d' Arpino et al [66] , il serait bilatéral dans 6 à 19% des séries analysées. De plus, sa dissémination métastatique est différente du type canalaire avec des localisations préférentielles à la plèvre, au péritoine, estomac... Sur le plan moléculaire, on retrouve des formes luminales et HER2 [67].

- Type spécifique tubuleux :

La tumeur est composée de structures tubuleuses distinctes bien différenciées, aux lumières ouvertes, recouvertes d'une seule assise de cellules épithéliales malignes formant des tubes carcinomateux. Ce carcinome très bien différencié représente 2 à 5% des carcinomes. Il est souvent de petite taille, infracentimétrique [68]. Sur le plan moléculaire, il correspond au type luminal A. L'envahissement ganglionnaire est rare. Il est donc de bon pronostic.

- Type spécifique mucineux :

Ce carcinome représente 2 % de l'ensemble des carcinomes infiltrants. Il comporte de larges nappes de mucus extracellulaire au sein desquelles flottent des îlots de cellules ; ce qui explique qu'en imagerie il peut parfaitement correspondre à une image de kyste à contenu épais. Il appartient au groupe des cancers luminaux.

- Type spécifique médullaire :

Il présente une bonne délimitation macroscopique avec une architecture syncytiale, une réaction stromale lymphocytaire diffuse et une absence de différenciation glandulaire. C'est la seule tumeur non gradée. Elle est d'excellent pronostic. Ce cancer est fréquent chez les patients mutés BRCA1.

- Type spécifique métaplasique :

1% des cancers : ce sont des tumeurs caractérisées par la différenciation des cellules

tumorales épithéliales en cellules épidermoïdes et/ou d'aspect mésenchymateux, incluant

en particulier les aux cellules fusiformes, chondroïde, osseuse et rhabdomyosarcomateuse.

Ce sont des formes basal-like. Elles sont de grande taille (3 à 5cm), souvent bien limitées,

et de croissance rapide.

- Les autres types spécifiques :

Ils sont plus rares : neuroendocrine, papillaire, micropapillaire, à différenciation apocrine,

adénoïde kystique, polymorphe, à cellules claires, sécrétoire, riche en lipide, acineux,

oncocytaire, sébacée, inflammatoire.

3.2.2 Classification TNM

La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre

Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, classant les cancers solides

selon leur extension. Cette classification prend en compte la taille de la tumeur (T),

l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases à distance (M). La 7^{ème} édition

datant de 2010 est actuellement utilisée.

Autrefois, elle était déterminante dans la prise en charge thérapeutique. En effet, toute patiente ayant un cancer de stade T2 avait droit à une mastectomie totale. Ces dernières années, la meilleure compréhension de l'histoire naturelle du cancer du sein a beaucoup modifié les pratiques.

On distingue le stade clinique TNM et pathologique pTNM.

Concernant la taille tumorale, le tableau ci-dessous récapitule les différentes catégories :

Tumeur Primaire T	
Tx	la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	la tumeur primitive n'est pas palpable carcinome in situ ou maladie de paget sans tumeur sous-jacente
T1	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic	micro-invasion ≤1 mm dans sa plus grande dimension
	T1a : 1 mm < tumeur ≤5 mm dans sa plus grande dimension
	T1b : 5 mm < tumeur ≤1 cm dans sa plus grande dimension
	T1c : 1 cm < tumeur ≤2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤5 cm dans sa plus grande dimension
T3	tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
	T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
	T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
	T4c : T4a + T4b
	T4d : cancer inflammatoire

Tableau 1

Le critère de taille tumorale reste cependant indispensable : c'est un facteur pronostic reconnu, également lié à l'atteinte ganglionnaire [69]. D'après Tubiana, en l'absence de traitement adjuvant d'un cancer dont la taille est comprise entre 1 et 2,5 cm, le risque de récurrence annuelle d'un cancer est de 2,5% ; pour un cancer de 4,5 cm, le risque est de 7% et si la taille tumorale est de 5,5 cm le risque est de 12%.

Pour l'envahissement ganglionnaire, on distingue plusieurs catégories mentionnées les tableaux suivants .

Nx	l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponible)
N0	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 i-	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
N0 i+	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0 mol-	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
N0 mol+	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

Tableau 2

N1mi	micrométastases > 0,2 mm et ≤2 mm
N1	envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2	envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

Tableau 3

N3	envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Tableau 4

L'extension ganglionnaire est un facteur pronostic, que nous avons détaillé précédemment (dans le chapitre histoire naturelle).

Pour l'extension métastatique à distance, on distingue trois catégories : Mx, M0 et M1.

Si les renseignements cliniques sont insuffisants, qu'il n'est pas possible de déterminer l'atteinte métastatique, on considère que l'on est Mx. Si le bilan d'extension confirme l'absence de métastases, on peut considérer le patient M0. Si il existe une localisation métastatique, on utilise la terminologie M1.

La classification par stade UICC n'est pas très utilisée en pratique courante dans le cancer du sein, à l'inverse du cancer broncho-pulmonaire (en RCP notamment). Ceci étant lié au fait qu'il existe en sénologie plusieurs autres facteurs histopronostiques déterminants.

Classification par stade UICC	
T0	Tis N0 M0
TI	T1 N0 M0
IIIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
TIV	Tous T N3 M0

Tableau 5

3.2.3 Grade SBR (Scarff Bloom Richardson modifié)

Cette classification permet de déterminer indirectement un indice d'activité proliférative à l'aide d'un grade histopronostique. Plusieurs études ont permis de montrer une corrélation entre le grade histologique et la survie, la première publiée par Bloom et Richardson en 1957 [70]. Plusieurs méthodes de scoring furent alors débattues : en cause, le problème de variabilités inter ou intra-observateurs dans ces études notamment dans le comptage des mitoses, ou la détermination douteuse des seuils. La méthode a évolué vers le système de gradation de Nottingham, recommandé par l'OMS : elle est également nommée classification modifiée d'Elston et Ellis [71].

Le comptage des mitoses a été standardisé par la surface du champ analysée à fort grossissement.

Les patients dont le cancer est de grade I ont une survie globale à 10 ans de 85% alors que pour les cancers de grade III la survie à 10 ans est de 45%.

La méthode du grading SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques : la formation de tubules, le pléomorphisme nucléaire, la fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Le grade histologique résulte de l'addition de ces scores. Environ 75% des cancers sont de grade II.

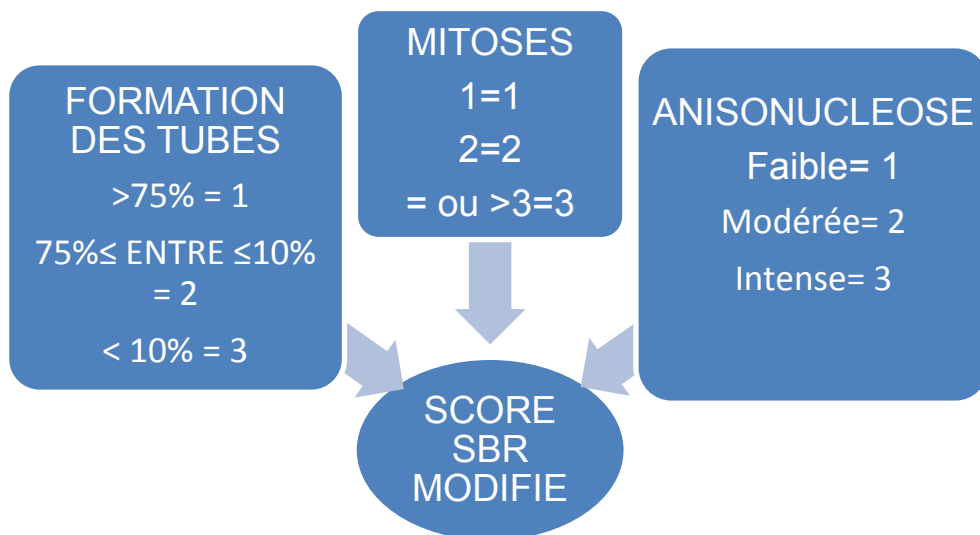


Figure 3

Le grade I correspond à une somme de score allant de 3 à 6, le grade II de 6 et 7 et le grade III à une somme de 8 ou 9. Ce scoring nécessite pour le pathologiste de l'entraînement et du temps.

Les cancers de faible grade correspondent à des cancers luminaux de type A. Les cancers luminaux de type B, HER2+ et basal-like correspondent à des cancers de hauts grades, II ou III [72].

3.2.4 ...et autres facteurs pronostics et prédictifs

Il existe de nombreux facteurs pronostics parmi lesquels : des facteurs clinico-pathologiques comme l'âge au diagnostic. Un cancer diagnostiqué à un jeune âge est de mauvais pronostic.

Le type histologique a un impact, certains étant peu ou pas lymphophiles comme le carcinome tubuleux ou mucineux. Ces éléments sont admis et régulièrement repris dans les différentes consensus internationaux (exemple : Saint Gallen).

La présence d'embols intravasculaires (lymphatiques ou sanguins) est un facteur qui fut longtemps débattu. C'est un élément favorisant la rechute locale dans certains cas, rappelé dans la conférence de consensus de Saint Gallen en 2007. Une étude de Viale et al [73] réalisée à partir de 2606 cas, a montré de manière significative une différence de survie sans récurrence, de survie globale et de risque métastatique chez les patients pN0 avec embols vasculaires versus les

patients pN0 sans embols. Chez les patients ayant déjà une atteinte ganglionnaire prouvée, ce facteur n'a pas d'intérêt.

Les autres facteurs biologiques reconnus sont :

- Les récepteurs hormonaux : La présence des récepteurs hormonaux est recherchée de manière systématique dans le cancer du sein pour permettre un traitement hormonal ad hoc et cet élément a une valeur pronostique établie. Leur détermination peut se faire de deux manières. Soit par immunohistochimie avec un cut-off admis par le GEPICS (groupe d'évaluation des facteurs pronostiques immuno-histochimiques des cancers du sein) de positivité supérieure stricte à 10% du marquage [74]. Les récepteurs sont détectés exclusivement dans les noyaux des cellules tumorales infiltrantes et le tissu mammaire normal avoisinant sert de contrôle interne. Bien qu'il n'y ait pas de consensus international accepté de système de scoring, de plus en plus de centres appliquent le Quick Score selon Allred [75]. Il est basé sur la somme d'un premier score de proportion de cellules marquées et d'un score d'intensité de marquage. Le maximum obtenu est de 8; un total de 2 ou moins étant considéré comme signant l'absence de RH.

La seconde méthode est l'évaluation biochimique : on considère alors un seuil de positivité pour un taux supérieur à 10fm/mg. Ce sont deux méthodes ayant une excellente corrélation de 70 à 100 %.

On distingue alors deux phénotypes. Le statut RH (récepteurs hormonaux) positif si la tumeur est RO (récepteurs à œstrogènes) positif ou RP (récepteurs à la progestérone) positif ou les deux (R0+ et RP+). Elle est considéré comme RH négatif si R0 et RP sont négatifs. La détermination des récepteurs hormonaux est avant tout un facteur prédictif de réponse au traitement : en cas de positivité il y a un intérêt à débiter une hormonothérapie. C'est également un facteur pronostic : les études montrant des taux de survie meilleurs dans les tumeurs RH positifs que dans les tumeurs RH négatifs pour des cancers de même stade. Par exemple, dans l'étude NASBP-B06 [76] pour des cancers pN0 avec traitement locorégional on a retrouvé une survie globale de 91% pour les cancers RH positifs et de 77% dans le groupe RH négatifs. L'évaluation par immunohistochimie est maintenant standardisée et remplace le dosage biochimique. La détermination des RH s'effectue à partir de blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archive. Le seuil de positivité fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal) est discuté par certains auteurs .

- Le statut HER2 :

Il représente entre 15 à 20% des cancers du sein. C'est à la fois un facteur pronostic et prédictif de réponse au traitement. Sa détermination se fait à l'aide d'un score

immunohistochimique qui se base sur l'intensité du marquage immunohistochimique et le pourcentage de cellules tumorales présentant un marquage membranaire circonférentiel : le score obtenu varie entre les quatre classes suivantes: 0, 1+, 2+, 3+ .On considère que la tumeur surexprime HER dans deux cas : soit le score est de 3+ soit le score est de 2+ : on réalise dans ce dernier cas la recherche de l'amplification par hybridation in situ fluorescente (FISH) du proto-oncogène HER2. Les acides nucléiques étant moins sensibles à la fixation que les épitopes antigéniques, ils permettent de contrôler les cas 2+ ou d'interprétation difficile en immunohistochimie.

En déterminant le statut HER2, cela permet de sélectionner les patientes qui vont bénéficier de la thérapie ciblée, l'anticorps Trastuzumab (Herceptin®). Plusieurs études ont montré que la présence d'une surexpression et/ou d'une amplification de HER2 dans les cancers du sein est un signe de mauvais pronostic. En effet, les tumeurs qui surexpriment initialement HER2 sont plus agressives, douées d'un potentiel métastatique plus important et sont moins sensibles aux traitements hormonaux et/ou à la chimiothérapie. L'étude de Prat et al [77], a montré à partir de 496 cas de cancer du sein invasif des différences de survie significatives en se basant sur la classification biomoléculaire. Pour les cancers HER2+ /RH+, la courbe de survie spécifique à la maladie chute dès la quatrième année. Ils ont démontré que la survie à 10 ans dans ce groupe était de 52% (p<0,001) contre 75% groupe basal-like, 84% dans le groupe luminal A. Une autre étude

de Carey et al. [78] a montré pour les cancers luminaux HER2+ en comparaison des autres types luminaux, une survie spécifique au cancer du sein à 10 ans de 78% contre 92% dans le groupe luminal A (log-rank $p < 0,001$).

- Le ki67 :

Il existe différents anticorps liés au cycle cellulaire déterminant la prolifération cellulaire.

Le Ki67 (ou Mib-1) détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire

sauf à la phase quiescente(G0). Une corrélation a été établie entre le taux de cellules

Ki67 positif et l'index de prolifération [79]. La valeur moyenne des cellules Ki67positif

dans les tumeurs mammaires est de 15%. Ce chiffre est corrélé au grade, atteignant les

valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées et notamment dans le sous-type

basal-like. Son usage en pratique clinique quotidienne reste débattu du fait de problèmes de

méthodologie. Ainsi l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ne le recommande pas en

pratique clinique. La méta-analyse d'Urruticoechea [80] a montré qu'à partir de 17 études incluant

plus de 200 patients, il existait des différences significatives de pronostic entre un « ki67 bas » et

un « Ki67 élevé ».Le problème était que le cut-off utilisé dans ces études variait de 1 à 28%. La

méta-analyse publiée en 2012 par Luporsi et al.[81] démontre que le Ki67 est avant tout un outil

d'aide à la décision thérapeutique puisque de nombreuses études démontrent que c'est un facteur pronostic indépendant dans l'estimation de la survie sans maladie et notamment pour les cancers RH+. Afin d'harmoniser les résultats, un groupe de travail a été créé (the International Ki67 in Breast Cancer Working Group) et a élaboré un ensemble de recommandations. En France, le cut-off utilisé varie selon les équipes de 14 à 20%.

- Autres facteurs biologiques :

Des travaux cliniques rétrospectifs et prospectifs ont déjà montré l'intérêt de μ PA/ PAI-1 en tant que facteur pronostic des cancers du sein [782]. La sérine protéase μ PA et son inhibiteur PAI-1 sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son microenvironnement.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, les biomarqueurs μ PA et PAI-1 ont également une valeur prédictive de réponse à une chimiothérapie mais avec un niveau intermédiaire donc qui reste à confirmer (essai en cours).

De nouveaux moyens de prédire le pronostic font actuellement l'objet d'études cliniques prospectives à large échelle : Oncotype DX [83] et Mammaprint ®[84]. Oncotype DX permet l'analyse simultanée par une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro* de l'ARNm correspondant à l'expression de 21 gènes à partir de tissus inclus en paraffine. Ce test permet de prédire la réponse au tamoxifène. Mammaprint ® (signature génomique d'Amsterdam) permet l'analyse simultanée par puce à ADN de l'expression de 70 gènes à partir de tissu tumoral

congelé. Il permettrait de classer en haut risque et bas risque les patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire dont la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 5 cm (stade I ou II). Mammaprint® pourrait donc être un facteur pronostic pur car les patientes qui effectuent ce test ont reçu un traitement locorégional, sans traitement systémique (hormonothérapie ou chimiothérapie). A ce jour, ces deux tests ne sont pas utilisés en pratique clinique quotidienne (en dehors d'une étude clinique prospective) pour aider à la décision thérapeutique, en raison d'un niveau de preuve insuffisant.

D'autres études sont également en cours portant notamment sur le rôle potentiel des cellules tumorales circulantes ou médullaires comme facteur pronostic.

3.1 CLASSIFICATION BIOMOLECULAIRE

Le cancer du sein est une maladie complexe et hétérogène : afin de comprendre son histoire naturelle de nombreuses études génomiques et transcriptomiques existent à ce jour. La classification biomoléculaire est devenue d'utilité quotidienne en oncologie mammaire (consensus de Saint Gallen de 2011 [85] et autres conférences internationales d'experts).

3.3.1 Micropuces à ADN, ARN

La publication en 1995 dans la revue Science d'une équipe de Stanford [86] de la première utilisation des puces à ADN (DNA microarray ou DNA chip en anglais) a ouvert la voie à une nouvelle discipline : la génomique fonctionnelle. Les puces à ADN permettent de tester sur une même plaque (analyse à haut débit) l'expression de plusieurs centaines de gènes. Elle permet, par une réaction spécifique d'hybridation, de mesurer simultanément et de façon quantitative le niveau d'expression au niveau de l'ARN de milliers de gènes dans un échantillon. On peut ainsi analyser l'ensemble des gènes humains en une seule expérience. Pour une tumeur, il est alors possible d'établir son portrait moléculaire ou génomique. En comparant plusieurs tumeurs, et par des logiciels bio-informatiques sont établis des profils ayant des caractéristiques génomiques récurrentes communes.

Les études publiées ont cependant différentes approches : on peut sélectionner un groupe de tumeurs et en déterminer des classes, on peut comparer des tumeurs de pronostics différents ou des groupes dont les expressions géniques sont préalablement définis. L'analyse des profils d'expression se fera par des logiciels informatiques produisant par des dendrogrammes des classes d'expression ou des classes de signature moléculaire, également appelées clusters.

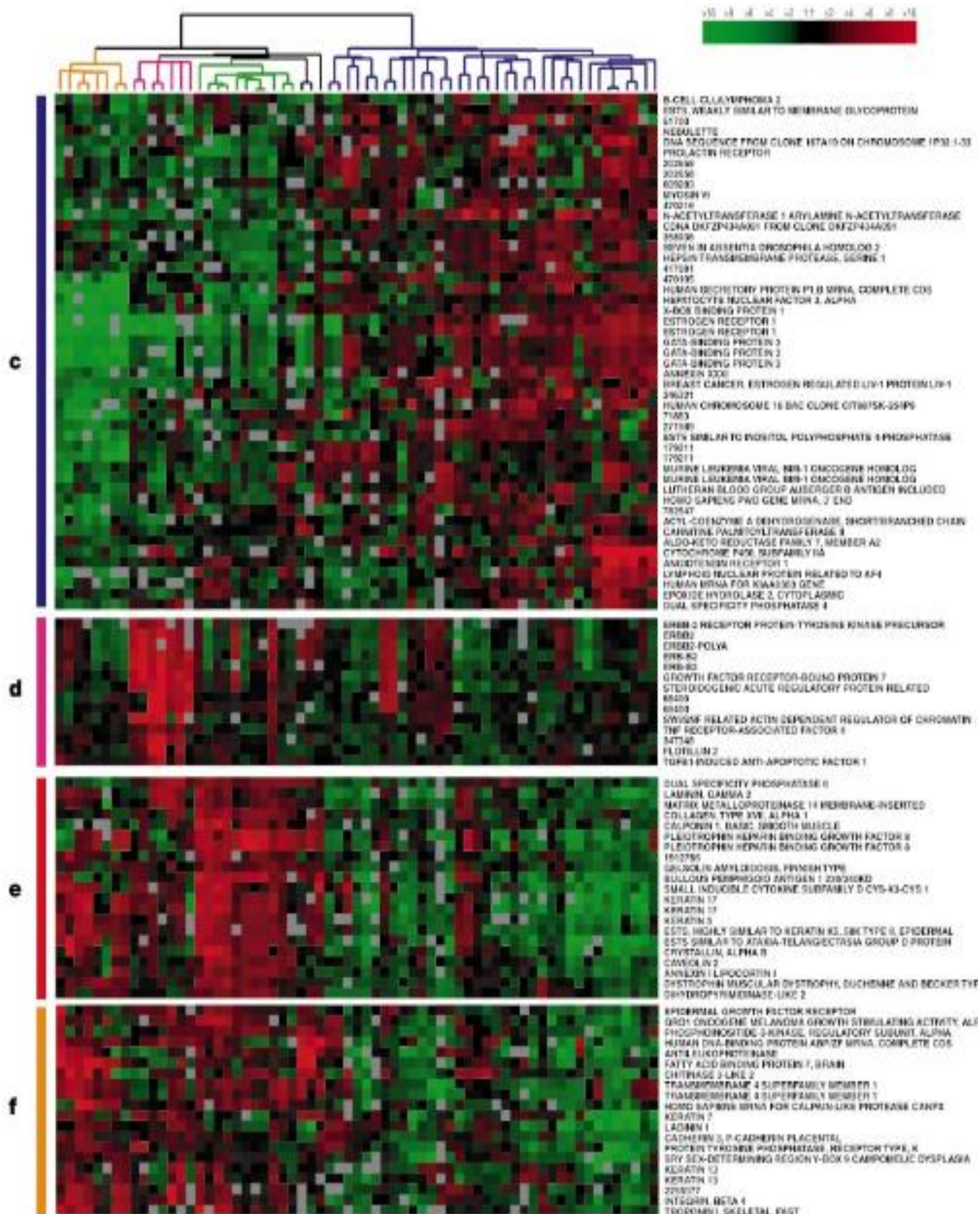
3.2.2 Etude princeps : Classification de Pérou et Sorlie ou classification intrinsèque

La première étude des profils d'expression génomique des cancers du sein fut publiée par l'équipe de Pérou et Sorlié en août 2000 dans Nature [2]. A partir de 65 pièces opératoires provenant de 42 individus, ils ont étudié l'expression différentielle de 1753 gènes humains et ont ainsi établi une classification pertinente des tumeurs en sous-types.

La variation de l'expression de 1753 gènes dans 84 échantillons est représentée avec la figure suivante issue de l'article publié dans Nature : les données sont représentées sous forme de matrice avec pour chaque ligne un gène et dans chaque colonne un échantillon tumoral.

Pour chaque échantillon, le ratio de la quantité de transcript de chaque gène à la médiane de l'ensemble de la quantité de transcript de la totalité des échantillons est calculé. Ce ratio est représenté en couleur : en vert un niveau bas de transcript, en noir un niveau égal à la médiane, en rouge un niveau élevé de transcript et en gris les données manquantes ou techniquement non faisable.

Sur la figure suivante, les lignes sont en correspondance avec une catégorie de cancers : c pour les luminaux, d pour les HER2, e pour le type basal-like et f pour le type normal-like.



Le dendrogramme représente les échantillons préalablement sélectionnés selon leur phénotype : en bleu foncé les cancers exprimant les cytokératines luminales, le phénotype basal en orange, HER2 en rose, et normal-like en vert.

Les cytokératines basales CK5, CK6 et CK14 sont exprimées dans la majorité des cellules épithéliales alors que CK8, CK18, CK19 sont exprimées dans les cellules luminales. Pérou et son équipe ont ainsi mis en évidence des concordances intéressantes entre phénotypes et génotypes. Les études du développement canalaire suggère l'existence d'une cellule progénitrice qui par deux lignées séparées donne naissance à deux types de cellules matures : la cellule épithéliale interne luminaire et la cellule myoépithéliale externe. Cette hypothèse expliquerait la distinction des cancers basal-like et non basal-like.

- Le sous-type luminal :

Ces cancers expriment fortement les récepteurs hormonaux (RH) qui sont les récepteurs aux œstrogènes (OE) et à la progestérone (RP) : sur la figure de l'analyse des gènes intrinsèques de Pérou, on note que les gènes régulant l'expression des RH sont surexprimés : le gène Gata binding protein 3, HNF 3 et le gène Estrogene receptor. Le type luminal est caractérisé par l'expression des gènes codant pour des protéines spécifiques des cellules épithéliales luminales (KRT18, MUC1)[87].

- Le sous-type HER2 :

La caractéristique principale est la surexpression de la protéine cerb2 codée par le gène HER2 ainsi que la surexpression de GRB7.

- Le sous-type basal-like :

Il existe un groupe de cancers infiltrants dépourvus de récepteurs hormonaux (absence de RO et de RP) et sans surexpression de HER2 que l'on appelle communément cancer triple négatif (TN).

La terminologie exacte « originelle » de Pérou et Sorlie est celle de basal-like : leurs

caractéristiques génomiques étant la surexpression des gènes d'origine myoépithéliale : CK5/6,

CK 14, cavéolines , EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). On retrouve dans ce groupe une

mutation fréquente du gène P53 et l'absence d'expression des gènes oestro-régulateurs et du

proto-oncogène HER2.

- Type normal-like :

Cette catégorie correspondrait à des artéfacts de dilution des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.

3.3.3 AUTRES ETUDES, AUTRES CLASSIFICATIONS BIOMOLECULAIRES

Plusieurs études existent à ce jour, avec un nombre variant en général de 4 à 6 sous-classes. Le tableau suivant en récapitule certaines.

AUTEURS	ANNES PUBLICATIONS	NOMBRES D E GENES	NOMBRES DE CLASSES	
PEROU	2000	40	1753	4
SORLIE	2001	78	476	6
SORLIE	2003	115	534	5
HU	2006	311	1300	6
PARKER	2009	189	50	4

Tableau 6

En 2001, une autre classification fut proposée à partir de l'analyse de 476 gènes intrinsèques par l'équipe de Sorlié [88] avec comme particularité de subdiviser le groupe luminal en trois : luminal A, luminal B et C. Ces deux derniers sous-groupes (B et C) avaient comme particularité comparativement au type A, une expression faible à modérée des gènes luminaux et oestrorégulateurs. Par ailleurs, dans cette étude, on note des différences significatives de la fréquence de mutation de P53 ($p < 0,001$) : 13% des cancers luminaux A, 71% pour le groupe HER2 et 82% dans le groupe basal-like.

En 2005, un nouveau sous-type est décrit à partir de 49 patients, correspondant à 8 à 14% des cancers de l'étude: le sous-type claudin-low surexprimant les récepteurs à androgènes. Sur le

plan génomique, il s'associe à une faible expression des protéines claudin 3, 4,7, E-cadherine et CD 24 [89].

En 2006, Hu et al. [90] ont identifié en analyse combinée une nouvelle classe surexprimant des gènes régulateurs de l'interféron dont le gène STAT1 connu comme étant un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression de l'interféron.

La classification moléculaire a bouleversé notre compréhension de la pathologie en identifiant des sous-groupes biologiques homogènes dont la cancérogenèse comme l'évolution différent.

Cependant, l'un des défauts de ces techniques de classification hiérarchique est qu'elles permettent d'identifier des classes au sein d'un groupe mais pas d'attribuer une classe à un patient donné. Des études portant sur un nombre plus important de cancers seraient nécessaires afin d'identifier des gènes cibles dont la combinaison permettrait de prédire l'appartenance à un sous-type.

3.3.4 CORRELATION IHC ET CLASSIFICATION BIOMOLECULAIRE

En pratique quotidienne, la classification basée sur l'IHC (RE, RP, Her2, CK5, CK17, CK18, EGFR) permet d'approcher la classification moléculaire. En 2011, les experts participants à la conférence de Saint Gallen, ont reconnu comme valable la définition de sous-type luminal A en

cas de phénotype RH+ et faible Ki67. En 2013, la classification intrinsèque fut à nouveau débattue.

Certes la technologie des micropuces est plus précise mais non validée en pratique quotidienne.

Du fait d'une bonne corrélation phénotype-génotype, le recours à l'immunohistochimie est validé par les experts à condition de veiller au respect des contrôles qualité notamment dans l'estimation du Ki67.

Plusieurs équipes ont ainsi identifié des sous-groupes en utilisant les outils diagnostiques conventionnels. Par l'immunohistochimie, on arrive à la distinction de groupes luminaux ayant des récepteurs hormonaux RH (RO et/ou RP), le sous-type HER2 et les tumeurs basales appelées plus communément triple-négatifs. Ces sous-types moléculaires et leurs corrélations immuno-histochimiques ont été confirmés par plusieurs équipes sur plusieurs tumeurs .Il est rapporté dans la littérature des concordances de l'IHC de 70 à 100% pour les groupes luminaux, de 41 à 69% pour les cancers HER2+, et de 80% pour le type triple-négatif.

Il faut rappeler le rôle indispensable de l'anatomopathologie morphologique. Les carcinomes adénoïdes kystiques par exemple ont un phénotype triple-négatif mais sur le plan moléculaire ne correspondent pas à des cancers de type-basal like. Ils sont de très bon pronostic (peu lymphophiles), de même que les carcinomes sécrétoires juvéniles. On ne peut

les considérer comme basal-like.

4 REVUE DE LA LITTERATURE :

4.1 LES ASPECTS A CE JOUR CONNUS EN IMAGERIE DE LA CLASSIFICATION

BIOMOLECULAIRE POUR CHAQUE SOUS-GROUPE

4.1.1 LUMINAUX A et B

L'étude de Taneja et al [91] réalisé à partir de 415 cancers infiltrants du sein a montré de manière significative que le signe mammographique prédominant était la masse spiculée dans 71 cancers luminaux sur 204 soit 34%. Le deuxième signe mammographique était celui d'une masse aux contours mal définis. Dans cette étude, l'aspect du groupe luminal A était identique au groupe luminal B : l'aspect de masse spiculée correspondait à 27% des cancers dans ce second groupe. Dans les autres signes mammographiques associées, on a retrouvé en proportion non négligeable la distorsion architecturale. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative par rapport aux autres groupes de masses occultes. La comparaison des masses tumorales lumineales de grade III versus HER+ et

basales a montré que les tumeurs lumineales sont statistiquement plus souvent spiculées ($p < 0,01$).

Sur le plan histologique, ceci s'explique par la stroma réaction desmoplastique

qui est en grande partie responsable du signal stellaire fibreux en mammographie des cancers

canalaires infiltrants. Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire non tumoral présent dans tous

les types de cancers invasifs (sauf les leucémies). Sa formation est induite par les cellules

cancéreuses et a un rôle de soutien et de nutrition indispensable à leur croissance.

L'étude de Ko [92] à partir de 93 cancers lumineux a montré que 43% des cancers étaient des

masses en mammographie, et que des microcalcifications étaient présentes dans 41% des cas.

Dans cette même étude, en échographie, 91% des cancers lumineux étaient des

masses irrégulières avec des contours anguleux dans 36 % et microlobulées dans 23% des cas.

En échographie, l'étude d'Au-Yong [93] réalisée à partir de 356 cancers montre de manière

significative que 88% (23/26) des cancers lumineux (RH+ et HER2-) étaient des masses à

contours irréguliers ($p=0,04$) et avaient une atténuation postérieure dans 85% des cas ($p < 0,007$).

En IRM, la littérature rapporte que le signe prédominant est celui de rehaussement-masse

irrégulier. Dans l'étude de Youk [94] sur 119 cancers lumineux, 93% étaient des masses avec

pour 51% des cas des contours spiculés et irréguliers dans 43% des cas. L'étude de Uematsu et al [95] rapporte que sur 67% des cancers RH+ /HER- sur 117 cancers sont des rehaussements-masse.

4.1.2 HER2

Dans l'étude de Taneja [91] ; il existait deux groupes HER2 : un groupe HER2a (sans expression des RH) et le groupe HER2b (qui correspondait à des tumeurs HER2+ avec expression de RH). Dans le groupe HER2a il y avait un pourcentage plus élevé de masses aux contours indistincts : 26 sur 62 tumeurs soit 42% versus 54 sur 204 dans le groupe luminal ($p=0,02$) et un plus faible pourcentage de masses spiculées 19/62 soit 31% versus 91 sur 204 soit 45% ($p=0.05$). Dans le second groupe HER2b (soit l'équivalent de luminal-HER2+) il s'agissait aussi de masses mal définies : 30 sur 70 (43%) contre 54 des 204 (26%) tumeurs lumineales (avec $p=0.01$) et moins souvent spiculées 21 sur 70 (30%) versus 91 des 204 (45%) ($p=0.03$).

L'étude de Wang [96] a comparé 23 cancers HER2+/RH- à 33 cancers TN. Ils en ont déduit de manière significative que le signe prédominant était celui de masse avec

microcalcifications pour 48% des cancers HER2+ et foyers de microcalcifications pour 13 % des cancers HER2+ contre respectivement 12% et 9% chez le groupe triple-négatif. Dans l'étude de Ko [92], 78% des cancers HER2 étaient en mammographie sous forme de foyers de microcalcifications.

Pour Taneja, les cancers du groupe HER2+ étaient plus souvent des masses à contours mal définis 26/62 soit 42% versus 54 /204 soit 26% des luminaux ($p=0,002$). L'aspect de masse spiculée était moins fréquent : 19/62 soit 31% versus 91/204 45 % des luminaux ($p =0,05$).

En échographie, l'étude d'Au-Yong [93] a montré que 94% des cancers HER2 étaient des masses de contours mal définis ($p=0,04$). Pour Ko [92] en comparaison avec des cancers TN ou luminaux les cancers HER2+ étaient dans 32% des non masses ($p<0,05$). Si l'aspect était celui de masse, 27% étaient de contours microlobulés et 32% anguleux.

L'étude de Wang [96] a montré à partir de 56 cas de cancers, que la présence de calcifications à la mammographie (polymorphes, dans la masse ou en amas de distribution segmentaire) est significativement associée à un statut HER2+ ($p=0,03$).

En IRM, Youk et al [94] ont rapporté que sur 94 cancers HER2+, 90 % étaient des rehaussements masse avec des masses spiculées dans 51% ou contours irréguliers dans 48% des cas. Le rehaussement était alors souvent hétérogène avec un wash-out.

4.1.3 TRIPLE-NEGATIF

C'est le sous-type le plus décrit en imagerie dans la littérature.

Taneja [91] a montré que les tumeurs basales étaient plus fréquemment des masses à contours mal définis : 37 des 79 tumeurs de ce groupe (47%) contre 54 des 204 (26%) tumeurs lumineales (avec un $p=0.001$), et moins souvent des masses spiculées 17 des 79 cancers basal-like (22%) contre 91 des 204 (45%) tumeurs lumineales (avec $p=0.003$).

L'étude de Boisserie-Lacroix [97], a montré qu'à partir de 73 cancers TN : 15% des cancers avaient une mammographie normale, 59% un aspect de masse, 10% un aspect de masse avec microcalcifications et 13% étaient sous forme de microcalcifications. 8% des masses étaient de contours circonscrits alors que la littérature rapporte que les cancers TN sont entre 24 et 43 % des masses à contours circonscrits. Toutes les études montrent que l'aspect de masse spiculée est le moins fréquent en mammographie de même que l'aspect

de microcalcifications.

En échographie, l'étude d'Au-Yong [93] a montré que les cancers de type basale-like avaient moins souvent un halo périphérique comparativement aux groupes luminaux (19% versus 36% avec $p=0,05$). En échographie, un aspect hypoéchogène était souvent décrit (48% des cancers TN de la série de Ko [82]). L'étude de Dogan [98] a rapporté des signes rassurants échographiques des cancers TN de sa série (44 cancers TN) : 21% de masses avec des contours circonscrits et un renforcement acoustique postérieur dans 24%. Ce dernier élément sémiologique s'expliquerait par la composante nécrotique de la tumeur donnant alors un aspect pseudo-kystique.

En IRM, la description est unanime. L'aspect le plus souvent décrit est celui de rehaussement-masse (95% dans la série d'Uematsu , 77% dans la série de Dogan).

Le rehaussement annulaire (rim sign en anglais) est souvent décrit : dans la série de Dogan ce signe était retrouvé dans 76,5% des cancers TN. Un hypersignal-T2 est souvent décrit en lien avec la nécrose tumorale dans les tumeurs de haut grade: 41% des cancers TN dans la série d'Uematsu.

4.1.4 Les autres sous-types:

Aucune étude dans la littérature ne fait la description en imagerie avec un nombre suffisant de cas des sous-types claudin-low, ou interféron-like.

4.2 EVALUATION DE LA TAILLE TUMORALE (composante infiltrante)

4.2.1 DIFFERENTES TECHNIQUES D'IMAGERIE

L'évaluation de la taille tumorale est une étape cruciale dans la prise en charge du cancer.

Comme nous l'avons dit, les facteurs pronostics ont certes évolué, mais l'estimation du

T de la TNM a toujours un impact considérable. L'évolution de la chirurgie s'est faite par le

développement des techniques de chirurgie conservatrice par le biais d'études montrant des

résultats identiques en termes de survie entre chirurgie conservatrice et mastectomie totale à

condition qu'un certain nombre de critères soient respectés. La conservation mammaire impose un

double défi : assurer une sécurité cancérologique maximale en minimisant le risque de récurrence

locale et permettre un résultat cosmétique optimal. Ces études ont montré qu'il n'existe aucune

différence sur la survie globale entre la mastectomie et la conservation mammaire pour les

tumeurs unifocales de diamètre inférieur à 3 centimètres si la chirurgie est associée à la

radiothérapie. L'étude randomisée de Fischer et al [99] à partir de 1851 patientes, a montré après

20 ans de suivi l'absence de différence de survie entre trois groupes : traitement radical, traitement conservateur seul ou traitement conservateur avec radiothérapie. Cependant les taux de récurrence locorégionale à 20 ans étaient significativement plus élevés dans le groupe tumorectomie seule (39,2%) versus tumorectomie suivie d'une radiothérapie (14,3%) ou mastectomie (14,8%). Quelques années plus tard, sont publiés les résultats de l'EORTC 10801 [100] qui a été mené de 1980 à 1986. Cet essai a porté sur une série de 868 patientes avec des tumeurs infiltrantes unifocales de 2,1 à 5 cm et a comparé un groupe de 448 patientes prises en charge par chirurgie conservatrice et radiothérapie avec un groupe de 420 patientes traitées par mastectomie (420). Les résultats ont été actualisés en 2000 et après un suivi moyen de 13,4 ans, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de survie globale et de survie sans métastases. Le taux cumulé à 10 ans de récurrence locale était cependant statistiquement significatif : 12% pour le groupe mastectomie versus 20% pour le groupe traitement conservateur

L'évaluation de la taille tumorale se fait par deux méthodes : clinique lorsque la lésion est palpable et en imagerie. Le bilan sénologique radiologique comprend toujours une mammographie bilatérale et une échographie complémentaire. L'IRM n'est pas réalisée de façon systématique. Plusieurs études ont comparé l'examen clinique, la mammographie, l'échographie et l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale, avec comme gold standard la pièce opératoire. La mesure

clinique surestime la taille car elle prend en compte la stroma réaction péri-tumorale. La supériorité de l'échographie comparativement à la mammographie reste débattu. De nombreuses études ont montré une sous-estimation de la taille en échographie : Bosch et al [101] ont étudié l'estimation de la taille de 105 cancers en comparant la mammographie, l'échographie et la pièce opératoire. Le coefficient de corrélation entre échographie et pièce opératoire était statistiquement meilleur ($r=0,68$) que le coefficient de corrélation taille clinique-pièce opératoire ($r=0,42$) et celui de mammographie-pièce opératoire ($r=0,44$). L'échographie s'approchait le mieux de la taille histologique. Parmi les hypothèses avancées, on cite le fait se sous-estimer la composante in situ. Une autre étude de Yang et al [102] a comparé la mammographie, l'échographie, l'IRM à la taille histologique à partir d'une trentaine de cas. Les coefficients de corrélation étaient pour l'échographie de 0,92, pour l'IRM de 0,93 et pour la mammographie de 0,84. Les études rapportent que l'IRM a tendance à surestimer la taille : l'étude de Berg [103] a montré une surestimation de la taille tumorale dans 21% des cas de cancers infiltrants (20/96). Il est recommandé de combiner les données cliniques, mammographiques et échographiques. En cas de discordance, où lorsque les seins sont de forte densité il est légitime d'avoir recours à l'IRM dont la sensibilité est supérieure dans la détection et estimation de la taille tumorale à condition de ne pas être gêné par des rehaussements matriciels potentiellement masquant. Le recours à l'IRM

est également recommandé en cas de carcinome lobulaire infiltrant ou avant chimiothérapie néo-adjuvante.

La mesure de la taille doit figurer systématiquement dans le compte-rendu radiologique. En mammographie, deux mesures peuvent être réalisées sur l'incidence de face et de profil, en ne tenant compte que de l'axe maximal. Il n'y a pas de recommandation attestant la prise en compte en spicules. Ainsi certains préconisent de ne mesurer que le centre dense de la masse tumorale visible en mammographie, d'autre de réaliser à la fois la mesure du plus grand axe des spicules et du centre dense. En échographie et en IRM, on réalise trois mesures (axe transversal, hauteur et axe antéro-postérieur), toujours en s'assurant de prendre l'axe maximal . Lorsque le cancer est plurifocal, il est indispensable de faire la mesure séparant les deux lésions les plus distantes : ceci va conditionner la faisabilité du geste chirurgical conservateur. Le cancer du sein étant souvent multiple : Holland et al [104] ont montré à partir de 314 pièces de mastectomie la présence de foyers tumoraux à plus de 2 centimètres de la tumeur dans 46% des cas. Il est ainsi défini la notion d'index tumoral et d'environnement tumoral. L'index tumoral correspond à la mesure de la masse tumorale principale (la plus volumineuse) et l'environnement tumoral définit le plus grand axe séparant des foyers tumoraux qui conditionne la faisabilité de la chirurgie conservatrice en tenant compte du volume mammaire.

4.2.2 MARGES CHIRURGICALES

Il n'existe pas de consensus international concernant la définition des berges d'exérèse négatives : marge minimum 1 mm, 2 mm, voire 5 mm selon les auteurs [105]. Pour certains, en particulier les grands groupes américains la définition des marges négatives est l'absence de cellules tumorales au niveau de l'encrage de la pièce de tumorectomie. Dans la plupart des référentiels des marges saines de 1 mm à 3 mm sont à respecter ce qui permet un taux acceptable de récurrences locales (1 à 2 % par an). Des berges insuffisantes imposent une reprise. Par ailleurs, compte tenu du mode d'extension des carcinomes intracanalaires et de l'existence de « gaps » discontinus entre les foyers tumoraux, il est parfois difficile d'estimer la taille de la composante infiltrante et intracanaulaire.

5 ETUDE

5.1 OBJECTIFS

Les deux objectifs principaux de l'étude étaient :

- de déterminer des critères sémiologiques en mammographie, échographie, et en IRM des

différents sous-groupes : luminal A, luminal B, luminal B /HER2+, HER2+ et TN.

- de savoir si la prise en compte de cette classification a un impact sur l'estimation de la taille

tumorale par les différentes modalités suivantes : mammographie, échographie et IRM.

5.2 MATERIEL ET METHODE

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

(ICL). Les données ont été recueillies à partir de deux bases de données : en utilisant

le logiciel PicseI, qui centralise le dossier informatique des patients pris en charge à l'ICL

regroupant les données administratives, cliniques, paracliniques (compte-rendus d'imagerie), les compte-rendus de réunion de concertation pluridisciplinaire, opératoires et

anatomopathologiques. Les données d'imagerie ont donc été recueillies à la fois par la lecture des images directement via le PACS de notre institut en s'assurant de la concordance avec le compte-rendu validé par un radiologue-sénior.

La technologie des micropuces à ADN étant coûteuse, et du domaine de la recherche,

l'immunohistochimie est considérée comme une bonne méthode pour déterminer le sous-type de cancer. Il est démontré dans la littérature une bonne correspondance entre l'IHC et la

classification biomoléculaire (consensus de Saint Gallen) [85]. Nous avons à partir des comptes-

rendus anatomopathologiques de la pièce opératoire classé en sous-types selon la figure

suivante :

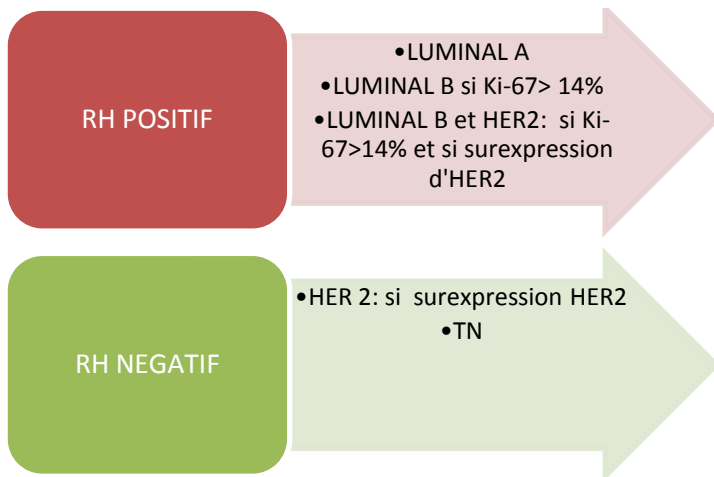


Figure 5

Plusieurs classifications biomoléculaires à ce jour existent. Il nous a paru pertinent de les distinguer en cinq classes : luminales A, luminales B, luminales B-HER2, HER2 et TN. En pratique courante, dans la prise en charge thérapeutique des patientes c'est cette classification qui prime. Ces caractéristiques sont déterminées par des techniques immuno-histochimiques validées. Une particularité : la détermination du statut HER2 se fait de deux manières. Soit l'immunohistochimie a mis en évidence une forte surexpression (notée dans les comptes-rendus HER2+++), soit il était mis en évidence une surexpression modérée (notée dans les comptes-rendus HER2++) : dans ce cas on a eu recours à des techniques d'hybridation in situ par FISH pour confirmer la surexpression de l'oncogène. L'évaluation du Ki-67 s'est faite en comptant le pourcentage de

cellules tumorales dont le noyau était marqué par un anticorps dirigé contre la protéine nucléolaire reconnue par l'anticorps monoclonal Ki67.

5.3 POPULATION

Nous avons inclus 427 patients pris en charge à l'ICL d'avril 2012 à octobre 2013 soit trois hommes et 424 femmes.

5.3.1 CRITERES D'INCLUSION

Le principal critère d'inclusion était : tout patient opéré d'un cancer infiltrant du sein à l'Institut de Cancérologie de Lorraine durant la période d'avril 2012 à octobre 2013.

5.3.2 CRITERES D'EXCLUSION

- Les patientes dont le compte rendu anatomopathologique ne précisait pas le Ki 67 ; ne permettant pas distinguer luminal A de luminal B.
- Les cas où le compte-rendu ne précisait pas les tailles macroscopique et microscopique.
- Les cas sans dossier d'imagerie archivé dans le PACS.
- Un cas de carcinome adénoïde kystique : ne pouvant être considéré comme un « vrai » basal-like.
- Sont exclus des calculs d'estimation de la taille tumorale infiltrante les cas où le signe mammographique dominant est « microcalcifications » (l'estimation d'un foyer de

microcalcifications englobant dans ces cas la composante in situ et infiltrante). De même pour les patients ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante, avec notamment dans le groupe TN 9 patientes sur 48.

- Deux cas de carcinomes apocrines exclus (nombre insuffisant pour l'analyse statistique).

Au total, 411 dossiers furent exploités (13 dossiers avec données manquantes).

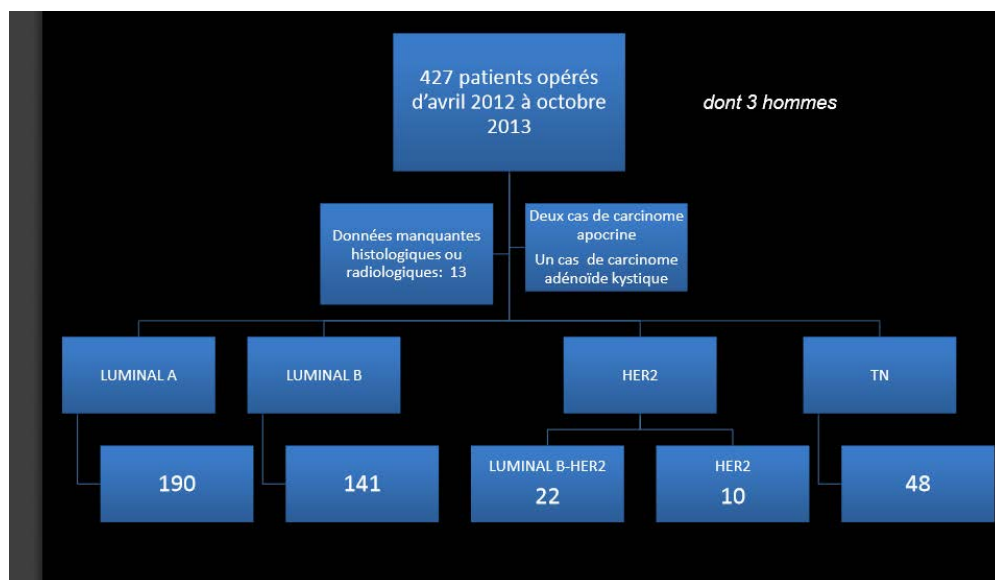


Figure 6

5.4 VARIABLES RECUEILLIES ET ANALYSE STATISTIQUE

Le recueil des données:

La première partie a consisté au recueil des données cliniques : l'âge de la patiente, le statut hormonal lors de la prise en charge (ménopausée, non ménopausée, ou péri ménopausée), la prise de traitement hormonal de la ménopause (si supérieur à un an), l'appartenance ou non au groupe considéré dans l'institut comme femme à risque génétique (FAR). Nous avons aussi recueilli les données sur le mode découverte du cancer (dépistage individuel, organisé, surveillance annuel, point d'appel clinique...), les anomalies de l'examen clinique et la taille tumorale clinique.

La seconde partie a concerné le recueil des données d'imagerie en utilisant la terminologie du lexique Bi-Rads de l'ACR en vigueur en France en 2013-2014[106]. En mammographie, on a distingué huit catégories. En échographie mammaire, sept catégories. Pour l'échographie ganglionnaire axillaire : fut considéré comme suspect tout ganglion au cortex épaissi (supérieur à 3 mm). Nous avons également recueilli les résultats des cytoponctions. En IRM, neuf critères sémiologiques furent distingués. Les items sont récapitulés dans les tableaux suivants :

MAMMOGRAPHIE	ECHOGRAPHIE
MASSE SPICULEE	MASSE SPICULEE
MASSE MICROLOBULEE	MASSE MICROLOBULEE
MASSE DE CONTOURS INDISTINCTS	MASSE ANGULEUSE
MASSE CIRCONSCRITE	MASSE CIRCONSCRITE
DISTORSION ARCHITECTURALE	ATTENUATION
ASYMETRIE DE DENSITE	NON VISIBLE
FOYER DE MICROCALCIFICATION	MASSE COMPLEXE
NON VISIBLE	

IRM	
REHAUSSEMENT-MASSE	CIRCONSCRIT
	IRREGULIER (non spiculé)
	SPICULE
	SPICULE ET ANNULAIRE
REHAUSSEMENT NON MASSE	FOCAL
	SEGMENTAIRE
	LINEAIRE
	REGIONAL
	MICRO-PONCTUE DIFFUS OU MULTIREGIONAL

Tableaux 7 et 8

Interprétation statistique :

Le recueil des données s'est fait en utilisant Excel 2007. L'étude de l'âge des populations de chaque groupe a été réalisée avec le logiciel SPSS (déterminant la médiane et l'écart-type de chaque catégorie). L'analyse statistique fut réalisée en utilisant le test du Chi-deux. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

6 RESULTATS

6.1 DONNEES CLINIQUES :

Les données cliniques sont résumées dans le tableau 9 .Sur 411 patients pris en charge à l'institut de cancérologie : le sous-type le plus fréquent était le type luminal A qui représente 46% de

l'ensemble de l'échantillon (190 /411), le type luminal B 34% (141/411), le type HER2 (luminal B-HER2 et HER2) 7,7% (32/411) et les cancers triples négatifs 11,7% (48/ 411). L'âge moyen varie entre 57,7 et 63,4 ans. On a constaté que plus de la moitié des cancers triples négatifs concernaient des patientes FAR (25 patientes FAR parmi les 48 cancers TN).

	Luminal A	Luminal B	Luminal B/HER2+	HER2+	TN
Nombre de patient	190	141	22	10	48
Age moyen	62,4	61,9	57,73	63,4	60,2
Menopause (% du groupe)	78,4	70,2	68,1	80	70,8
THM (% du groupe)	15,8	19	9,1	20	20,8
FAR (% du groupe)	5,7	5,6	18,2	0	25

Tableau 9

Le principal mode de découverte (résumé dans le tableau 10) était clinique : 43 à 81% selon les groupes. Le dépistage (organisé et individuel) a concerné 12,5 à 40 % des patientes selon les groupes. Un tiers des patients HER2 avait un cancer détecté grâce au dépistage organisé. La surveillance annuelle des patients aux antécédents de cancers mammaires a permis de détecter 4 à 16,8% de cancers selon les sous-types avec une proportion plus importante chez les patientes du groupe luminal A et du groupe TN.

MODE DE DECOUVERTE DU CANCER	luminal A	Luminal B	Luminal B et HER2 +	HER2	TN
DEPISTAGE ORGANISE (% par rapport au groupe)	21	12,7	9,1	30	6,25
DEPISTAGE INDIVIDUEL	17,8	12,7	4,5	10	6,25
SURVEILLANCE ANNUEL	16,8	10,6	4,5	10	14,6
SURVEILLANCE FAR	0,53	2,1	0	0	6,25
RECHERCHE DE PRIMITIF	0,53	0	0	0	0
POINT D' APPEL CLINIQUE	43,1	61,7	81,8	51	66,7

Tableau 10

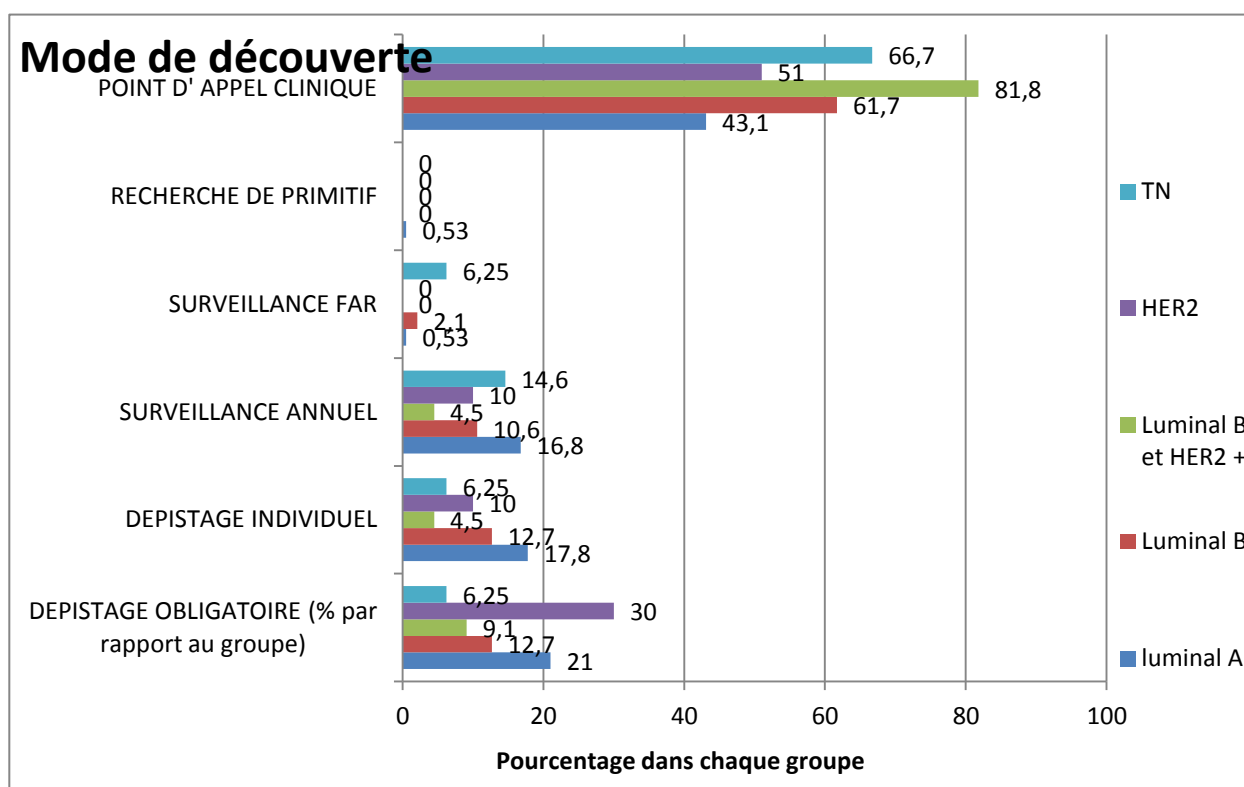


Figure 7

Les points d'appel clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous. Dans le sous-groupe luminal A, 56,3% des cancers étaient des masses palpables. Il n'y avait aucune anomalie clinique dans 36,8% des cancers de ce même groupe. Pour le groupe luminal B, 39,7% étaient des tumeurs palpables, alors que 22,7% des cancers étaient asymptomatiques. L'autopalpation était le mode le

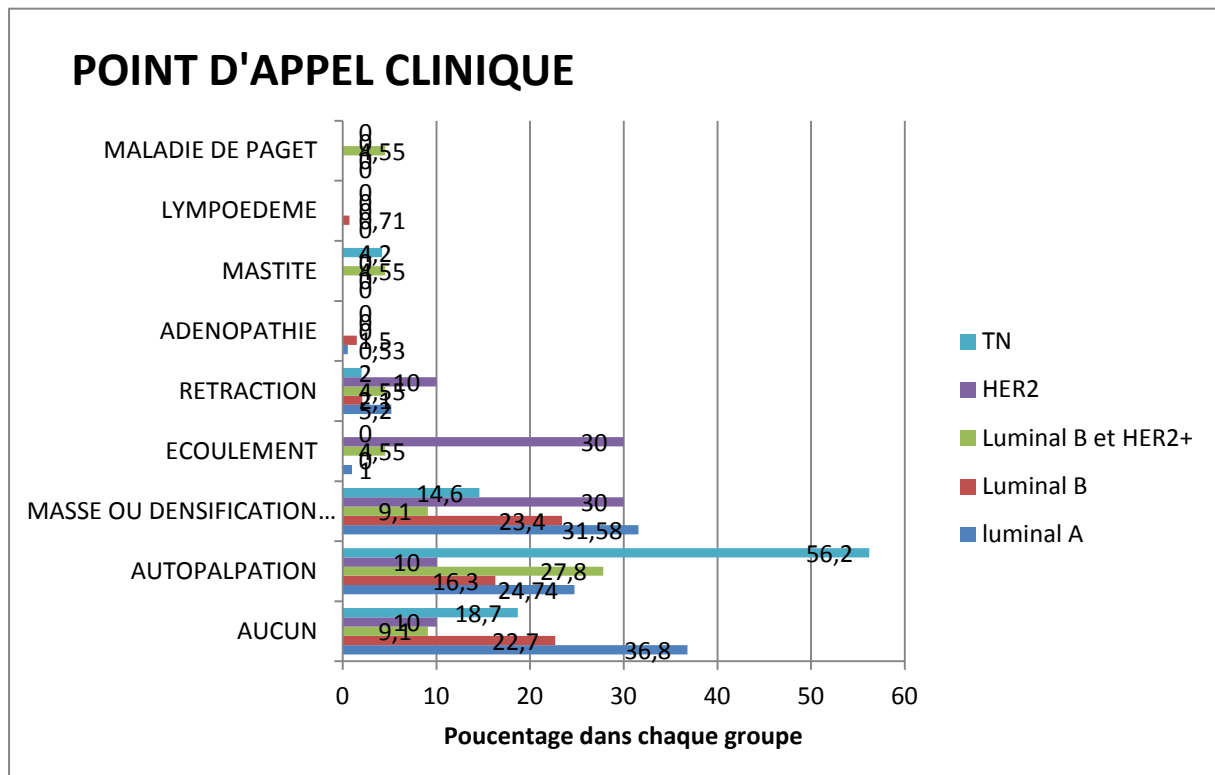
principal de point d'appel clinique pour les sous-groupes luminal B-HER2 et TN. Pour les cancers

HER2, un tiers était découvert par un écoulement sanglant.

Tableau 11 :

POINT D APPEL CLINIQUE (% du groupe)	luminal A	Luminal B	Luminal B et HER2+	HER2	TN
AUCUN	36,8	22,7	9,1	10	18,7
AUTOPALPATION	24,74	16,3	27,8	10	56,2
MASSE OU DENSIFICATION DECOUVERTE PAR UN MEDECIN	31,58	23,4	9,1	30	14,6
ECOULEMENT	1	0	4,55	30	0
RETRACTION	5,2	2,1	4,55	10	2
ADENOPATHIE	0,53	1,5	0	0	0
MASTITE	0	0	4,55	0	4,2
LYMPOEDEME	0	0,71	0	0	0
MALADIE DE PAGET	0	0	4,55	0	0

Figure 8



Nous avons également évalué la densité mammaire selon le lexique Bi-rads dans chaque groupe.

On note une répartition assez similaire des différents types de densité dans chaque sous-type.

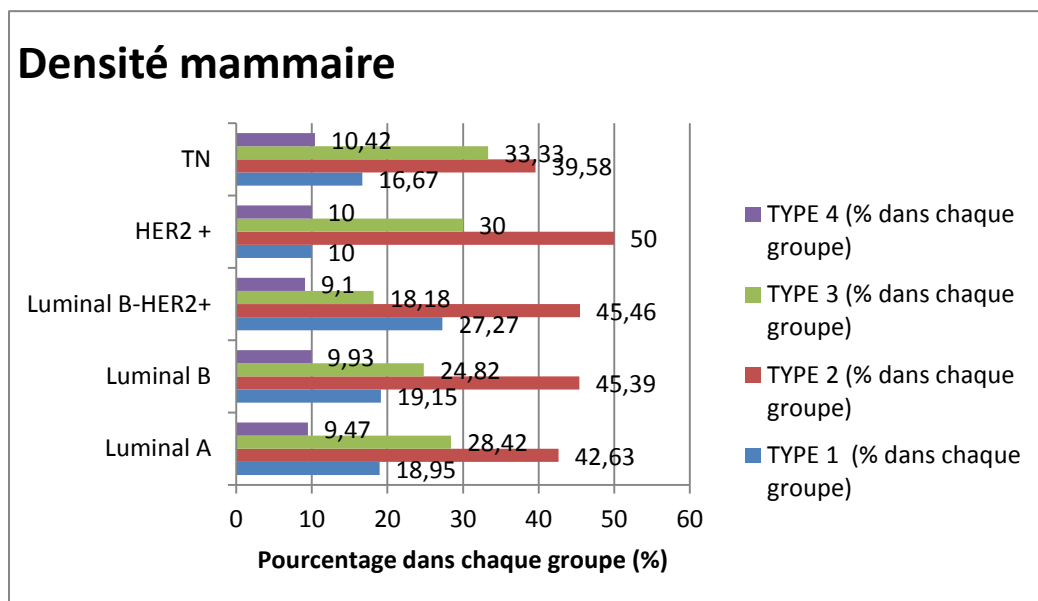


Figure 9

Concernant la taille tumorale clinique, les moyennes et médianes les plus élevées concernaient les sous-types HER2+ et TN.

Tableau 12

MOYENNE , MEDIANE DE LA TAILLE CLINIQUE DE LA MASSE			
SOUS-GROUPES	MOYENNE	MEDIANE	ECART-TYPE
LUMINAL A	29,95	25	16,62
LUMINAL B	33,3	30	18,68
LUMINAL B et HER2+	35	30	17,68
HER2+	42,5	40	9,8
TN	45,54	40	34,25

6.2 EN MAMMOGRAPHIE

En mammographie, le signe le plus fréquemment retrouvé dans les groupes luminaux A et B était la masse spiculée (illustration, image 1), respectivement 37 % (70/190) et 41% (57/140). Dans le groupe HER2, le signe prédominant était les microcalcifications (50% ,16/32, image 2), puis l'aspect de masse à contours masqués ou indistincts. La figure 9 résume selon les sous-types de cancers la fréquence des différents signes mammographiques considérés comme prépondérants. La répartition des groupes de cancer au sein de la catégorie masse spiculée était non significative ($p=0,498$). De même pour les items masse microlobulée ($p=0,245$), masse indistincte ($p=0,5$), distorsion architecturale ($p=0,4$), asymétrie de densité ($p=0,2$). Concernant l'item microcalcifications et masse circonscrite, nous avons retrouvé des liens statistiquement significatifs avec des valeurs de p inférieur à 0,05.

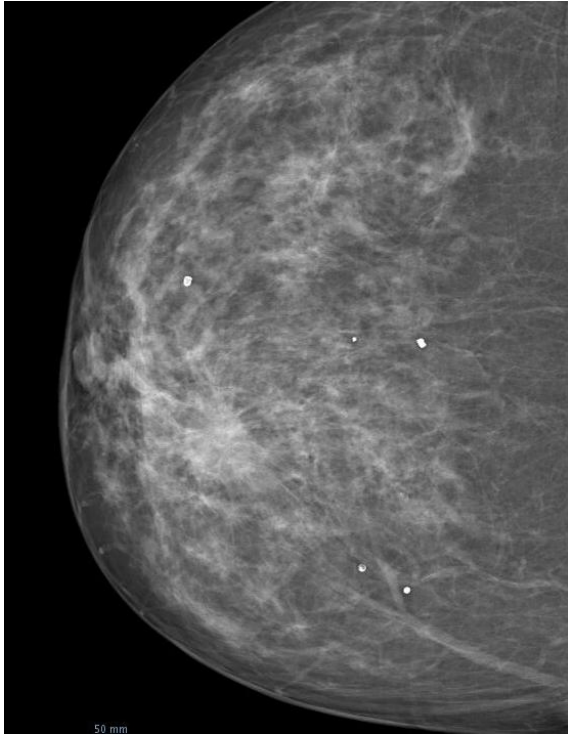
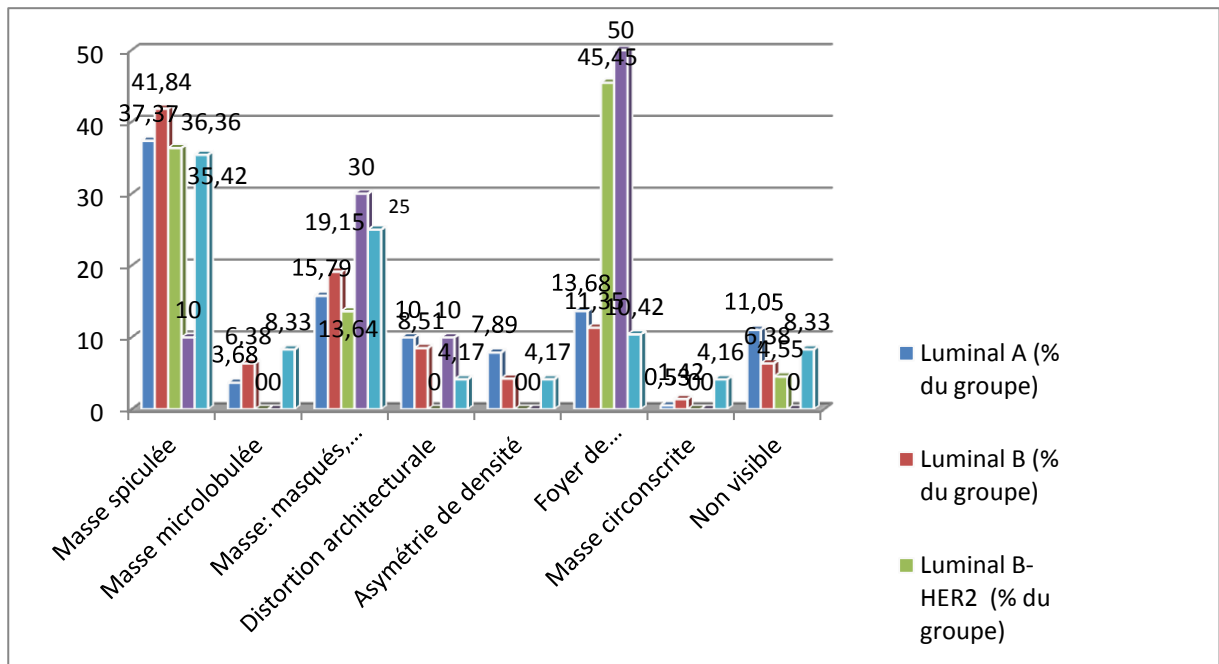
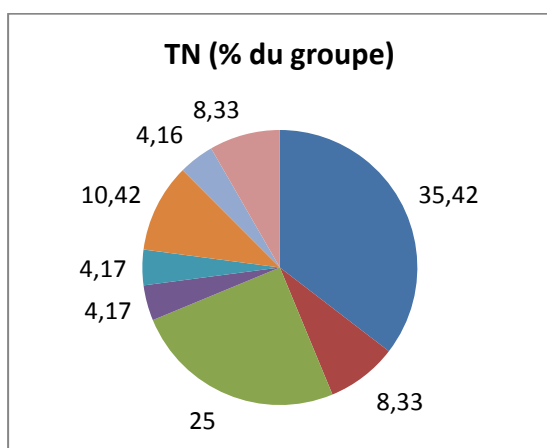
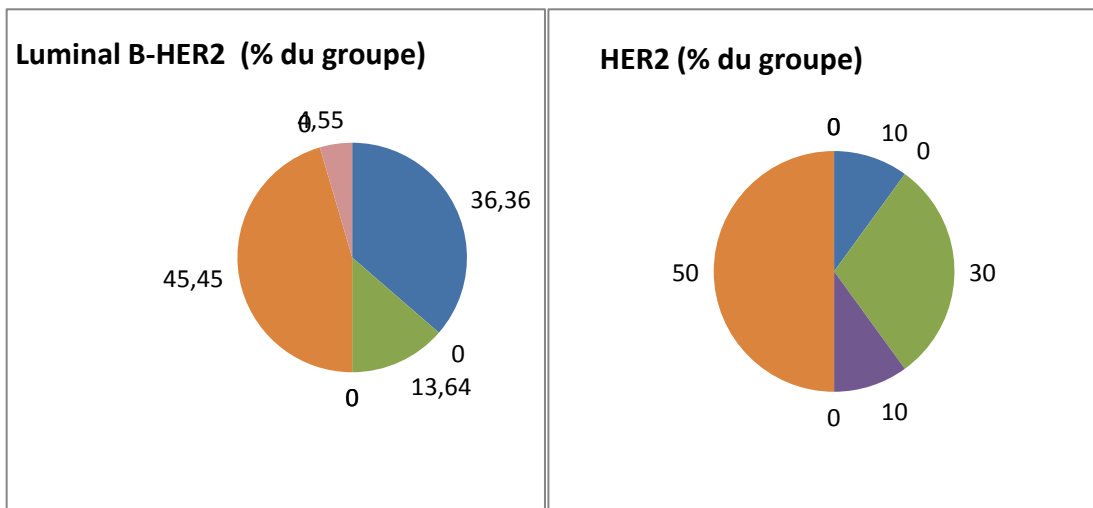
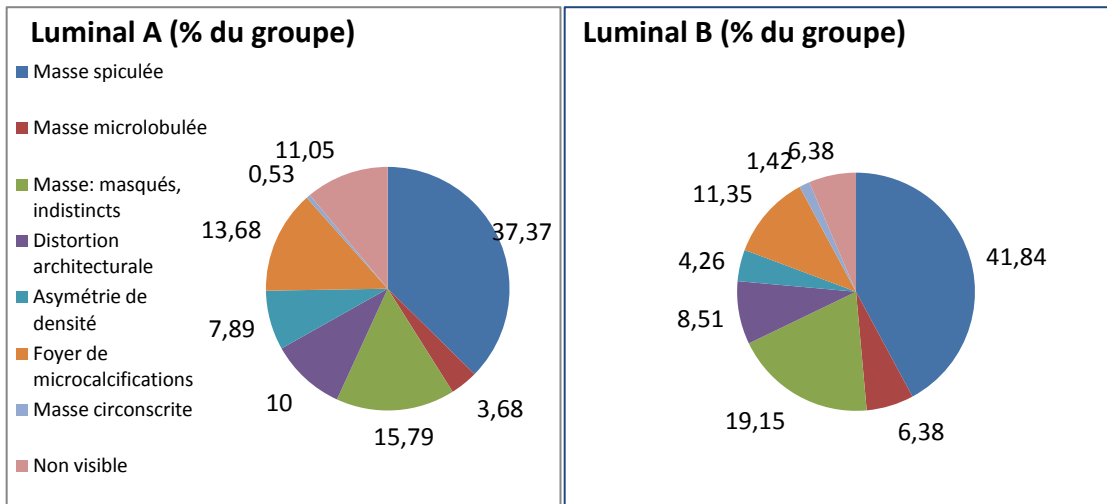


Image 1 : opacité spiculée en mammographie
correspond à un cancer triple négatif.

Figure 10





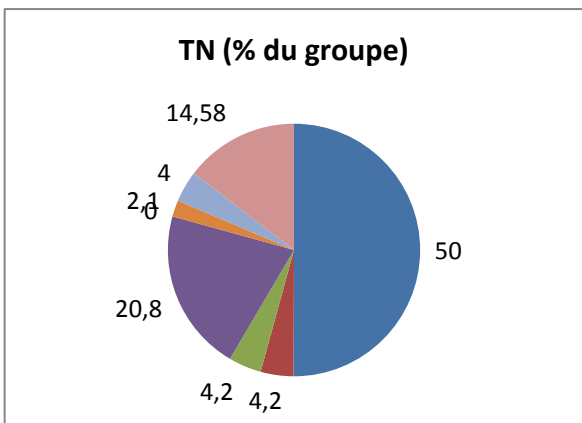
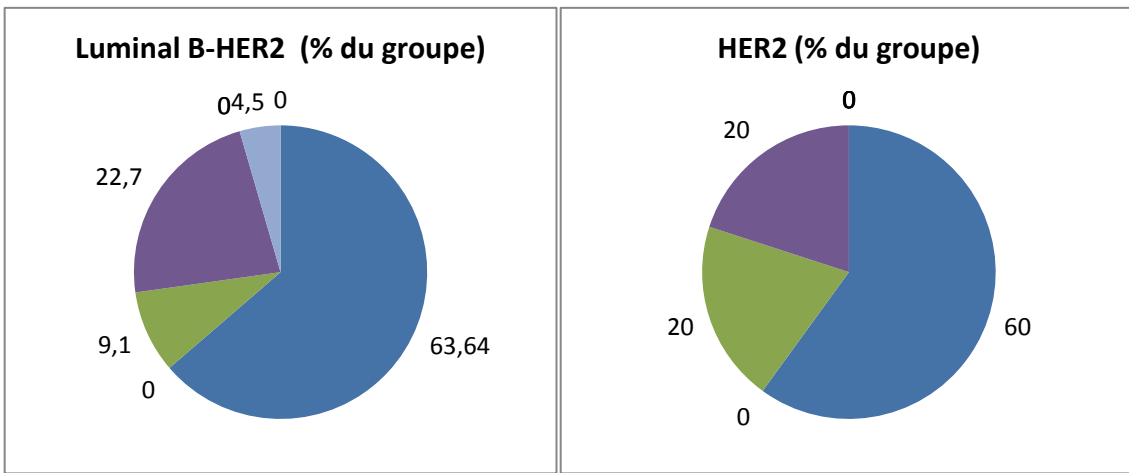
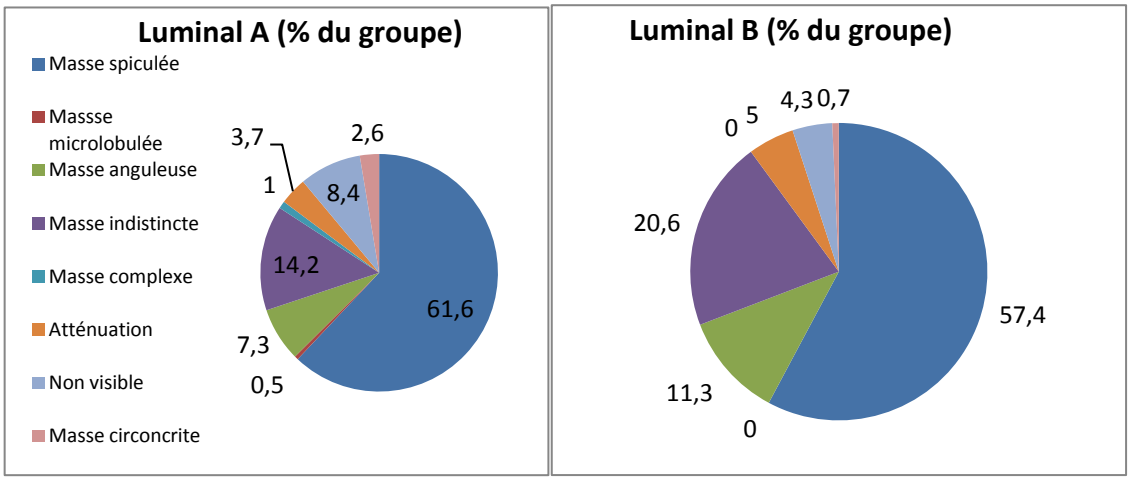
Figures 11, 12, 13, 14 et 15

Image 2 : Foyer de microcalcifications correspondant à un cancer HER2+



6.3 EN ECHOGRAPHIE

L'échographie mammaire a retrouvé comme signe prédominant la masse spiculée dans l'ensemble des groupes. 14% (6/48) des cancers du groupe TN étaient des masses circonscrites ou rondes en échographie (image 3). Il y avait plus de masses microlobulées dans le groupe luminal B (11%, 15/140). Nous avons retrouvés des différences significatives entre les groupes pour l'aspect masse circonscrite avec une valeur de $p=0,001$, masse microlobulée avec $p=0,027$ et l'aspect non-visible avec $p=0,001$. Les figures suivantes représentent le pourcentage des aspects échographiques selon le sous type.



Figures 16,17,18,19 et 20

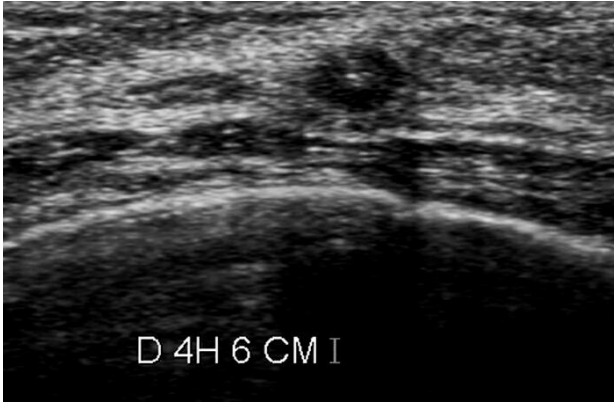


Image 3 : Cancer triple-négatif de contours circonscrits.

L'échographie axillaire ganglionnaire a permis de retrouver entre 14,7 à 50% de ganglions suspects selon les groupes. C'est dans le groupe Luminal B-HER2 que le taux était le plus élevé : 50%(11/22). Dans le groupe HER2, le taux de cytoponctions positives fut le plus important : 30% des cancers HER2 (3/10). Les ganglions des cancers du groupe luminal A étaient les moins suspects avec seulement 14,7% des patients du groupe et 7,5% de cytoponctions positives.

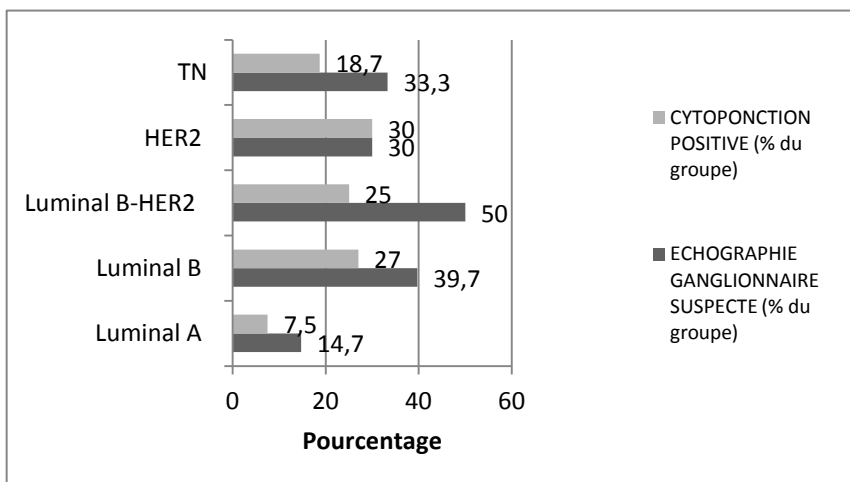


Figure 21

6.4 EN IRM

L'analyse statistique retrouve des différences significatives ($p=0,001$) entre les groupes pour les items suivants : rehaussement-masse circonscrit ; rehaussement non masse segmentaire (illustré par l'image 5) et rehaussement-masse annulaire (illustré par l'image 4).

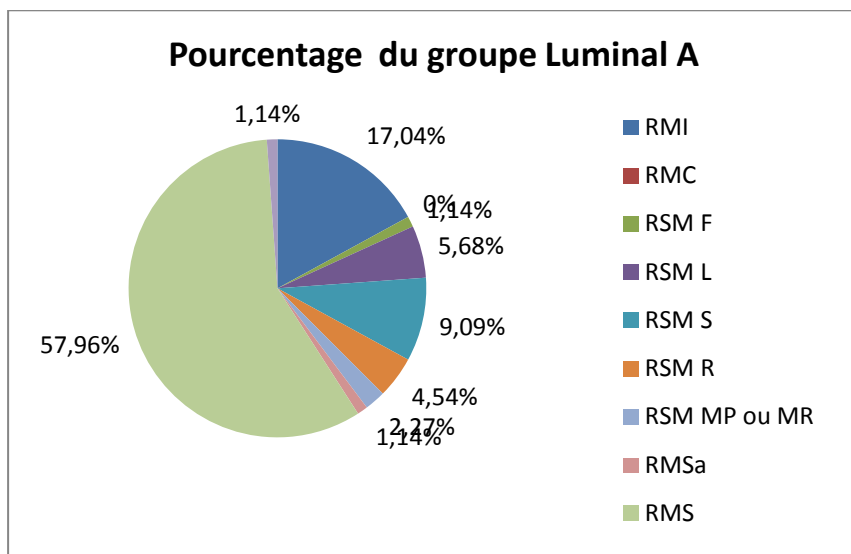


Figure 22

Lègende :

RMI : rehaussement-masse contours indistincts ; RMC : rehaussement-masse circonscrit ; RSM

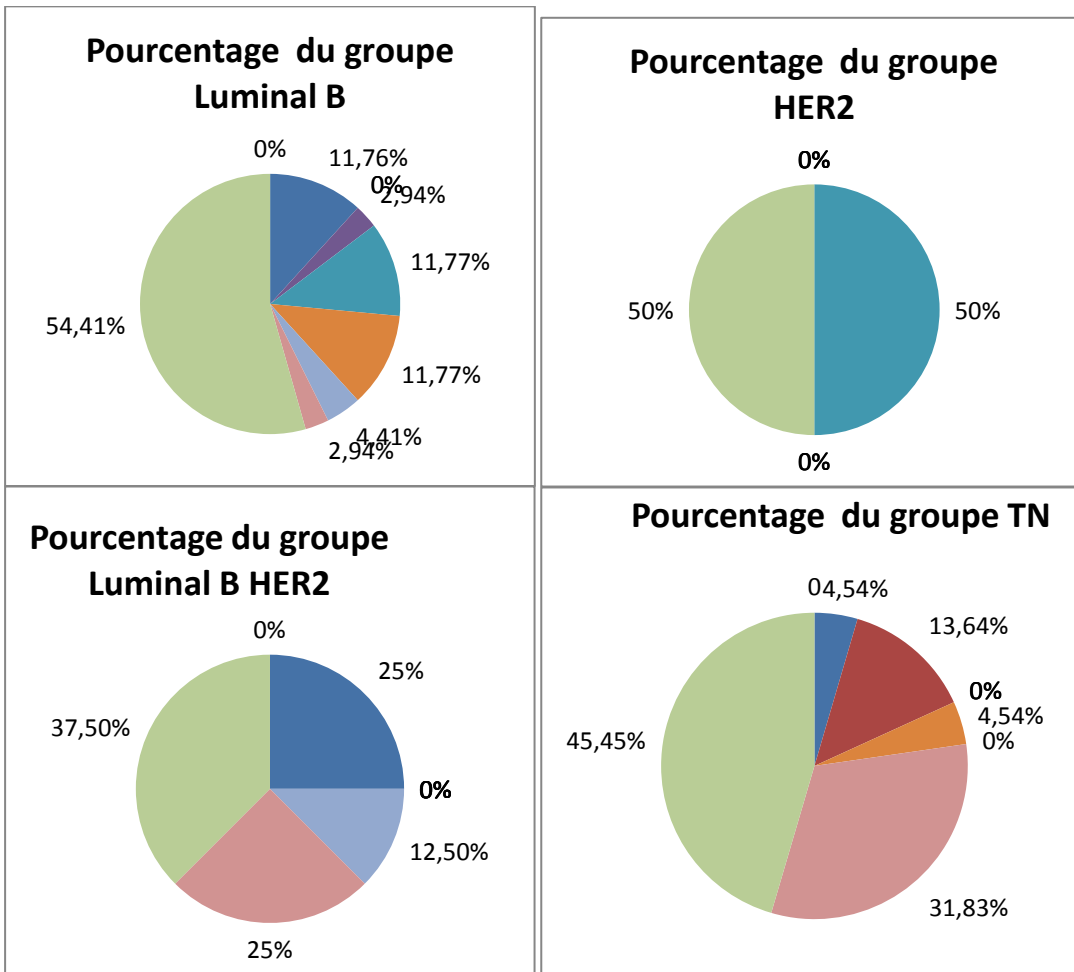
F : rehaussement-sans-masse focal ; RSM L : rehaussement-sans-masse linéaire; RSM S :

rehaussement-sans-masse segmentaire ; RSM R : rehaussement-sans-masse régional ; RSM MP

ou MR : rehaussement-sans-masse microponctué ou multirégional ; RMSa : rehaussement-

masse spiculée annulaire (image 4) ; RMS : rehaussement-masse spiculé.

-



Figures 23, 24, 25 et 26

Image 4 : Coupe sagittale d'une séquence IRM injectée avec soustraction, d'un cancer tripl-négatif, rehaussement-masse spculé et annulaire.

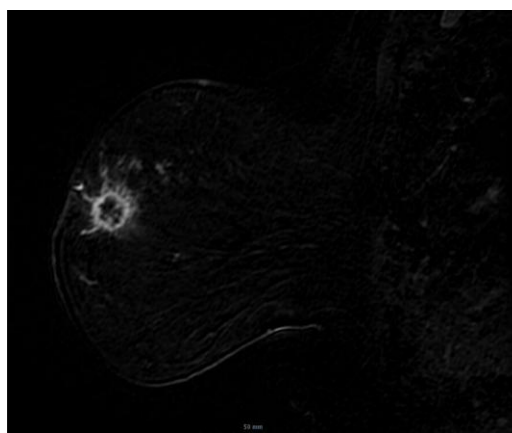
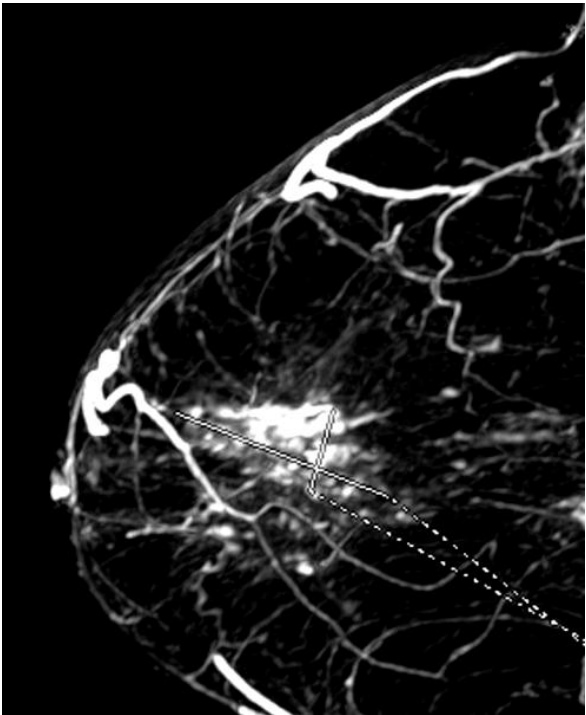


Image 5 : Rehaussement non masse segmentaire en IRM d'un cancer HER2+.



6.5 CLASSEMENT ACR

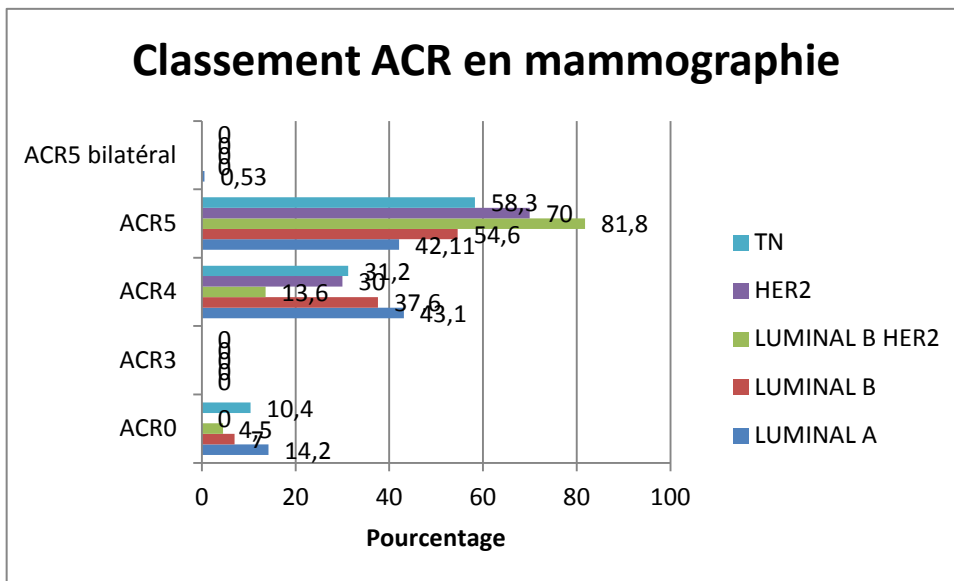


Figure 27

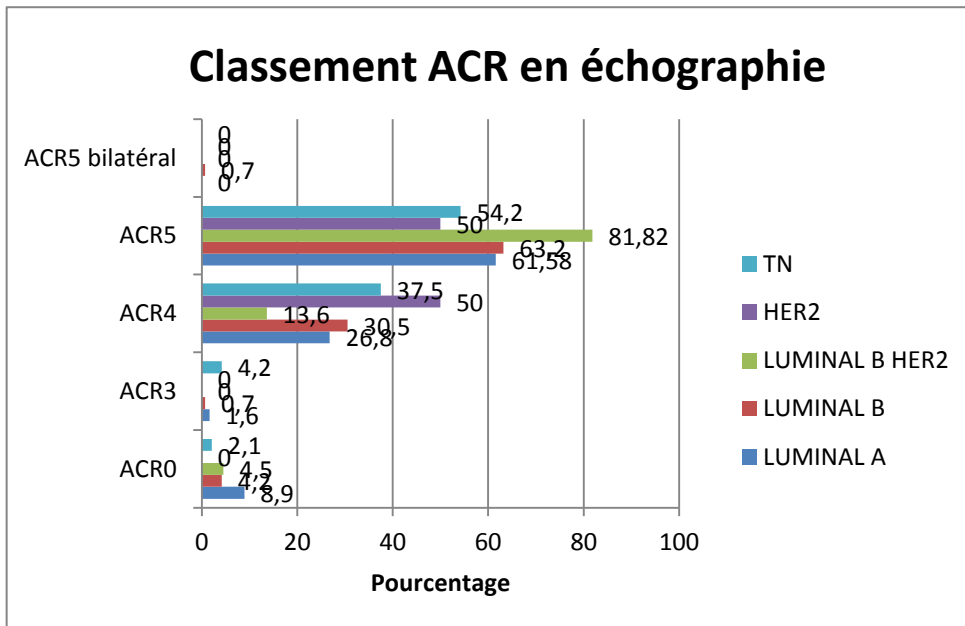


Figure 28

6.6 TAILLE TUMORALE

Les tableaux récapitulent la fréquence selon les sous-groupes de bonne estimation, sous-estimation et surestimation. A chaque fois, la plus grande dimension en millimètres fut prise en compte quelle que soit l'aspect de la tumeur (*unifocale ou plurifocale*). Nous avons exclu les mesures mammographiques réalisées à partir de foyer de microcalcifications (car n'évaluant pas strictement la composante infiltrante). Une variable de 5 mm était prise en compte. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative selon les sous-types moléculaires.

Tableaux 14, 15, 16, 17 et 18

MAMMOGRAPHIE - CHIR		106 Estimations			LUMINAL A		
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Mm>CHI)	Sous Estimation(Mm<CHI)			
% des estimations MAMMO par rapport à CHIR		67,93%	15,09%	16,98%			
ECHO - CHIR		163 Estimations					
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Ech>CHI)	Sous Estimation(Ech<CHI)			
% des estimations ECHO par rapport à CHIR		66,87%	5,52%	27,61%			
IRM - CHIR		83 Estimations					
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Irm>CHI)	Sous Estimation(Irm<CHI)			
% des estimations IRM par rapport à CHIR		73,50%	10,84%	15,66%			

MAMMOGRAPHIE - CHIR		87 Estimations			LUMINAL B		
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Mm>CHI)	Sous Estimation(Mm<CHI)			
% des estimations MAMMO par rapport à CHIR		67,82%	11,49%	20,69%			
ECHO - CHIR		127 Estimations					
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Ech>CHI)	Sous Estimation(Ech<CHI)			
% des estimations ECHO par rapport à CHIR		64,57%	6,30%	29,13%			
IRM - CHIR		64 Estimations					
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Irm>CHI)	Sous Estimation(Irm<CHI)			
% des estimations IRM par rapport à CHIR		75%	14,06%	10,94%			

MAMMOGRAPHIE - CHIR		10 Estimations			HER2		
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Mm>CHI)	Sous Estimation(Mm<CHI)			
% des estimations MAMMO par rapport à CHIR		70%	20%	10%			
ECHO - CHIR		11 Estimations					
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Ech>CHI)	Sous Estimation(Ech<CHI)			
% des estimations ECHO par rapport à CHIR		72,73%	0%	27,27%			
IRM - CHIR		4 Estimations					
		Bonne Estimation	Sur Estimation(Irm>CHI)	Sous Estimation(Irm<CHI)			
% des estimations IRM par rapport à CHIR		100%	0%	0%			

MAMMOGRAPHIE - CHIR		4 Estimations		LUMINAL B HER2
	Bonne Estimation	Sur Estimation(Mm>CHI)	Sous Estimation(Mm<CHI)	
% des estimations MAMMO par rapport à CHIR	75%	0%	25%	
ECHO - CHIR		5 Estimations		
	Bonne Estimation	Sur Estimation(Ech>CHI)	Sous Estimation(Ech<CHI)	
% des estimations ECHO par rapport à CHIR	40%	0%	60%	
IRM - CHIR		4 Estimations		
	Bonne Estimation	Sur Estimation(Irm>CHI)	Sous Estimation(Irm<CHI)	
% des estimations IRM par rapport à CHIR	75%	25%	0%	

MAMMOGRAPHIE - CHIR		31 Estimations		TN
	Bonne Estimation	Sur Estimation(Mm>CHI)	Sous Estimation(Mm<CHI)	
% des estimations MAMMO par rapport à CHIR	51,61%	29,03%	19,36%	
ECHO - CHIR		41 Estimations		
	Bonne Estimation	Sur Estimation(Ech>CHI)	Sous Estimation(Ech<CHI)	
% des estimations ECHO par rapport à CHIR	60,98%	14,63%	24,39%	
IRM - CHIR		24 Estimations		
	Bonne Estimation	Sur Estimation(Irm>CHI)	Sous Estimation(Irm<CHI)	
% des estimations IRM par rapport à CHIR	70,84%	20,83%	8,33%	

7 DISCUSSION

Données cliniques :

On a retrouvé des groupes homogènes en termes d'âge, d'exposition au THM. Il est intéressant de noter également que les patientes mutées présentent une plus grande proportion aux cancers triples négatifs. La taille tumorale clinique moyenne était de 25 à 40 mm avec des chiffres plus élevés dans le sous-type TN. Ce qui est conforme avec les connaissances actuelles.

Le mode de découverte le plus fréquent était une anomalie clinique découverte par la patiente, le plus souvent par l'autopalpation. La moitié des cancers TN par exemple : ceci est corrélé à la taille clinique (la moyenne dans l'étude étant de 4,5 cm).

Pour les cancers HER2, un tiers était découvert par un écoulement sanglant. Ceci peut s'expliquer par la composante in situ associée : 10 sur les 10 cancers HER2 sont associés à du CIS de haut grade dans notre étude.

En Mammographie :

Dans la littérature, la comparaison des masses tumorales lumineuses versus HER2 et basales a montré que les tumeurs lumineuses sont statistiquement plus souvent spiculées et que les tumeurs basales et HER2 le sont moins souvent. Dans notre étude nous en faisons également le constat indirectement : dans notre groupe HER2 il n'y avait que 10% de masses spiculées. Le signe prédominant du groupe HER2 était le foyer de microcalcifications à 50% avec p significatif. Dans le groupe luminal B-HER2 45,5% des cancers se présentaient sous cette forme également. Le deuxième signe mammographique prédominant du groupe HER2 était la masse à contours indistincts (30% du groupe) mais sans valeur significative.

Nous avons démontré que l'aspect de foyer microcalcifications était corrélé à la classification biomoléculaire avec une valeur de p inférieure à 0,05 ($p=0,001$). Concernant le groupe TN, le taux de masse circonscrite en mammographie était de 4% avec p significatif. Ce qui paraît faible par rapport aux données de la littérature.

L'échographie mammaire :

En échographie, 14% des cancers TN étaient des masses circonscrites comparativement aux autres sous-types de manière significative $p = 0,001$ contre 2% dans le groupe luminal A, 0,7% dans le groupe luminal B et 0% dans les cancers HER2. L'aspect de masse microlobulée était

statistiquement lié au sous-type TN avec un faible pourcentage de 4% contre 0,5% dans le groupe luminal A et 0% dans les autres groupes, $p=0,027$.

Notre étude est à notre connaissance celle rapportant le plus de cas. Au-Yong et al [83] rapporte l'étude de la corrélation de la classification biomoléculaire avec l'échographie à partir de 358 cas. De manière globale, notre étude a identifié une fréquence plus importante de la détection des masses spiculées dans l'ensemble des groupes de 50 à 63% sans différence significative entre les sous-types. Au-Yong et al. a rapporté que dans les groupes luminaux et HER le signe échographique prédominant était la masse à contours indistincts. Dans notre étude, ce signe arrive en deuxième en termes de fréquence : 14% du type luminal A, 20,6 % dans le type luminal B, 22,7% pour le type luminal B-HER2 et 20% dans le groupe HER2. Dans le groupe HER2 : seuls trois signes échographiques sont authentifiés (masse spiculée, masse anguleuse ou microlobulée). 14% des cancers TN sont des masses circonscrites de manière significative ($p=0,001$). L'aspect de masse occulte en échographie (item non-visible) était en fréquence de l'ordre de 8% dans le groupe luminal A, 4% dans les groupes luminal B, luminal B-HER2 et TN.

L'échographie ganglionnaire et la cytoponction

Le taux le plus élevé d'échographie ganglionnaire suspecte a concerné le groupe luminal B-HER2 : 50% des cancers. C'est dans le groupe luminal A que le taux de détection était le plus

faible avec 14% .Ce qui est conforme avec la littérature ; les cancers luminaux A de meilleur pronostic ont moins de risque d'extension ganglionnaire et métastatique. L'extension ganglionnaire était plus fréquente dans les cancers TN, et HER2. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de lien significatif en raison d'occurrences minimales.

En IRM

Pour le groupe TN, on a retrouvé 90,9% de rehaussements-masse et de manière significative ($p=0,001$) 13,6 % de rehaussements-masse de contours circonscrits et 0% pour les autres groupes. Le rehaussement masse annulaire était retrouvé dans 31,8% des cancers TN, 25% dans le groupe luminal B-HER2, 2,9% dans le groupe luminal B et 1% dans le groupe luminal A avec $p=0,001$. Ceci concorde avec le caractère plus agressif des cancers TN et luminal B-HER2 ayant une composante nécrotique centrale comparativement aux tumeurs lumorales A ou B de plus faible grade.

L'aspect de rehaussement non masse segmentaire était retrouvé de manière significative dans 50% du sous-type HER2 contre 25% dans le groupe luminal B-HER2, 9% dans le sous-type luminal A et 11% dans le groupe luminal B. Le rehaussement non masse est une des caractéristiques du carcinome canalaire de haut grade , ce qui concorde avec les données

histologiques de notre étude ; 100% des cancers du sous-type HER2 sont associés à cette composante.

Nos résultats concordent en partie avec les données de la littérature. Nous avons montré de manière significative que 14% des cancers TN sont de forme circonscrites en échographie et 13,6% en IRM ; ce chiffre est légèrement plus faible que ceux retrouvés dans d'autres études : aussi faut-il préciser que contrairement à d'autres centres spécialisés la grande majorité des cancers pris en charge dans notre institut sont des formes sporadiques (35 cas sur les 411 patients de notre étude). Les études de corrélation de l'imagerie avec le sous-type TN sont souvent réalisées dans des centres spécialisés dans la gestion des femmes à risque.

Nous avons démontré également que le rehaussement-masse spiculé annulaire était statistiquement lié avec les cancers les plus péjoratifs, le sous-type TN et le sous-type luminal B-HER2.

Nous avons prouvé de manière significative que le signe prédominant mammographique, foyer de microcalcifications, était lié au sous-type HER2, ceci s'expliquant par la composante in situ de haut grade associée. En ce sens, nous rejoignons les constats de l'étude de Wang []. Il en va de même pour les résultats en IRM, le rehaussement non segmentaire étant lié au comédocarcinome, il est logique d'avoir retrouvé cet élément sémiologique dans 50% des cancers HER2+ de notre étude.

Concernant l'estimation de la taille tumorale ; nous n'avons pas démontré qu'il existait un lien significatif entre un sous-type et une estimation correcte, une sous-estimation ou une surestimation. Les résultats montrent la supériorité de l'IRM en comparaison avec la mammographie et l'échographie avec des résultats de bonne estimation allant de 73 à 100%.

Les limites de notre étude sont d'une part le regroupement TN et non pas basal. CKII faut savoir que seulement 70 % des cancers TN sont de phénotype basal. Même si nous avons en partie tenu compte des critères morphologiques de la tumeur pour la sélection des patients, ceci reste insuffisant. Il faudrait idéalement identifier les cytokératines 5,14, 18 et 19 par IHC. D'autre part, il existe une disparité du nombre de patients : les trois-quarts des cas sont des cancers luminaux. Ceci a notamment une répercussion dans l'estimation de la taille en IRM.

8 CONCLUSION

Cette étude a montré qu'il existait une corrélation entre l'aspect en imagerie et la classification biomoléculaire du sein. Un quart des tumeurs TN concernant des femmes à haut risque. Nous avons démontré de manière significative qu'environ 14% des cancers TN étaient de forme circonscrite en échographie et en IRM ce qui peut être un piège pour le radiologue puisque d'aspect rassurant. D'autre part nous avons prouvé, que le signe prédominant mammographique des cancers HER2 était le foyer de microcalcifications (45% dans le groupe luminal B-HER2 et 50% dans le groupe HER2) et qu'en IRM le rehaussement-masse annulaire était associé aux sous-types de mauvais pronostics (TN et luminal B-HER2). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre de sous-type moléculaire et exactitude de l'estimation de la taille tumorale par les différentes modalités mammographie, échographie et IRM.

BIBLIOGRAPHIE

1 <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/1-types-cancer/9-cancer-sein.html>

2 Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

3 Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999 Aug; 31(3):209-23

4 Ferlay J Globocan 2012 volume 1.0 Cancer incidence and mortality worldwide IARC cancer base No 11

5 Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, Hirunpat S, Woodtichartpreecha P, Boonlikit S, Teerawattananon Y, Thakkestian A. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2013 Sep;25(5):368-87.

6 Eng A, Gallant Z, Shepherd J, McCormack V, Li J, Dowsett M, Vinnicombe S, Allen S, Dos-Santos-Silva I. Digital mammographic density and breast cancer risk: a case-control study of six alternative density assessment methods. *Breast Cancer Res*. 2014 Sep 20;16(5):439.

7 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117-30.

8 www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisations/sein.pdf

9 www.invs.sante.fr/content/download/.../plaquette_Cancer_du_Sein.pdf

10 Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):727-37, W237-42.

11 Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1203-10.

12 Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006 Mar 25;332(7543):689-92.

13 Junod B, Spinosa JP. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening. *J Med Screen*. 2010;17(2):103..

14 Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1340-2.

15 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD001877.

16 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD001877.

- 17 Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to screen To prevent one breast cancer death. *AJR Am J Roentgeno* 2012;198(3):723—8.
- 18 Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. The benefits and harms of breast cancer screening. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):799
- 19 Lastier D et al. Programme de dépistage du cancer du sein en France: résultats 2010, évolutions depuis 2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 26 p
- 20 Dépistage du cancer du sein. *KCE Reports Vol. 11B*. 2005.
- 21 Eusebi V et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diag Pathol*. 1994;11:223–2
- 22 Rosen PP et al. The clinical significance of preinvasive breast carcinomas. *Cancer*. 1980;46:919–925.
- 23 Cutuli B et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience *British Journal of Cancer*. 2009; 100: 1048-54.
- 24 Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
- 25 Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985 Jun 1;55(11):2698-708
- 26 MacGrogan, S. Mathoulin-Pelissier, A. Vincent-Salomon, I. Soubeyran, V. Picot, *et al*. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up *Virchows Arch*, 451 (2007), pp. 1–1
- 27 Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, Sarrazin D. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984 Jun;49(6):709-15.
- 28 http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/10793-benefices-et-limites-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-quels-elements-en-2013
- 29 Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E; EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:14-25.
- 30 Bouée S, Grosclaude P, Alfonsi A, Florentin V, Clavel-Chapelon F, Fagnani F Projection of the incidence of breast cancer in France in 2018, *Bulletin du Cancer*, mars 2010 Volume 97, numéro 3
- 31 Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1778-86.
- 32 Su Y, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Li G, Cai Q, Lu W, Shu XO. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2011 Jul 12;11:292..
- 33 Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene*. 2006 Sep 25;25(43):5898-905.
- 34 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117-30. Epub 2003 Apr 3. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):709.

- 35 http://www.senologie.com/wpcontent/uploads/2014/05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_synthese_vf.pdf
- 36 <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/espace-grand-public/les-niveaux-de-risque#elevel>
- 37 Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1505-10
- 38 <http://www.e-cancer.fr/publications/50-depistage-du-cancer-du-sein/798-brochure-dinformation-complete-sur-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein>
- 39 Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriessse H, Contesso G, Sarrazin D. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984 Jun;49(6):709-15.
- 40 Cardiff RD. Cellular and molecular aspects of neoplastic progression in the mammary gland. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988 Jan;24(1):15-20. Review..
- 41 Dickson RB, Salomon DS, Lippman ME. Tyrosine kinase receptor—nuclear protooncogene interactions in breast cancer. *Cancer Treat Res*. 1992;61:249-73.
- 42 Miller DM, Thomas SD, Islam A, Muench D, Sedoris K. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res*. 2012 Oct 15;18(20):5546-53
- 43 Brown NE, Jeselsohn R, Bihani T, Hu MG, Foltopoulou P, Kuperwasser C, Hinds PW. Cyclin D1 activity regulates autophagy and senescence in the mammary epithelium. *Cancer Res*. 2012 Dec 15;72(24):6477-89.
- 44 Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2339-47. Review. PubMed PMID: 12788999.
- 45 Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espié M, Janiaud P, Kuttenn F, Lebrun JP, Lefranc JP, Pierret J, Sobol H, Stoppa-Lyonnet D, Thouvenin D, Tristant H, Feingold J. [Inserm ad hoc committee: Recommendations for the management of women with a genetic risk for developing cancer of the breast and/or the ovary]. *Bull Cancer*. 1999 Mar;86(3):307-13.
- 46 ars.sante.fr/fileadmin/ILE-DE.../cr_ssgr_GM_14062012
- 47 Eeles RA, Bartkova J, Lane DP, Bartek J. The role of TP53 in breast cancer development. *Cancer Surv*. 1993;18:57-75. Review. PubMed PMID: 8013000.
- 48 Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Persson C, Lövgren K, Jumppanen M, Staaf J, Jönsson G, Pires MM, Maurer M, Holm K, Koujak S, Subramaniam S, Vallon-Christersson J, Olsson H, Su T, Memeo L, Ludwig T, Ethier SP, Krogh M, Szabolcs M, Murty VV, Isola J, Hibshoosh H, Parsons R, Borg A. Recurrent gross mutations of the PTEN tumor suppressor gene in breast cancers with deficient DSB repair. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):102-7.
- 49 hmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*. 2006 Sep 25;25(43):5906-11.
- 50 Zardavas D, Phillips WA, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast Cancer Res*. 2014 Jan 23;16(1):201.
- 51 Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, Abrams SL, Libra M, Candido S, Nicoletti F, Polesel J, Maestro R, D'Assoro A, Drobot L, Rakus D, Gizak A, Laidler P, Dulińska-Litewka J, Basecke J, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Montalto G, Cervello M, Fitzgerald TL, Demidenko Z, Martelli AM, Cocco L, Steelman LS, McCubrey JA. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget*. 2014 Jul 15;5(13):4603-50.
- 52 Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR, Teaf SR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. *Cancer*. 1987 Dec 1;60(11):2751-60.

- 53 Burkhardt L, Grob TJ, Hermann I, Burandt E, Choschzick M, Jänicke F, Müller V, Bokemeyer C, Simon R, Sauter G, Wilczak W, Lebeau A. Gene amplification in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Oct;123(3):757-65.
- 54 Chasle J, Delozier T, Denoux Y, Marnay J, Michels JJ. Immunohistochemical study of cell cycle regulatory proteins in intraductal breast carcinomas--apreliminary study. *Eur J Cancer.* 2003 Jul;39(10):1363-9.
- 55 Clark SE, Warwick J, Carpenter R, Bowen RL, Duffy SW, Jones JL. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer.* 2011 Jan 4;104(1):120-7.
- 56 Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955 Jul-Aug;8(4):776-8.
- 57 Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriessé H, Contesso G, Sarrazin D. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer.* 1984 Jun;49(6):709-15.
- 58 Cardiff RD. Cellular and molecular aspects of neoplastic progression in the mammary gland. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988 Jan;24(1):15-20.
- 59 Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer: methodological aspects and influence of prognostic factors. *Cancer Treat Rev.* 1990 Mar;17(1):37-61.
- 60 Koscielny S, Le MG, Tubiana M. The natural history of human breast cancer. The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases. *Br J Cancer.* 1989 May;59(5):775-82.
- 61 <http://www.who.int/cancer/en/>
- 62 Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):201.
- 63 Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):e348-57.
- 64 Fisher ER, Fisher B. Lobular carcinoma of the breast: an overview. *Ann Surg.* 1977 Apr;185(4):377-85.
- 65 Stivalet A, Luciani A, Pigneur F, Dao TH, Beaussart P, Merabet Z, Perlberg J, Meyblum E, Baranes L, Calitchi E, Lepage C, Belkacemi Y, Lagrange JL, Lantieri L, Rahmouni A. Invasive lobular carcinoma of the breast: MRI pathological correlation following bilateral total mastectomy. *Acta Radiol.* 2012 May 1;53(4):367-75.
- 66 Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6(3):R149-56.
- 67 Kim ST, Yu JH, Park HK, Moon BI, Ko BK, Suh YJ. A comparison of the clinical outcomes of patients with invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast according to molecular subtype in a Korean population. *World J Surg Oncol.* 2014 Mar 13;12:56. doi: 10.1186/1477-7819-12-56.
- 68 Cabral AH, Recine M, Paramo JC, McPhee MM, Poppiti R, Mesko TW. Tubular carcinoma of the breast: an institutional experience and review of the literature. *Breast J.* 2003 Jul-Aug;9(4):298-301
- 69 Tubiana M, Koscielny S. [Natural history of human cancer and prognostic factors. The example of breast cancer]. *Bull Cancer.* 1987;74(1):43-57.
- 70 Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957 Sep;11(3):359-77.

- 71 Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, Vincent-Salomon A, Sastre-Garau X. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Res.* 1998 Jan-Feb;18(1B):571-6.
- 72 Ashmi AA, Edhi MM, Naqvi H, Khurshid A, Faridi N. Molecular Subtypes of Breast Cancer in South Asian Population by Immunohistochemical Profile and Her2neu Gene Amplification by FISH Technique: Association with other Clinicopathologic Parameters. *Breast J.* 2014 Sep 13.
- 73 Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Maiorano E, Mastropasqua MG, Sonzogni A, Mallon E, Colleoni M, Castiglione-Gertsch M, Regan MM, Price KN, Brown RW, Golouh R, Crivellari D, Karlsson P, Ohlschlegel C, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Feb;21(2):245-54.
- 74 Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Bellocq JP, Matthieu MC, Grogan GM, Treilleux I, Ettore F, Laberge-Le Couteulx S, Sigal B, Couturier J, Lacroix-Triki M, Antoine M, Balaton A, Baranzelli MC, Becette V, Blanc-Fournier C, Bibeau F, Brabencova E, Croce S, Fridman V, Génin P, Ghnassia JP, Jacquemier J, Poulet B, Roger P, Sagan C, Tas P, Trassard M, Verrielle V, Arnould L; GEFPICS. [Update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol.* 2010 Oct;30(5):357-73.
- 75 Phillips T, Murray G, Wakamiya K, Askaa J, Huang D, Welcher R, Pii K, Allred DC. Development of standard estrogen and progesterone receptor immunohistochemical assays for selection of patients for antihormonal therapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007 Sep;15(3):325-31.
- 76 Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer.* 1990 May 1;65(9 Suppl):2121-8.
- 77 Prat A, Carey LA, Adamo B, Vidal M, Tabernero J, Cortés J, Parker JS, Perou CM, Baselga J. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Aug 19;106(8).
- 78 Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- 79 Domagala W, Markiewski M, Harezga B, Dukowicz A, Osborn M. Prognostic significance of tumor cell proliferation rate as determined by the MIB-1 antibody in breast carcinoma: its relationship with vimentin and p53 protein. *Clin Cancer Res.* 1996 Jan;2(1):147-54.
- 80 Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7212-20.
- 81 Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, Tubiana-Mathieu N, Sigal-Zafrani B, Arnould L, Gompel A, Egele C, Poulet B, Clough KB, Crouet H, Fourquet A, Lefranc JP, Mathelin C, Rouyer N, Serin D, Spielmann M, Haugh M, Chenard MP, Brain E, de Cremoux P, Bellocq JP. Ki-67 level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(3):895-91.
- 82 Grøndahl-Hansen J, Hilsenbeck SG, Christensen IJ, Clark GM, Osborne CK, Brünner N. Prognostic significance of PAI-1 and uPA in cytosolic extracts obtained from node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Apr;43(2):153-63.
- 83 Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Aug;141(1):13-22. doi: 10.1007/s10549-013-2666-z. Epub 2013 Aug 24. Review.
- 84 Saghatchian M, Mook S, Pruneri G, Viale G, Glas AM, Guerin S, Cardoso F, Piccart M, Tursz T, Delaloge S, van't Veer L. Additional prognostic value of the 70-gene signature (MammaPrint®) among breast cancer patients with 4-9 positive lymph nodes. *Breast.* 2013 Oct;22(5):682-90.

- 85 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47.
- 86 Chena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*. 1995 Oct 20;270(5235):467-70.
- 87 Hollestelle A, Nagel JH, Smid M, Lam S, Elstrodt F, Wasielewski M, Ng SS, French PJ, Peeters JK, Rozendaal MJ, Riaz M, Koopman DG, Ten Hagen TL, de Leeuw BH, Zwarthoff EC, Teunisse A, van der Spek PJ, Klijn JG, Dinjens WN, Ethier SP, Clevers H, Jochemsen AG, den Bakker MA, Foekens JA, Martens JW, Schutte M. Distinct gene mutation profiles among luminal-type and basal-type breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 May;121(1):53-64.
- 88 Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
- 89 Kulka J, Tökés AM. Claudin expression in breast tumors. *Hum Pathol*. 2005 Jul;36(7):859; author reply 860.
- 90 Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova M, Ruiz Orrico A, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS, Perou CM. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006 Apr 27;7:96.
- 91 Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer. *Clin Radiol*. 2008 Nov;63(11):1228-35.
- 92 Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*. 2010 May;20(5):1111-7
- 93 Au-Yong IT, Evans AJ, Taneja S, Rakha EA, Green AR, Paish C, Ellis IO. Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer. *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2342-8. 2009 May 14.
- 94 Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol*. 2012 Aug;22(8):1724-34.
- 95 Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):638-47.
- 96 Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, Jackman RJ, Jeffrey SS. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology*. 2008 Feb;246(2):367-75.
- 97 Boissierie-Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M, Ferron S, Asad-Syed M, Brouste V, Mathoulin-Pelissier S, Hurtevent-Labrot G. Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases). *Diagn Interv Imaging*. 2012 Mar;93(3):183-90.
- 98 Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Apr;194(4):1160-6.
- 99 Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.

- 100 Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):412-9.
- 101 Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engelshoven JM, von Meyenfeldt MF. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol.* 2003 Dec;48(3):285-92.
- 102 Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metreweli C. Sonographic, magneticresonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breastcancer. *J Ultrasound Med.* 1997 Dec;16(12):791-7.
- 103 Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, IoffeOB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004 Dec;233(3):830-49.
- 104 Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985 Sep 1;56(5):979-90.
- 105 Harness JK, Giuliano AE, Pockaj BA, Downs-Kelly E. Margins: a status report from the annual meeting of the american society of breast surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014 Oct;21(10):3192-7.
- 106http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/BIRADS/Posters/BIRADS%20Poster_36x24in_F.pdf

Résumé de la thèse:

Cette étude a montré qu'il existait une corrélation entre l'aspect en imagerie et la classification biomoléculaire du sein. Un quart des tumeurs TN concernant des femmes à haut risque. Nous avons démontré de manière significative qu'environ 14% des cancers TN étaient de forme circonscrite en échographie et en IRM ce qui peut être un piège pour le radiologue puisque d'aspect rassurant. D'autre part nous avons prouvé, que le signe prédominant mammographique des cancers HER2 était le foyer de microcalcifications (45% dans le groupe luminal B-HER2 et 50% dans le groupe HER2) et qu'en IRM le rehaussement-masse annulaire était associé aux sous-types de mauvais pronostics (TN et luminal B-HER2). Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la connaissance du sous-type moléculaire dans l'estimation en imagerie de la taille tumorale.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE –ANNÉE 2014

Biomolecular classification of invasive breast cancers: radio-histological correlation and impact in the assessment of tumoral size. Retrospective study of 427 patients operated at the Lorraine Institute of Oncology from April 2012 to October 2013.

MOTS CLEFS :

Cancer du sein infiltrant

Classification biomoléculaire

Imagerie

Mammographie

Echographie

IRM

Taille tumorale

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

VU

NANCY, le 1^{er} octobre 2014
Le Président de Thèse

NANCY, le 1^{er} octobre 2014
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Frédéric MARCHAL

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 06/10/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

Résumé de le thèse:

Cette étude a montré qu'il existait une corrélation entre l'aspect en imagerie et la classification biomoléculaire du sein. Un quart des tumeurs TN concernant des femmes à haut risque. Nous avons démontré de manière significative qu'environ 14% des cancers TN étaient de forme circonscrite en échographie et en IRM ce qui peut être un piège pour le radiologue puisque d'aspect rassurant. D'autre part nous avons prouvé, que le signe prédominant mammographique des cancers HER2 était le foyer de microcalcifications (45% dans le groupe luminal B-HER2 et 50% dans le groupe HER2) et qu'en IRM le rehaussement-masse annulaire était associé aux sous-types de mauvais pronostics (TN et luminal B-HER2). Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la connaissance du sous-type moléculaire dans l'estimation en imagerie de la taille tumorale.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE –ANNÉE 2014

Biomolecular classification of invasive breast cancers: radio-histological correlation and impact in the assessment of tumoral size. Retrospective study of 427 patients operated at the Lorraine Institute of Oncology from April 2012 to October 2013.

MOTS CLEFS :

Cancer du sein infiltrant

Classification biomoléculaire

Imagerie

Mammographie

Echographie

IRM

Taille tumorale

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex