

EVALUATION PRONOSTIQUE DES TUMEURS SOLIDES HUMAINES PAR IMMUNOHISTOLOGIE

P. DELVENNE (1), C. DELVENNE (2), V. FRIDMAN (3), P. QUATRESOOZ (3), F. PASLEAU (4), J. BONIVER (5)

RÉSUMÉ : Le but de ce travail est d'évaluer, dans les tumeurs solides les plus fréquentes, telles que les cancers du sein, du colon et de la prostate, l'intérêt de nouveaux marqueurs moléculaires. Pour chacune de ces tumeurs, nous avons sélectionné des marqueurs qui pourraient être doués, selon les données de la littérature, d'une valeur pronostique et mis au point une technique immunohistologique pour les détecter. Après avoir rappelé le rôle de l'anatomie pathologique en pathologie cancéreuse, nous ferons une brève description des marqueurs qui sont recherchés dans le cadre de ce travail. Celle-ci sera suivie par des informations sur la création d'un site Internet (URL : <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/index.htm>) avec un guide d'exploitation des résultats à l'attention des médecins cliniciens.

RÔLE DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DANS L'ÉVALUATION DES TUMEURS SOLIDES

Les pathologistes sont fréquemment sollicités en pathologie cancéreuse. Il y a d'abord le dépistage des lésions préneoplasiques ou des cancers à un stade précoce. Il s'agit ici essentiellement du dépistage du cancer du col utérin ou de la vessie par l'examen cytologique des frottis cervicovaginaux ou des urines. Lorsqu'une tumeur, mise en évidence par l'examen clinique ou des examens paracliniques, est prélevée, en partie ou en totalité, dans un but d'éradication et/ou de diagnostic, nous intervenons également pour déterminer si cette tumeur est bénigne ou maligne. De plus, nous déterminons à partir de quel type de cellules normales cette tumeur dérive, ce qui permet d'établir un diagnostic histologique de la tumeur. Enfin, nous fournissons également des informations sur le pronostic. Pour les tumeurs malignes, ces dernières sont basées classiquement, d'une part, sur une gradation histologique de l'agressivité tumorale et, d'autre part, sur le stade d'extension de la tumeur au moment du diagnostic. La gradation histologique de l'agressivité tumorale est, elle-même, basée sur deux critères qui sont le degré de différenciation des cellules tumorales, c'est-à-dire le degré de ressemblance de la tumeur avec le tissu normal dont elle dérive, et le nombre de mitoses qui est un reflet de l'activité

PROGNOSTIC EVALUATION OF SOLID TUMORS BY IMMUNOHISTOLOGY

SUMMARY : The aim of this project is to evaluate the interest of new tumor markers in the most frequent solid tumors (breast, colon, prostatic cancers, ...). For each of these tumors, potential prognostic markers have been selected according to the literature and an immunohistologic technique has been developed to analyse them. We will first discuss the role of pathology in oncology, then briefly describe the analyzed markers and finally give information about a Web site (URL : <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/index.htm>) created to help clinicians exploit the laboratory results.

KEYWORDS : Pathology - Tumor markers - Immunohistochemistry - Evidence-Based Medicine - Computer Communication Networks

proliférative de la tumeur et, indirectement, de la croissance tumorale. Ces critères sont généralement bien codifiés et repris parfois dans des classifications internationales telles que la classification de Bloom pour les cancers mammaires ou la classification de Gleason pour les cancers prostatiques. Il en est de même pour les critères utilisés pour déterminer le stade d'extension tumorale (classification TNM, classification de Dukes ou d'Astler-Coller pour les cancers colorectaux, classification de la FIGO pour les tumeurs gynécologiques,...). Le stade d'extension tumorale est défini par la taille de la tumeur, son extension au sein de l'organe, ses relations avec les limites de résection et les organes de voisinage, l'éventuelle dissémination lymphatique, hématogène et périnerveuse des cellules tumorales. Le caractère unique ou multiple peut également intervenir. A titre d'exemple, le tableau I montre le pronostic des cancers mammaires en fonction, d'une part, du type histologique de la tumeur et, d'autre part, de son grade histologique d'agressivité tumorale (1).

Même en tenant compte de ces critères (gradation histologique de l'agressivité tumorale et stade d'extension), il reste difficile de prédire à long terme l'évolution d'une tumeur. En effet, les tumeurs de même histologie, aux mêmes localisations et à stade d'extension égal ne vont pas nécessairement se comporter de façon identique. Ces variations dans l'évolution des tumeurs, comme les variations dans les réponses aux traitements, s'expliqueraient en partie par la micro-hétérogénéité cellulaire intratumorale. Le développement récent dans notre service de méthodes immunohistologiques d'analyses de marqueurs moléculaires devrait permettre une analyse plus précise de l'hétérogénéité cellulaire des cancers et aider au diagnostic histopathologique et à l'évaluation pronostique.

Exposé présenté lors des journées de l'EPU de mai 1999. Ce travail est financé partiellement par le fonds d'investissements de la recherche scientifique du CHU de Liège.

(1) Chercheur qualifié FNRS, (3) Résident Spécialiste, (5) Professeur, Université de Liège, Département d'Anatomie pathologique.

(2) Assistante, (4) Chef de la Bibliothèque, Université de Liège, Bibliothèque de la Faculté de Médecine.

TABLEAU I. RELATION ENTRE LE PRONOSTIC DES CANCERS MAMMAIRES ET, D'UNE PART, LE TYPE HISTOLOGIQUE DE TUMEUR ET, D'AUTRE PART, LE GRADE HISTOLOGIQUE D'AGRESSIVITÉ TUMORALE DÉTERMINÉ EN UTILISANT LA CLASSIFICATION DE BLOOM MODIFIÉE PAR ELSTON (1).

Pronostic	Type histologique	Grade histologique
Excellent (> 80% - survie à 10 ans)	Tubulaire	Grade 1
	Cribriforme	Grade 1
	Tubulaire mixte	Grade 1
	Mixte, canalaire de type non spécial et spécial	Grade 1
	Mixte, canalaire de type non spécial et lobulaire	Grade 1
	Tubulolobulaire	Grade 1
	Mucineux	Grade 1
Bon (60-80% - survie à 10 ans)	Canalaire de type non spécial	Grade 1
	Lobulaire mixte	Grade 1
	Lobulaire classique	Grade 1
	Lobulaire alvéolaire	Grade 2
	Lobulaire solide	Grade 2
	Mucineux	Grade 2
	Tubulaire mixte	Grade 2
Modéré (50-60% - survie à 10 ans)	Médullaire atypique	Grade 3
	Mixte, canalaire de type non spécial et spécial	Grade 2 et 3
	Canalaire de type non spécial	Grade 2
	Mixte, canalaire de type non spécial et lobulaire	Grade 2
	Lobulaire classique	Grade 2
	Lobulaire mixte	Grade 2
	Médullaire	Grade 3
Mauvais (< 50% - survie à 10 ans)	Lobulaire mixte	Grade 3
	Canalaire de type non spécial	Grade 3
	Lobulaire classique	Grade 3
	Mixte, canalaire de type non spécial et lobulaire	Grade 3
	Lobulaire solide	Grade 3
	Tubulaire mixte	Grade 3

BRÈVE DESCRIPTION DES MARQUEURS RECHERCHÉS

L'antigène Ki-67 (fig. 1) est un marqueur de l'activité proliférative des cellules tumorales. Il s'agit d'un antigène nucléaire qui est présent dans les noyaux des cellules en cycle et absent dans les cellules quiescentes (phase G0) (2). Sa mise en évidence par immunohistologie permet d'évaluer la fraction de croissance d'une tumeur (3-7). Nous recherchons ce marqueur dans tous les cancers inclus dans cette étude.

La protéine p53 est également recherchée dans les cancers du sein (8), de la prostate (6, 9) et du colo-rectum (10). Il s'agit d'une protéine indispensable à l'homéostasie cellulaire. Son expression permet l'élimination des cellules présentant une altération génétique. Lorsqu'une cellule normale subit un dommage génotoxique, elle surexprime de manière précoce le gène p53 qui est considéré comme un gène suppresseur de tumeur. Il code pour une protéine qui possède une double fonction. Elle est capable de bloquer le cycle cellulaire, ce qui permet à la cellule lésée de réparer la lésion survenue au niveau de l'ADN. Si la lésion est trop importante et/ou ne

peut être réparée, elle induit la mort de la cellule endommagée par apoptose. Par contre, si cette protéine est mutée, comme c'est le cas dans de nombreux cancers, elle ne peut exercer ses fonctions normales. Il n'y a pas de blocage du cycle cellulaire et/ou de mort des cellules tumorales par apoptose, ce qui permet l'accumulation de plus en plus importante d'anomalies génétiques dans les cellules tumorales. C'est en fait cette protéine mutée qui est détectée par la technique immunohistologique (11).

D'autres marqueurs sont plus spécifiques de certaines tumeurs. C'est le cas des récepteurs aux oestrogènes et du produit de l'oncogène Her/neu (c-erbB2) dans le cancer du sein (12), des récepteurs aux androgènes dans les tumeurs prostatiques (13) et de la protéine DCC dans les adénocarcinomes colo-rectaux (14).

Les hormones stéroïdiennes agissent sur la régulation de gènes impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire via une fixation à leur récepteur nucléaire. Il est admis que, via cet effet, les récepteurs à l'oestrogène (RE) et à la progestérone (RP) influencent le comportement et le traitement des cancers du sein (15). Ainsi, le pronostic des patientes RE+ et RP+ est meilleur que celui des patientes dont la tumeur ne comporte pas de récepteurs hormonaux (16); les patientes dont la tumeur est RE- et RP- répondent moins bien à une thérapeutique hormonale adjuvante (17).

Le gène c-erbB2 est amplifié et surexprimé dans 15 à 20 % des cancers du sein. Cette surexpression serait associée à un pronostic défavorable (18, 19). D'autre part, cette catégorie de patientes répondrait moins bien à la thérapeutique hormonale adjuvante (20) et à la chimiothérapie classique de type CMF (21). Elle peut

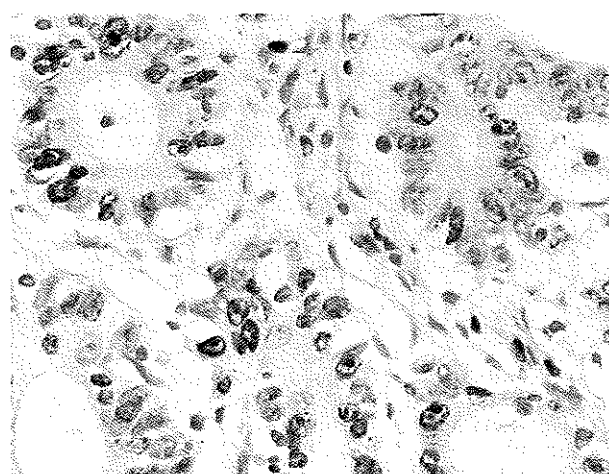


Fig. 1. Exemple d'un immunomarquage pour l'antigène Ki-67 dans un adénocarcinome colique. Les cellules néoplasiques en prolifération sont marquées par l'anticorps anti-Ki-67 et apparaissent colorées en brun.

cependant bénéficier (en cas de rechute dans le cadre d'un protocole d'étude) d'un traitement spécifique à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-c-erbB2 (22).

La protéine DCC, dont les initiales signifient "deleted in colon cancer", est probablement une molécule d'adhésion. La délétion du gène correspondant entraînerait une perte de la cohésion cellulaire au sein de la tumeur contribuant ainsi à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique (14).

Des informations complémentaires sur ces marqueurs peuvent être trouvées dans le site Internet décrit ci-après.

Les résultats des immunomarquages sont analysés de la manière suivante :

- présence ou non du marqueur pronostique recherché (protéine p53 mutée, DCC,...);
- évaluation semi-quantitative exprimée en pourcentage des cellules tumorales positives pour le marqueur pronostique recherché (récepteurs hormonaux, antigène Ki-67, ...).

En ce qui concerne l'interprétation des résultats, nous attribuons, pour le résultat des marqueurs, un facteur de mauvais pronostic quantifié sur une échelle de 1 à 4 en fonction des données disponibles dans la littérature. Pour les marqueurs qui sont soit présents, soit absents, nous utilisons les extrêmes de l'échelle. A titre d'exemple, la présence de la protéine p53 mutée ou l'absence de DCC sont cotées 4. Ces différents résultats sont repris dans un tableau récapitulatif reflétant le potentiel évolutif supposé de la tumeur. Celui-ci est repris sur le protocole anatomopathologique avec les résultats de l'étude immunohistopronostique et l'adresse du site Internet où un guide d'exploitation des résultats a été créé.

DESCRIPTION DU SITE INTERNET

Dans le cadre de ce projet, la Bibliothèque de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège a réalisé un site Web où un guide d'exploitation des résultats a été créé à l'attention des médecins cliniciens (URL : <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/index.htm>). Un site particulier a également été créé pour le cancer de la prostate (URL : <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/index.htm>). Comme ce dernier est actuellement plus complet, il sera décrit, dans les lignes qui suivent, avec plus de détails. L'objectif de ce site, intitulé "Evidence-Based Medicine : marqueurs tumoraux du cancer de la prostate" est de mettre à la disposition du clinicien une base de données contenant les informations utiles pour évaluer le pronostic des tumeurs prostatiques et adopter la

stratégie thérapeutique la plus adaptée et la plus bénéfique pour le patient.


Ce site s'inscrit dans une démarche de type "Evidence-Based Medicine" ou EBM. L'EBM ou médecine factuelle consiste à baser les décisions cliniques sur des "preuves" scientifiques issues de la recherche biomédicale. Par "preuves", on entend les connaissances qui sont déduites d'études cliniques systématiques, réalisées principalement dans le domaine du diagnostic, du pronostic et du traitement des maladies et qui se basent sur des résultats valides et applicables dans la pratique médicale courante (23). Les études cliniques considérées sont des essais contrôlés randomisés, des méta-analyses, mais aussi des études transversales ou de suivi bien construites lorsqu'il s'agit d'évaluer un test diagnostique ou de pronostiquer l'évolution d'une maladie (24). Le concept d'EBM a été créé par des épidémiologistes canadiens de la McMaster Medical School au début des années 1980 (25) puis adopté par la Cochrane Collaboration (26, 27). En aucun cas, ces "preuves" ne peuvent remplacer le jugement et l'expérience du médecin, ce qui explique que l'EBM complète la pratique médicale traditionnelle, mais ne la remplace pas (24). Elle se traduit par une augmentation des connaissances individuelles conduisant à des pronostics, diagnostics et traitements plus efficaces, ainsi qu'à une attitude plus adaptée vis-à-vis de la situation difficile du patient et des préférences de celui-ci concernant son traitement (23). Elle a pour mission d'aider les cliniciens à suivre les développements récents de la médecine.

L'EBM est une démarche en plusieurs étapes (24, 25) dont sont inspirées, notamment, les grilles de lecture proposées dans les "Users' Guides to the Medical literature", à savoir :


- 1) la formulation claire et précise d'une question à partir d'un cas clinique donné;
- 2) la recherche d'articles pertinents dans la littérature (quel article lire ?);
- 3) l'évaluation systématique de la validité et de l'intérêt des résultats et l'extraction des preuves qui peuvent servir de support aux décisions cliniques (quel article croire ?);
- 4) l'intégration de ces preuves dans la pratique médicale courante afin de répondre à la question posée au départ.

Au départ de la page d'accueil (fig. 2), une série de liens "hypertexte" guidera le médecin vers différents types d'information :

- 1) le modèle de la cancérogenèse prostatique décrivant une série de marqueurs tumoraux reconnus ou potentiels, les relations existant



[Avis sur notre site Web!](#) *

[Send E-Mail](#) 

[Accès gratuit à Medline](#) *

[Journaux "Full Text" *](#)

[Glossaire des marqueurs tumoraux](#)

[Bibliographie des marqueurs tumoraux](#)


[Autres ressources](#)

[Tables des matières des journaux de Medline](#)

[Recherche d'une citation](#)

[Moteurs de recherche sur Internet](#)

[English version](#)



Compteur d'accès
00354

*Evidence-Based
Medicine*



BM


Bibliothèque
Faculté de Médecine

Marqueurs Tumoraux du Cancer de la Prostate

..26.

[Page de l'ULg](#) | [Faculté de Médecine](#) | [Page d'aide](#) | [Sommaire](#) | [Moteur interne de recherche](#) | [Quoi de neuf?](#)

Site en construction: seules les pages terminées sont actives

1. [Résumé du projet basé sur le modèle de la cancérogenèse prostatique](#)
2. [Introduction à l' 'Evidence-Based Medicine' ou 'Médecine Factuelle'](#)
3. Bibliographie des marqueurs tumoraux du cancer de la prostate
 - ❖ [Bibliographie triée des six derniers mois](#) (tous les marqueurs) 
 - ❖ [Bibliographie complémentaire non triée reprenant les dernières parutions: récepteur des androgènes, Ki-67, p53, PSA libre et PSA](#)
 - ❖ [PUBLICATIONS PERTINENTES SUR LE PRONOSTIC](#) * sélectionnées au moyen des "Clinical Queries" de PubMed: [récepteur des androgènes, Ki-67, p53, PSA libre et PSA](#)
 - ❖ [Articles de synthèse publiés les deux dernières années: récepteur des androgènes, Ki-67, p53, PSA libre et PSA](#)
4. Guides d'évaluation critique de la littérature
 - ❖ [Users' guides to the medical literature \(JAMA\)](#)
 - ❖ Grilles d'évaluation critique de la littérature: [étiologie, diagnostic, pronostic, traitement](#) et [revue systématique](#)
 - ❖ Comprendre les statistiques médicales
 - ❖ Adaptation des guides d'évaluation au domaine de la cancérologie et aux marqueurs tumoraux
5. Fiches résumées pour l'évaluation du pronostic de la tumeur
 - ❖ [Classification TNM du cancer de la prostate](#)
 - ❖ Résumés des caractéristiques générales des marqueurs tumoraux: récepteur des androgènes, Ki-67, p53 et PSA
 - ❖ [SYNTHÈSE SUR LA VALEUR PRONOSTIQUE DE CES MARQUEURS:](#)
fiches résumées comprenant:
 - des éléments bibliographiques de Medline, Embase, Biosis, Cancerlit
 - des résumés structurés
 - une présentation standardisée des évidences concernant le pronostic
 - ❖ [Tableau récapitulatif des marqueurs avec des liens vers les différentes fiches](#)
 - ❖ [Présentation des références-clés à la base des connaissances actuelles](#)
6. Informations sur les protocoles thérapeutiques
 - ❖ [Liens vers les pages d'accueil et les publications d'institutions de référence](#)
7. Guide d'informations simplifiées à destination des patients
 - ❖ [Série de fiches explicatives pour les patients](#)

Dernière mise à jour : 11 mai 1999 -- **Responsable** : Catherine Delvenne
Copyright © 1999 [Bibliothèque de la Faculté de Médecine]. Tous droits réservés.
 Adresse : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, Université de Liège
 C.H.U. Bâtiment B.35, 4000 Sart Tilman, Belgique
 Tél : +32-4-3662176 -- Fax : +32-4-3662190



Fig. 2. Page d'accueil du site "Evidence-Based Medicine : marqueurs tumoraux du cancer de la prostate".

entre ces marqueurs et la progression du processus cancéreux ainsi qu'un résumé du projet;

2) une introduction à l'"Evidence-Based Medicine";

3) une bibliographie exhaustive des marqueurs tumoraux du cancer de la prostate, triée en fonction du modèle décrit plus haut; de plus, pour les marqueurs étudiés dans le cadre de ce travail, sont proposés les articles les plus récents, ceux qui traitent uniquement du pronostic et les articles de synthèse publiés durant les deux dernières années;

4) des guides d'évaluation critique de la littérature, incluant les "Users' Guides to the Medical Literature" publiés dans le JAMA entre 1993 et 1999, ainsi que des explications sur les statistiques médicales et notre propre grille d'évaluation de la littérature utilisée pour réaliser les synthèses présentées au point 5;

5) un bilan de la littérature sous forme de "fiches standardisées de présentation des preuves", établies à partir d'une revue systématique (28-30) d'études souvent contradictoires et qui arrivent rarement à des stades de validation; les données cliniques et les résultats les plus pertinents seront présentés sous forme de résumés structurés;

6) des informations sur les protocoles thérapeutiques en cours, sous la forme d'une liste annotée de liens vers les pages d'accueil et les publications d'institutions de référence, comme la base de données de protocoles thérapeutiques PDQ (National Cancer Institute) et les registres d'essais cliniques de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer);

7) des informations destinées aux patients, puisqu'il a été démontré que l'information donnée aux patients peut avoir un impact favorable sur l'évolution de leur maladie.

PERSPECTIVES

Les perspectives à moyen et long terme de ce travail sont :

- la constitution d'une base de données suffisamment importante qui permettra d'évaluer l'intérêt pronostique des différents marqueurs grâce aux renseignements cliniques fournis par les services cliniques (récidive tumorale, mortalité,...);
- la corrélation de nos résultats histo-prognostiques avec les données de la littérature et celles provenant d'autres services associés dans ce projet.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement Mme Anne-Marie Fraikin pour son aide technique efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM et al.— Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*, 1995, **27**, 219-226.
2. Seigneurin D, Guillaud P.— L'antigène Ki-67, marqueur du cycle cellulaire et de la prolifération tumorale. *Pathol Biol*, 1991, **39**, 1020-1028.
3. al-Saleh W, Delvenne P, Greimers R et al.— Assessment of Ki-67 antigen immunostaining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. Correlation with the histologic grade and human papillomavirus type. *Am J Clin Pathol*, 1995, **104**, 154-160.
4. Landberg G, Roos G.— The cell cycle in breast cancer. *APMIS*, 1997, **105**, 575-589.
5. Pettaway CA.— Prognostic markers in clinically localized prostate cancer. *Tech Urol*, 1998, **4**, 35-42.
6. Uzoaru I, Rubenstein M, Mirochnik Y et al.— An evaluation of the markers p53 and Ki-67 for their predictive value in prostate cancer. *J Surg Oncol*, 1998, **67**, 33-37.
7. Jansson A, Sun XF.— Ki-67 expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in colorectal adenocarcinomas. *APMIS*, 1997, **105**, 730-734.
8. Bautista S, Theillet C.— p53 mutations in breast cancer: incidence and relations to tumor aggressiveness and evolution of the disease. *Pathol Biol*, 1997, **45**, 882-892.
9. Wolff JM, Stephenson RN, Jakse G et al.— Retinoblastoma and p53 genes as prognostic indicators in urological oncology. *Urol Int*, 1994, **53**, 1-5.
10. Hamelin R, Laurent-Puig P.— p53 et cancers colorectaux. *Pathol Biol*, 1997, **45**, 876-881.
11. Martin A.— Le gène suppresseur de tumeur p53 (1re partie). Structure, fonction et mécanismes d'inactivation. *Ann Pathol*, 1995, **15**, 178-183.
12. Weidner N, Cady B, Goodson WH.— Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Which factors are important. *Surg Oncol Clin N Am*, 1997, **6**, 415-462.
13. Klocker H, Culig Z, Hobisch A et al.— Androgen receptor alterations in prostatic carcinoma. *Prostate*, 1994, **25**, 266-273.
14. Hamilton SR.— Molecular genetic alterations as potential prognostic indicators in colorectal carcinoma. *Cancer*, 1992, **69**, 1589-1591.
15. Esteban JM, Ahn C, Battifora H et al.— Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer. *Am J Clin Pathol*, 1994, **102**, S9-12.
16. Clark GM, McGuire WL.— Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol*, 1988, **15**, 20-25.
17. Anonymous.— Steroid receptors in breast cancer: an NIH Consensus Development Conference, Bethesda, Maryland, June 27-29, 1979. *Cancer*, 1980, **46**, 2759-2963.
18. Paik S, Hazan R, Fisher ER et al.— Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 1990, **8**, 103-112.

19. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al.— HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res*, 1990, **50**, 4332-4337.
20. Wright C, Nicholson S, Angus B et al.— Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 1992, **65**, 118-121.
21. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A et al.— Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 1049-1056.
22. Dees EC, Kennedy MJ.— Recent advances in systemic therapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 1998, **10**, 517-522.
23. Anonymous.— Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 1992, **268**, 2420-2425.
24. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al.— Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996, **312**, 71-72.
25. Rosenberg WM, Sackett DL.— On the need for evidence-based medicine. *Therapie*, 1996, **51**, 212-217.
26. Sackett DL.— The Cochrane Collaboration. *ACP Journal Club*, 1994, **120** Suppl 3, A11-Jun
27. Chalmers I.— The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann NY Acad Sci*, 1993, **703**, 156-163.
28. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB.— Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 376-380.
29. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J.— Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med*, 1997, **127**, 989-995.
30. Meade MO, Richardson WS.— Selecting and appraising studies for a systematic review. *Ann Intern Med*, 1997, **127**, 531-753.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Ph. Delvenne, Chercheur qualifié du FNRS, Anatomie pathologique, B35, CHU Sart Tilman, 4000 Liège