

BIOPSIE DES LÉSIONS SUSPECTES CHEZ LES PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ UN CANCER DU SEIN

P-E. COLIN (1), H. SCHROEDER (2), E. GONNE (3), F. HANOCQ (1), C. ANDRÉ (5), A. RORIVE (5),
G. JERUSALEM (4), J. COLLIGNON (5)

RÉSUMÉ : Les discordances de récepteurs hormonaux et/ou HER2 entre les cancers du sein primitifs et leurs rechutes font l'objet de nombreuses études récentes. Dès lors, les biopsies systématiques lors d'une suspicion de rechute d'un cancer du sein sont devenues fréquentes en pratique clinique. Cet article, illustré par 2 cas cliniques et basé sur la littérature de ces dernières années, donne une vision générale concernant les changements de récepteurs hormonaux et HER2 et le diagnostic possible d'une seconde tumeur primitive. L'intérêt de ces biopsies pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques est également discuté. Nous envisageons ensuite les divers mécanismes pouvant expliquer cette modification de récepteurs, passant de l'hétérogénéité tumorale et de la sélection de clones résistants au traitement initial jusqu'aux problèmes liés aux actes techniques et aux techniques immuno-histologiques.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Biopsie - Métastase - Modification de récepteurs - Seconde tumeur primaire - Hétérogénéité tumorale*

BIOPSY OF SUSPICIOUS LESIONS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER
SUMMARY : Discordances between hormone receptors and HER2 status in primary and metastatic breast cancer have been reported by several studies. In this context, systematic biopsies could be clinically relevant in breast cancer to confirm the biological characteristics of a suspicious lesion. In this article, illustrated by 2 case reports and based on a recent review on this topic, we discuss the clinical significance of receptor discordances and possible diagnosis of a secondary primary tumor. The role of these biopsies for the identification of new therapeutic targets is also envisaged as well as underlying mechanisms for receptors' modification like tumoral heterogeneity, clonal selection and technical artifacts.

KEYWORDS : *Breast cancer - Biopsy - Metastases - Receptor status discordance - Second primary tumor - Tumor heterogeneity*

d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques en étudiant les altérations moléculaires présentes dans ces prélèvements tissulaires.

INTRODUCTION

Le traitement du cancer de sein est actuellement, en partie, basé sur la présence ou non des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone et sur l'expression ou non de l'oncoprotéine HER2. Ces traitements ciblés ont permis d'améliorer le pronostic et la mortalité des patientes atteintes de cette affection. Cependant, de nos jours, le cancer du sein reste le premier cancer en termes d'incidence chez les femmes en Belgique et les récurrences demeurent fréquentes (1). Plusieurs études récentes ont mis en évidence que, au cours de ces récurrences, des modifications de récepteurs peuvent être observées. Dès lors, la réalisation d'une biopsie systématique est de plus en plus souvent discutée dans le cadre de la suspicion de rechute d'un cancer du sein afin d'adapter et d'optimiser la thérapie (2-7).

Nous discuterons des mécanismes pouvant expliquer cette discordance de cibles thérapeutiques entre les tumeurs primaires et leurs récurrences. L'hétérogénéité tumorale et la sélection de clones résistants aux traitements initiaux sont les hypothèses le plus souvent discutées (8-10). Par ailleurs, ces biopsies pourraient permettre

CAS CLINIQUES

PREMIÈRE OBSERVATION

Mme B., âgée de 72 ans, bénéficie en janvier 2012 d'un bilan pour douleurs osseuses; le diagnostic de cancer du sein d'emblée métastatique est confirmé. Une biopsie d'une lésion du quadrant supéro-externe du sein droit révèle un carcinome lobulaire infiltrant de grade II selon la classification de Bloom, modifiée par Elston (3+2+1). L'examen immunohistologique objective l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER) à 95 % et des récepteurs à la progestérone (PgR) à 95 %, un indice de prolifération (Ki-67) à 1 % et l'absence d'expression des récepteurs HER2. Le bilan d'extension par scan thoraco-abdominal, scintigraphie osseuse du corps entier et Pet-scan au ¹⁸F-FDG montre de multiples atteintes osseuses (sternum, côtes et bassin). En février 2012, une prise en charge par hormonothérapie première (tamoxifène) est décidée en consultation oncologique multidisciplinaire. De l'acide zolédronique est, par ailleurs, prescrit pour réduire les symptômes douloureux liés à ces lésions osseuses et prévenir l'apparition de fractures pathologiques. Après une très bonne stabilisation des lésions observée lors des bilans de contrôle, de nouvelles lésions gastriques sont décelées et biopsiées en

(1) Elève-chercheur, (2) Datamanager, (3) Assistante, (4) Chef de Service, (5) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

mai 2012. Ces biopsies confirment la présence de métastases du carcinome mammaire, mais avec une dissociation des récepteurs hormonaux par rapport à la tumeur primaire. En effet, l'expression des récepteurs aux œstrogènes est à 100 % alors que l'expression des récepteurs à la progestérone est négative. Le Ki-67 est à 15 % et il y a toujours absence d'expression des récepteurs HER2. Le traitement par hormonothérapie est modifié avec passage à un inhibiteur de l'aromatase (l'anastrozole). En juillet 2013, les lésions osseuses sont en progression. Une chimiothérapie est proposée à la patiente dans un but palliatif; elle permettra une amélioration considérable des plaintes douloureuses. La patiente bénéficiera ultérieurement d'adaptations thérapeutiques en fonction de l'évolution de la maladie.

DEUXIÈME OBSERVATION

Mme J., 61 ans, se présente en janvier 2008 chez son sénologue pour la mise au point d'adénopathies axillaires gauches. Une biopsie du quadrant inféro-externe du sein gauche met en évidence un carcinome canalaire infiltrant de grade III selon la classification de Bloom, modifiée par Elston (3+3+3). A l'examen immunohistochimique, on remarque une absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, une surexpression des récepteurs HER2 douteuse, non confirmée par l'amplification du gène HER2-Neu par la technique d'hybridation *in situ* fluorescente (FISH), ainsi qu'un Ki-67 exprimé à 80 %. Il n'y a aucun autre symptôme et le bilan d'extension est, par ailleurs, négatif. Une chimiothérapie néoadjuvante (à base d'épirubicine, cyclophosphamide et taxotère) est réalisée, suivie d'une tumorectomie avec évidemment axillaire homolatéral et d'une radiothérapie. L'évolution clinique est rassurante et les différents examens complémentaires de contrôle ne montrent aucun signe de récurrence. En mars 2011, la patiente se plaint d'une gêne abdominale transitoire. Un PET-CT au ¹⁸F-FDG conclut à une forte suspicion de carcinomatose hépatique, péritonéale et pulmonaire. La première hypothèse évoquée est une récurrence du cancer du sein. Une biopsie est demandée afin de confirmer ce diagnostic et de valider le projet thérapeutique par paclitaxel. Cependant, la biopsie orientera le diagnostic vers un adénocarcinome séropapillaire d'origine ovarienne. Une prise en charge radicalement différente de celle proposée avant les résultats immunohistochimiques est réalisée.

En effet, la patiente est traitée par chimiothérapie (paclitaxel et carboplatine) et cytoréduction intercalée (hystérectomie, résections péritonéales multiples, péritonectomie diaphragmatique droite et résection au niveau du segment hépatique VI). L'examen anatomopathologique révélera un carcinome séreux de haut grade au stade ypT3c NxM1. En juin 2013, la patiente est en rémission complète.

POURQUOI BIOPSIER À NOUVEAU ?

MODIFICATION DU RÉCEPTEUR HER2 ET/OU DES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Diverses études récentes, dont la méthodologie était d'une grande rigueur, ont objectivé des discordances entre tumeur primaire et récurrence allant de 15 à 40 % au niveau des récepteurs hormonaux (2-5, 6, 7). Ce type de discordance a, d'ailleurs, été illustré dans notre premier cas clinique. Quant à l'oncoprotéine HER2, les auteurs rapportent des discordances allant jusqu'à 10 % (11, 12). Toujours selon ces études, la prise en charge des patientes aurait été modifiée dans 5 à 20 % des cas. Cela signifie que, dans un cas sur cinq, la biopsie change la prise en charge thérapeutique. Or, c'est bien cette modification qui se révèle capitale pour les patientes atteintes d'une récurrence de cancer du sein.

A) L'oncoprotéine HER2

Plusieurs études se sont intéressées plus spécifiquement à la variation d'expression des récepteurs HER2 (4, 11-13). En effet, l'apparition ou la disparition de l'expression des récepteurs HER2 au sein d'une récurrence tumorale a comme impact une modification importante dans la thérapie proposée. C'est pourquoi, la biopsie d'une lésion suspecte qui met en évidence la surexpression nouvelle des récepteurs HER2 (ou, du moins, non identifiée sur la tumeur primaire) permettrait de proposer une thérapie ciblée adaptée, offrant un bénéfice clinique démontré (14). Par ailleurs, la perte d'un statut «HER2 positif» aurait comme conséquence l'arrêt d'un traitement ciblé et coûteux.

B) Les récepteurs hormonaux et le Ki-67

Concernant les récepteurs hormonaux, un taux plus élevé de discordance est mis en évidence (2, 4, 6, 13). Dans certains cas, il en résultera une modification thérapeutique, car l'apparition de récepteurs ER et/ou PgR, per-

mettra l'utilisation d'une hormonothérapie. De plus, le pourcentage de cellules tumorales positives pour ces récepteurs donnera une idée de l'hormonosensibilité de la tumeur (15). Cependant, dans d'autres cas, l'intérêt clinique est moindre, car la prise en charge reste inchangée par rapport au traitement initial. Dans notre premier cas clinique, on objectivait une expression de 95 % des récepteurs ER et PgR sur la biopsie primaire et un passage à 100 % d'expression des récepteurs ER, avec une négativation de l'expression des récepteurs PgR. Bien qu'il s'agisse d'un bel exemple de discordance des récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie semblait rester la principale cible thérapeutique. Néanmoins, une nouvelle évaluation de l'indice de prolifération tumorale objectivait un passage du Ki-67 de 1 à 15 %. C'est finalement un traitement par chimiothérapie qui a été décidé. La décision était motivée par le diagnostic d'une tumeur plus agressive à la fois au niveau histologique et, surtout, clinique (douleurs importantes et atteintes viscérales).

DIAGNOSTIC D'UNE DEUXIÈME TUMEUR PRIMAIRE OU D'UNE LÉSION BÉNIGNE

Un autre avantage dans la réalisation d'une biopsie, suite à la suspicion d'une récurrence de néoplasie mammaire, est la découverte d'une deuxième tumeur primitive. Notre second cas clinique en est l'illustration avec un diagnostic non soupçonné de deuxième tumeur primitive d'emblée métastatique, entraînant une prise en charge spécifique selon les dernières recommandations de l'European Society of Medical Oncology pour le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer ovarien (16). La littérature récente fait état de chiffres allant de 0,8 % à 14 % dans la découverte d'une seconde tumeur (2, 3, 17, 18). Ces résultats, fort variables, soulèvent cependant un aspect non négligeable: l'adaptation thérapeutique résultant très souvent de cette nouvelle tumeur.

A l'opposé, la mise en évidence du statut bénin d'une lésion suspecte changera drastiquement le pronostic du patient. Ce cas de figure est retrouvé pour un taux de biopsies allant jusqu'à 10 % des cas suivant les études (2, 18).

IDENTIFICATION DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

Bien que de nombreuses avancées aient été réalisées dans le domaine du cancer du sein, lorsque la maladie est à un stade métastatique, celle-ci est incurable, d'où la nécessité de déve-

lopper de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces patientes en rechute systémique.

Dans le cancer du sein, de nombreuses altérations génomiques ont été identifiées ces dernières années, mais leur fréquence reste relativement faible. Par exemple, les gènes codant pour PiK3CA et TP53 sont mutés dans environ 25 % (19, 20) et celui codant pour ERBB2 est amplifié dans environ 20 % des cancers du sein (21). Parallèlement à la découverte de ces altérations génomiques, un grand nombre de thérapies ciblées sont développées dans le but d'améliorer le bénéfice clinique des patients. Les études cliniques réalisées chez les patients métastatiques indiquent que ces agents thérapeutiques seraient efficaces chez ceux porteurs des aberrations génomiques concernées (22, 23).

Le portrait génomique des lésions métastatiques n'étant pas forcément identique à celui de la lésion primitive, il est nécessaire, tant que possible, de connaître le profil moléculaire des lésions secondaires afin d'initier le traitement le plus approprié qui soit.

POURQUOI CES DIFFÉRENCES ENTRE CANCER PRIMITIF ET MÉTASTATIQUE ?

PROBLÈMES LIÉS À LA TECHNIQUE

L'anatomopathologie est une spécialisation médicale qui étudie les lésions tissulaires et cytologiques afin d'identifier la cause et le processus pathologique et d'en donner un diagnostic. Plus particulièrement en oncologie, elle est indispensable pour déterminer le type de cancer, son étiologie et ses caractéristiques tissulaires et immunohistologiques propres (24). Cette caractérisation rigoureuse offre, de nos jours, la possibilité d'utiliser des traitements de plus en plus ciblés, de préciser le pronostic et d'apprécier l'évolution ou la réponse post-thérapeutique. Tout d'abord, la valeur des biopsies repose sur le nombre et la localisation des fragments prélevés. L'expérience du sénologue ou du chirurgien est également primordiale dans la bonne préservation des tissus et le repérage topographique des biopsies. Ensuite, les diverses techniques de fixation, de coloration et de marquages immunohistochimiques sont autant de conditions qui peuvent induire des artefacts, des faux négatifs et expliquer des problèmes de non reproductibilité. Citons, par exemple, l'absence d'expression des récepteurs ER sur une biopsie pour laquelle le temps de

fixation aurait été réduit (25). De même, l'analyse immunohistochimique peut se relever plus difficile, voire non contributive, lorsqu'il s'agit d'une biopsie osseuse à cause des techniques de décalcification (26).

Par ailleurs, l'expérience du pathologiste restant d'une grande importance, une double vérification est souvent réalisée, ce qui réduit la subjectivité dans l'interprétation des résultats (24). Il est également recommandé, dans le cas d'un cancer triple négatif, d'analyser des blocs supplémentaires, car il ne faudrait pas priver la patiente d'un traitement ciblé adapté, si celui-ci peut être utilisé. Notons encore que l'utilisation de clones immunohistochimiques identiques entre la biopsie de tumeur primaire et la biopsie de tumeur secondaire est nécessaire lorsqu'on veut mettre en exergue des discordances de cibles. En répétant simultanément l'analyse sur la tumeur primaire et la récurrence (27), on diminue encore les risques de discordances induites par les techniques anatomopathologiques (24).

HÉTÉROGÉNÉITÉ TUMORALE ET MODIFICATION BIOLOGIQUE POST-THÉRAPEUTIQUE

Les nouvelles techniques d'analyse des tumeurs, par séquençage haut débit du génome par exemple, ont permis, au cours des dernières années, de mettre en évidence et d'étudier les phénomènes d'hétérogénéité intratumorale. Nous savons que le mécanisme de croissance tumorale est basé sur une division cellulaire incontrôlée venant perturber l'homéostasie tissulaire. Ces divisions successives entraînent des mutations qui façonnent l'hétérogénéité génotypique et phénotypique tumorale. L'étude britannique publiée, en 2012, dans le «New England Journal of Medicine» tente d'expliquer la complexité des mécanismes oncogéniques (8). En combinant de multiples biopsies d'une même tumeur sur des sites différents, mais également sur des sites métastasés, avant et après l'instauration d'un traitement ciblé, ces chercheurs ont démontré, grâce aux analyses génétiques et au séquençage de l'ADN tumoral, que le paysage tumoral ne se limite pas à une succession linéaire de divisions cellulaires, mais comporte aussi une progression en arborescence conduisant à la représentation de sous-groupes cellulaires topographiquement distincts. Ceux-ci vont évoluer de façon indépendante et acquérir de nouvelles mutations qui, dans certains cas, leur conféreront des caractéristiques propres. La capacité de dissémination et de former des métastases, ou bien encore l'expression

de certaines protéines, en sont des exemples. Cette étude met en exergue les risques liés aux méthodes actuellement utilisées dans la prise en charge des cancers et, plus particulièrement, de leurs récurrences. En effet, bien que globalement représentative, une biopsie ne peut être considérée comme la copie intégrale de la tumeur. Dès lors, cette constatation, pourrait expliquer l'échec de certains traitements, notamment par une focalisation thérapeutique limitée à des sous-groupes cellulaires et/ou par l'adaptation d'autres populations. En outre, la sélection de clones non sensibles à ces traitements expliquerait, entre autres, l'hétérogénéité extratumorale et la discordance des récepteurs tumoraux entre tumeurs primaires et tumeurs secondaires (28). Il semble donc que cette hétérogénéité tumorale soit un des défis majeurs auxquels les traitements de plus en plus ciblés devront faire face.

CONCLUSION

L'intérêt d'une biopsie lors d'une suspicion de rechute d'un cancer du sein a été largement étudié ces dernières années. Cette biopsie permet de confirmer la rechute, d'en préciser le sous-type moléculaire et, par la même occasion, de cibler plus précisément le traitement anti-tumoral en fonction des altérations moléculaires survenues au cours de l'évolution tumorale.

Bien que ces biopsies de lésions métastatiques soient très rarement accompagnées de complications, certaines lésions sont difficilement, voire pas du tout, accessibles (29). Dans ce cas, d'autres techniques pourraient être appliquées à ces patients non-biopsiables. En effet, les avancées récentes en matière de biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans la circulation sanguine (30). Cet ADNtc possède les mêmes altérations génétiques que celles identifiées dans la tumeur et est accessible via une simple prise de sang. Les avantages de cette «biopsie liquide» sont nombreux: non seulement elle permet d'avoir une vue d'ensemble de l'hétérogénéité moléculaire de la maladie, mais, en plus, elle peut être répétée à différents moments lors des thérapies afin de connaître les changements survenus au cours de l'évolution tumorale.

Comme décrit récemment par différentes études génomiques, les lésions secondaires acquièrent souvent de nouvelles aberrations moléculaires et, de plus, des clones résistants

aux traitements peuvent se développer. Cette évolution clonale peut être différente selon les sites métastatiques chez un même individu, suggérant que différentes lésions métastatiques devraient idéalement être biopsiées afin de connaître le portrait génomique de la maladie (8). Lorsque des altérations génomiques sont identifiées, les patients peuvent être référés vers des études cliniques qui utilisent de nouvelles thérapies ciblées. Ce type d'approche a été réalisé en 2011 par différentes équipes françaises et a permis à 55 % des participants de recevoir une thérapie personnalisée (31). Dans la même optique, le programme international AURORA, auquel participe le CHU de Liège, séquencera les gènes impliqués dans le développement des cancers et permettra aux patients en rechute métastatique d'un cancer du sein d'être redirigés vers des essais cliniques utilisant des thérapies ciblées spécifiques des mutations observées (32).

A l'avenir, l'étude conjointe du tissu tumoral et de l'ADNtc permettra aux cliniciens des centres de référence d'offrir à leurs patients un traitement qui sera fonction des caractéristiques moléculaires de chaque tumeur, premier pas vers une médecine personnalisée.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Fonds Léon Fredericq pour le financement des mandats des élèves-chercheurs

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Incidence in Belgium, 2008.— *Belgian Cancer Registry*, 2008.
2. Amir E, Miller N, Geddie W, et al.— Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Am Soc Clin Oncol*, 2012, **30**, 587-592.
3. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al.— Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *J Am Soc Clin Oncol*, 2009, **20**, 1499-1504.
4. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al.— Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Am Soc Clin Oncol*, 2012, **30**, 2601-2608.
5. Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, et al.— Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res*, 2010, **12**, R75.
6. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, et al.— Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time : discordance rates between pri-

- mary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res*, 2009, **29**, 1557-1562.
7. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al.— A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*, 2014, **50**, 277-289.
8. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al.— Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *New Engl J Med*, 2012, **366**, 883-892.
9. Fisher R, Pusztai L, Swanton C.— Cancer heterogeneity : implications for targeted therapeutics. *Brit J Cancer*, 2013, **108**, 479-485.
10. Jamal-Hanjani M, Thanopoulou E, Peggs KS, et al.— Tumour heterogeneity and immune-modulation. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, **13**, 497-503.
11. Wilking U, Karlsson E, Skoog L, et al.— HER2 status in a population-derived breast cancer cohort : discordances during tumor progression. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **125**, 553-561.
12. Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al.— Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Am Soc Clin Oncol*, 2012, **30**, 593-599.
13. Jacot W, Poudroux S, Bibeau F, et al.— Hormone receptors and HER-2 changes during breast cancer progression : clinical implications. *Bull Cancer*, 2011, **98**, 1059-1070.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.— Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med*, 2001, **344**, 783-792.
15. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al.— Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *J Eur Society Med Oncol*, 2009, **20**, 1319-1329.
16. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al.— Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *J Eur Society Med Oncol*, 2013, **24** Suppl 6, vi24-32.
17. Jensen JD, Knoop A, Ewertz M, et al.— ER, HER2, and TOP2A expression in primary tumor, synchronous axillary nodes, and asynchronous metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **132**, 511-521.
18. Qu Q, Zong Y, Fei XC, et al.— The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol*, 2014, **12**, 93.
19. Zardavas D, Phillips WA, Loi S.— PIK3CA mutations in breast cancer : reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast Cancer Res*, 2014, **16**, 201.
20. Silwal-Pandit L, Vollan HKM, Chin S-F, et al.— TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res*, 2014, **20**, 3569-3580.
21. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al.— The HER-2 receptor and breast cancer : ten years of targeted Anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, 2009, **14**, 320-368.

22. Saini KS, Loi S, de Azambuja E, et al.— Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer. *Canc Treat Rev*, 2013, **39**, 935-946.
23. Zardavas D, Baselga J, Piccart M.— Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, **10**, 191-210.
24. Viale G.— Pathological work up of the primary tumor: getting the proper information out of it. *Breast*, 2011, **20**, S82-86.
25. Goldstein NS, Ferkowicz M, Odish E, et al.— Minimum formalin fixation time for consistent estrogen receptor immunohistochemical staining of invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2003, **120**, 86-92.
26. Amir E, Ooi WS, Simmons C, et al.— Discordance between receptor status in primary and metastatic breast cancer : an exploratory study of bone and bone marrow biopsies. *Clin Oncol*, 2008, **20**, 763-768.
27. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients.— A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA*, 1994, **271**, 1587-1592.
28. Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, et al.— Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer : relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2469-2476.
29. El-Osta H, Hong D, Wheler J, et al.— Outcomes of research biopsies in phase I clinical trials : the MD Anderson Cancer Center Experience. *Oncologist*, 2011, **16**, 1292-1298.
30. Diaz LA, Bardelli A.— Liquid biopsies : genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 579-586.
31. André F, Bachelot T, Commo F, et al.— Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer : a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol*, 2014, **15**, 267-274.
32. Zardavas D, Maetens M, Irrthum A, et al.— The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Brit J Cancer*, 2014, **111**, 1881-1887.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Collignon, Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : joelle.collignon@chu.ulg.ac.be