

## Cancer du sein des femmes jeunes : existe-t-il un profil biopathologique différent ?

*Does being young at the time of diagnosis define a subset of breast cancer?*

**Mots-clés :** Femme jeune – Paramètres biopathologiques – Cancer du sein.

**Keywords:** *Young age – Biopathological parameters – Breast cancer.*

**J. Jacquemier\***, **E. Charafe-Jauffret\***, **G. Houvenaeghel\*\***, **J.M. Extra\*\*\***, **L. Xerri\***

**A**ctuellement, on estime que 4 % des cancers du sein sont diagnostiqués avant l'âge de 35 ans et 7 % avant l'âge de 40 ans. Le jeune âge des patientes atteintes d'un cancer du sein est reconnu comme un facteur pronostique indépendant. Par conséquent, l'établissement d'un profil biopathologique spécifique pourrait contribuer à améliorer leur prise en charge. La littérature reconnaît un profil plus spécifique aux tumeurs des femmes de moins de 35-40 ans par rapport aux tumeurs des femmes préménopausées de 40-50 ans. Cela pourrait correspondre au fait que, parmi les femmes non ménopausées, les patientes les plus jeunes (moins de 35-40 ans) ont un risque significativement plus important de récurrence, tant locale qu'à distance.

### Les carcinomes canaux in situ

La fréquence des carcinomes canaux in situ (CCIS) chez les femmes jeunes est diversement appréciée, en raison du sens attribué au terme "femmes jeunes". La fréquence des carcinomes intra-canaux chez les patientes de moins de 40 ans varie de 5,9 % à 13 % (1-4). Chez les patientes de moins de 50 ans, cette fréquence est généralement plus élevée, de 13,5 % à 32 %. En revanche, les différentes études tendent à démontrer que l'âge lui-même, en particulier l'âge de moins de 40 ans, est un facteur indépendant (HR = 2,4 dans l'étude de Bijker et al. [1]) de récurrence locale à stade égal (5, 6).

---

\* Département de biopathologie, institut Paoli-Calmettes, Marseille.

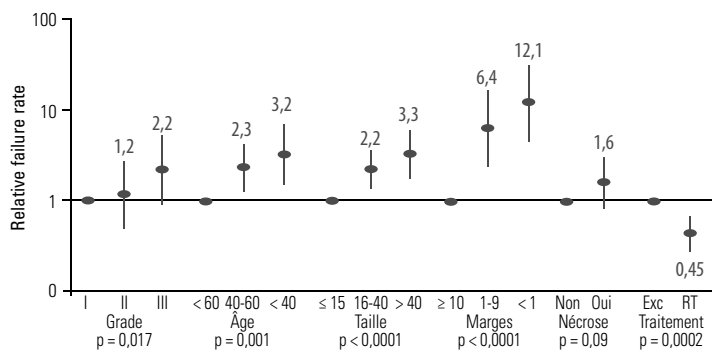
\*\* Département d'oncologie chirurgicale, institut Paoli-Calmettes, Marseille.

\*\*\* Département d'oncologie médicale, institut Paoli-Calmettes, Marseille.

Peu d'études démontrent de manière significative le caractère plus agressif des CCIS chez les femmes de moins de 40 ans. Mais il faut considérer que beaucoup d'études sur les CCIS n'ont pas effectué de revue histologique. En 1999, l'étude de Van Zee et al. (4) portant sur 157 cas de CCIS avec traitement conservateur montre que 15 concernent des patientes de moins de 40 ans. Aucune différence n'est notée sur les critères morphologiques; en revanche, le taux de récurrence locale est plus élevé, mais il faut noter que 9 patientes n'ont eu qu'une chirurgie sans radiothérapie. Dans l'étude de Vicini de 2002 (6) portant sur 177 cas dont 32 de moins de 45 ans, les tailles moyennes des CCIS sont plus élevées, les grades III et la nécrose centrale plus fréquents. Dans l'étude de Solin et al. (3), le seul paramètre distinctif des patientes de moins de 50 ans est que les marges sont plus souvent positives (24% versus 13%). Dans l'étude de Meijnen et al. (7) menée en 2008 et portant sur 504 CCIS dont 119 avec chirurgie conservatrice, les patientes de moins de 40 ans (n = 9) ont présenté des caractéristiques identiques aux patientes plus âgées. Le faible nombre de cas observés explique également les difficultés pour obtenir des statistiques fiables sans méta-analyse. Cela justifie cependant une modification du score de Silverstein et al. établi en 1996 et revu en 2003 (figure 1) [8], dans lequel l'âge est pris en compte dans l'établissement du score. En effet, ce score prenait initialement en compte la taille, le grade, les marges et l'existence de comédo-nécroses. Un score complémentaire est ensuite ajouté compte tenu de l'influence de l'âge: score 3 pour les moins de 40 ans, score 2 pour les 40-60 ans, score 1 pour les plus de 60 ans; soit un score final allant de 1 à 12. L'étude de di Saverio et al. (5) est intéressante dans la mesure où, en intégrant le

FIGURE 1. Score prédictif prenant en compte l'âge (d'après [8]).

Score	1	2	3
Size (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Margin width (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Pathologic classification	Nonhigh grade without necrosis (nuclear grades 1 or 2)	Nonhigh grade with necrosis (nuclear grades 1 or 2)	High grade with or without necrosis (nuclear grade 3)
Age (yr)	> 60	40-60	< 40



score VNPI modifié incluant l'âge (**tableau I**), on observe une différence significative pour le score intermédiaire, plus fréquemment présent pour les patientes de moins de 40 ans. En revanche, la littérature considère globalement les CCIS développés entre 40 et 50 ans comme identiques à ceux des patientes plus âgées.

**TABLEAU I.** Fréquence des VNPI en fonction de l'âge (d'après [5]).

Âge	VNPI bas	VNPI intermédiaire	VNPI élevé
< 40 ans	7 (32 %)	13 (59 %)	2 (9 %)
40-60 ans	105 (59 %)	63 (36 %)	8 (5 %)
> 60 ans	52 (85 %)	7 (11 %)	2 (3 %)

## Les carcinomes infiltrants

Pour essayer d'y voir plus clair, nous allons considérer chaque facteur biopathologique et analyser sa spécificité en fonction de l'âge. Ne seront mentionnées que les études ayant montré une différence significative au sein des carcinomes invasifs ( $p < 0,05$ ).

### La taille tumorale

Sur l'ensemble des études comparant la taille en fonction des deux catégories d'âge (moins de 35-40 ans et entre 40 et 50 ans) [**tableau II**], les patientes les plus jeunes ont significativement les tumeurs les plus volumineuses. Cette tendance s'accroît pour les patientes présentant une mutation BRCA1/BRCA2 (9-11).

**TABLEAU II.** Études comparant la taille moyenne des tumeurs en fonction de l'âge.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Âge seuil femme/jeune	Taille moyenne en mm / %
Ahn et al. (9)	2007	9 885	35/35-50	39,5/33,7 ( $p < 0,001$ )
Tilanus-Linthorst (12)	2007	100 (43 BRCA1, 16 BRCA2, 41 à risque) IRM et temps de doublement	< 40	15/9 ( $p = 0,003$ ) Taille plus importante avant 40 ans surtout BRCA1/BRCA2
Colleoni et al. (10)	2006	841 N-	< 35 /35-50	> 20 35,6 %/24,2 % $p = 0,002$
Zabicki et al. (11)	2006	8 892	< 40/ 50-60	24/18 ( $p < 0,001$ )

### Grade histopronostique

La majorité des études mentionne une plus grande fréquence des tumeurs de grade III pour les patientes les plus jeunes (*tableau III*), avec une fréquence allant de 17 % à 49 % pour les patientes de moins 35-40 ans (2, 10, 13). Si le seuil est de 50 ans, les différences sont peu significatives (13). Lorsque la différence n'est pas significative (14), les auteurs remarquent une plus grande fréquence des carcinomes médullaires.

**TABLEAU III.** Fréquence des grades III en fonction des différents seuils d'âge pour déterminer les femmes jeunes.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Nombre de cas femmes jeunes	Âge seuil femme/jeune	Fréquence grade III / %
Casalini et al. (13)	2008	235	101	< 50/> 50	17/25 (p = 0,01)
Bollet et al. (2)	2007	209	66	< 35/ 35-40	36/17 (p = 0,03)
Colleoni et al. (10)	2006	841 N-	101	< 35/35-40	48/32 (p = 0,009)
Han et al. (14)	2004	2 040	256	<35	47/38 NS mais médullaire++
Nixon et al. (15)	1994	1 398	107 < 30 ans	< 35 / 35-50 / > 50	47/50/38 (p < 0,001)

### Type histologique : lobulaire ou canalaire ?

Les carcinomes lobulaires infiltrants sont moins fréquents chez les patientes de moins de 50 ans par opposition aux carcinomes canaux (6). En revanche, les rares carcinomes médullaires (< 3 %) [16] sont observés avec une plus grande fréquence chez les femmes de moins de 35 ans (26,1 % versus 6,6 %; p < 0,00001). Dans cette série testée, 50 % des patientes présentaient une mutation BRCA1.

### Composante canalaire extensive

C'est dans la littérature plus ancienne que l'on retrouve les travaux concernant la composante canalaire extensive. Celle-ci est plus fréquente chez les patientes plus jeunes et elle se retrouve dès le stade des tumeurs infracliniques (3, 17-22). Après une chirurgie conservatrice, les patientes de moins de 35 ans présentent 9 fois plus de risques de récurrence locale. Dans une étude de l'EORTC rapportée par Antonini et al. (23) sur le contrôle local après chirurgie conservatrice de 5 318 patientes suivies pendant 77,4 mois, il apparaît que ce contrôle local augmente avec l'âge. L'étude de Vrieling et al. (24) souligne l'importance de la composante canalaire extensive, qui se révèle le plus souvent de haut grade pour les patientes de moins de 40 ans.

Si, dans les études anciennes (**tableau IV**), seule la fréquence de la composante canalaire extensive semblait une caractéristique des femmes jeunes, les études plus récentes soulignent l'importance de la taille et du grade de cette extension (17). Celle-ci est significativement reliée à la récurrence locale.

**TABLEAU IV.** Fréquence de la composante canalaire extensive chez les femmes jeunes.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Nombre de cas femmes jeunes	Seuil femme/jeune	Fréquence composante canalaire extensive / %
Perez et al. (25)	2003	1 345	104	< 40	23/17
Imamura et al. (17)	2000	324	36 T1	< 40	Extension en mm plus importante
Jacquemier et al. (18)	1990	496	231	< 50	28/15

En ce sens, les études d'endoscopie galactophorique permettent de comprendre que l'importance de cette composante canalaire extensive est liée aux phénomènes involutifs galactophoriques de la glande mammaire, qui débent à l'âge de 30 ans. L'analyse en coupes sériées de 2 mm sur 47 niveaux de coupes pour une pièce de chirurgie conservatrice mettent bien en évidence que cette extension est inversement proportionnelle à l'âge. Ainsi, dans l'étude de Mannino et al. (26), ces extensions (**tableau V**) se traduisent par des qualités d'exérèse insuffisante, plus fréquentes avant 40 ans.

**TABLEAU V.** Extension (en mm) de la composante canalaire extensive et reliquat tumoral (d'après [26]).

	< 40 ans	40-49 ans	> 50 ans	Significativité
Extension CIC	22,7 mm	14,3 mm	7 mm	
Exérèse incomplète	35 %	21 %	14 %	p = 0,008

### **Multicentricité**

On retrouve peu d'études sur la relation entre multicentricité et âge. Cependant, cette notion doit être rattachée également à la composante canalaire extensive. Dans une étude ancienne portant sur 366 mastectomies, la multicentricité est mise en évidence dans 49,1 % des cas. L'âge inférieur à 50 ans y est significativement associé.

### **Emboles péri-tumoraux**

Une des caractéristiques des femmes jeunes est la plus grande fréquence d'emboles péri-tumoraux (**tableau VI**) [2, 27]. Cela est bien souligné par les études portant sur les N- et pour les patientes de moins de 50 ans.

**TABLEAU VI.** Fréquence des embolies vasculaires péricarotiques en fonction de l'âge.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Nombre de cas femmes jeunes	Seuil femme/jeune	Fréquence des EVPT / %
Bollet et al. (2)	2007	209	66	< 35 / 36-40	19/4 (p = 0,005)
Arnault-Alkarain (27)	2007	303 N-	113	< 50	39/20

### Envahissement ganglionnaire

En concordance avec les données précédentes sur la taille, le grade et les embolies vasculaires péricarotiques, les patientes jeunes ont un envahissement ganglionnaire plus important (**tableau VII**) [2, 11].

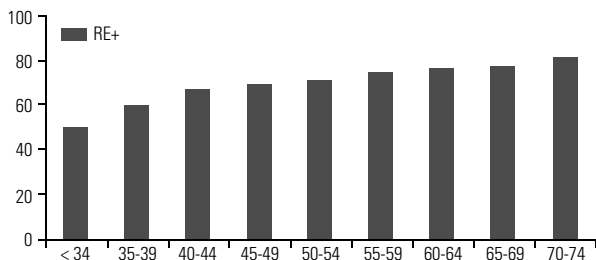
**TABLEAU VII.** Fréquence des envahissements ganglionnaires axillaires en fonction de l'âge.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Nombre de cas femmes jeunes	Seuil femme/jeune	Fréquence GG envahis / %
Bollet et al. (2)	2007	209	66	< 35 / 36-40	27/20 (p = 0,035)
Zabicki et al. (11)	2006	8 892	925	< 40 / 50-60	35/24 (p = 0,0009)

### Récepteurs d'œstrogène

Ils sont moins fréquemment positifs (**figure 2**) avant 40 ans, mais cette fréquence diminue ensuite (**tableau VIII**) [16, 24, 28].

**FIGURE 2.** Fréquence des récepteurs d'œstrogènes positifs en fonction de 5 années d'âge sur 26 914 cas de cancers du sein dont 530 de moins de 35 ans (2 %) [d'après 28].



**TABLEAU VIII.** Fréquence des récepteurs d'œstrogènes positifs en fonction de l'âge.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Nombre de cas femmes jeunes	Seuil femme/jeune	Fréquence des RE+ / %
Bentzon et al. (28)	2008	34 817	530	< 35	51/60 (35-39) p < 0,0001
Casalini et al. (13)	2008	235	101	< 50	37/64 p < 0,0001
Colléoni et al. (10)	2006	841 N-	101	< 35 / 35-50	57/81 p < 0,0001
Nixon et al. (15)	1994	1 398	107	< 35 / 35-50	26/50 p < 0,001

### HER2

Peu d'études mentionnent la relation entre la surexpression de HER2 et l'âge. Il serait plus fréquemment positif chez les femmes non ménopausées (29).

### p53

Il représente l'anti-oncogène le plus fréquemment altéré chez les femmes jeunes. Une revue de la littérature (30) incluant 8 738 cancers du sein montre que l'expression de p53 baisse progressivement avec l'âge : 80 % pour les moins de 35 ans et 40 % pour les plus de 50 ans.

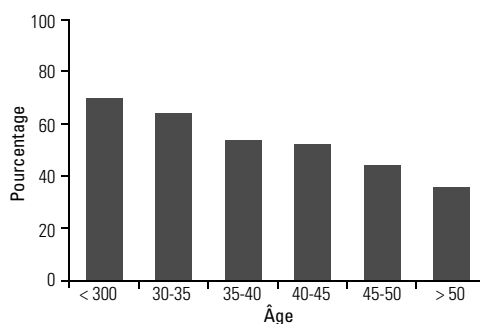
### Prolifération tumorale

La même étude (figure 3) [30] souligne l'importance de la prolifération tumorale. Celle-ci est mesurée par la phase S à plus de 60 % pour les patientes de moins de 35 ans, et à moins de 40 % pour les patientes de plus de 50 ans (10, 17).

### Stroma lymphoplasmocytaire

La présence d'un stroma lymphoïde chez les patientes non ménopausées de moins de 40 ans est significativement associée à la récurrence locale (20-22). Cette notion a été peu étudiée depuis en fonction de l'âge. Cependant, la présence des lymphocytes CD4 est liée à l'âge (31, 32). La recherche

**FIGURE 3.** Illustration de la corrélation inverse entre la phase S et l'âge (d'après [31]).



d'un profil d'expression associé à la récurrence locale fait ressortir, par comparaison avec la signature "70 gènes", l'importance de la signature "blessure en cicatrisation" (*wound healing*) [31]. Selon son niveau d'activation, le risque de récurrence locale est plus ou moins élevé avec un HR de 16 en analyse multivariée. La relation entre ces deux aspects biopathologiques de la récurrence locale doit cependant être mieux précisée.

### **Statut de BRCA1**

Pour les patientes de moins de 35 ans, la probabilité que le cancer soit lié à une mutation BRCA1 est plus importante. En ce sens, l'étude de Lidereau et al. (33, 34) avait permis d'intégrer cette notion d'âge aux paramètres morphologiques et d'obtenir un calcul de probabilité de mutation : âge < 35 ans + RE- + TD 3 = 28,6%. Une étude plus récente d'Evans et al. (35) a permis une analyse mutationnelle sur 115 cas de cancers du sein de femmes de moins de 30 ans. La fréquence des mutations germinales est la suivante : 14% pour BRCA1, 8% pour BRCA2 et 5% pour TP53. Contrairement aux études antérieures (33, 36-38), ces résultats sont indépendants du profil histologique.

### **Signature moléculaire et âge**

Les tumeurs basales selon la définition de Nielsen sont observées chez 64% des patientes préménopausées pour 36% de patientes en postménopause (29). Dans une série de 41 284 cancers du sein ayant les trois marqueurs RE, RP et HER2 (39), 6 370 sont triple-négatifs (12,5%). Parmi eux, les patientes de moins de 40 ans ont un risque de présenter une tumeur triple-négative (OR = 1,53) supérieur aux patientes de 60-69 ans. Les études les plus importantes ont été effectuées par Anders et al. (40, 41) à partir d'une cohorte de 784 cancers du sein, parmi lesquels 200 concernaient des femmes de moins de 45 ans, et 211 des femmes de plus de 65 ans. Dans une première analyse sur Affymetrix® et GSEA®, l'observation des gènes les plus dérégulés chez les femmes jeunes montre que PI3K et MYC apparaissent significatifs et sont marqueurs de plus mauvais pronostic avec la  $\beta$ -caténine (HR = 2,7). Lorsque cette même série intègre les paramètres pronostiques, l'analyse multivariée place au même niveau l'envahissement ganglionnaire et le faible niveau d'expression de ER- $\beta$  (HR = 0,81 ; p < 0,0001). Enfin, le haut niveau d'expression de EGFR1 est également associé à un mauvais pronostic pour les patientes jeunes.

## **Conclusion**

---

Bien que la définition de la femme jeune (moins de 35-40 ans) ne soit pas unanime, la revue de la littérature permet d'observer que le pronostic et les paramètres biopathologiques des patientes de 40-50 ans ne sont pas différents de ceux observés chez des patientes de plus de 50 ans, les différences biologiques significatives étant essentiellement observées avant 40 ans. Avec une plus grande taille tumorale, une plus grande fréquence des tumeurs de grade III, des envahissements ganglionnaires et des



emboles vasculaires péritumoraux, les cancers du sein des femmes jeunes correspondent également à ce qui est observé dans les tumeurs de type basal ou triple-négatives, plus fréquentes également à cet âge, mais qui, en raison de leur relation étroite avec les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (BRCA1/2, TP53), doivent faire évoquer la possibilité de les traiter différemment (cisplatine, anti-PARP). D'autre part, il semble que les modalités de la réaction immune associée à ces tumeurs avec un stroma lymphoïde plus abondant ou une plus grande fréquence de carcinomes proches des carcinomes médullaires pourraient également ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. Si l'âge a pu sembler jusqu'ici un facteur pronostique indépendant, c'est en l'absence d'analyses multigéniques ou immunologiques qui devraient faire reconsidérer le profil de ces lésions plutôt que l'âge avant tout choix de thérapeutique adjuvante.

## Références bibliographiques

- [1] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263-71.
- [2] Bollet MA, Sigal-Zafarani B, Mazeau V et al. Age remains the first prognostic factor for locoregional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82:272-80.
- [3] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2005;41:1715-23.
- [4] Van Zee KJ, Liberman L, Samli B et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. *Cancer* 1999;86:1757-67.
- [5] di Saverio S, Catena F, Santini D et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:405-16.
- [6] Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20:2736-44.
- [7] Meijnen P, Gilhuijs KG, Rutgers EJ. The effect of margins on the clinical management of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Surg Oncol* 2008;98:579-84.
- [8] Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast* 2003;12:457-71.
- [9] Ahn SH, Son BH, Kim SW et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea: a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2007;25:2360-8.
- [10] Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006;17:1497-1503.
- [11] Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ et al. Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1072-7.
- [12] Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WC et al. BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. *Clin Cancer Res* 2007;13:7357-62.

- [13] Casalini P, Carcangiu ML, Tammi R et al. Two distinct local relapse subtypes in invasive breast cancer: effect on their prognostic impact. *Clin Cancer Res* 2008;14:25-31.
- [14] Han W, Kim SW, Park IA et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4:82.
- [15] Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
- [16] Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1040-7.
- [17] Imamura H, Haga S, Shimizu T et al. Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:177-84.
- [18] Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990;61:873-6.
- [19] Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989;63:1630-5.
- [20] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8:591-8.
- [21] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990;65:1867-78.
- [22] Kurtz JM. Factors influencing the risk of local recurrence in the breast. *Eur J Cancer* 1992;28:660-6.
- [23] Antonini N, Jones H, Horiot JC et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.
- [24] Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. Can patient, treatment and pathology related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-44.
- [25] Perez CA. Conservation therapy in T1-T2 breast cancer: past, current issues and future challenges and opportunities. *Cancer J* 2003;9:442-53.
- [26] Mannino M, Yarnold J. Effect of breast-duct anatomy and wound-healing responses on local tumour recurrence after primary surgery for early breast cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:425-9.
- [27] Arnaout-Alkaraï A, Kahn HJ, Narod SA, Sun PA, Marks AN. Significance of lymph vessel invasion identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 in node negative breast cancer. *Mod Pathol* 2007;20:183-91.
- [28] Bentzon N, During M, Rasmussen BB, Mouridsen H, Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:1089-94.
- [29] Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492-502.
- [30] Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:35-42.
- [31] Nuyten DS, Kreike B, Hart AA et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006;8:R62.
- [32] Jacquemier J, Robert-Vague D, Torrente M, Lieutaud R. Demonstration of lymphoplasmacytic and epithelial immunoglobulins in infiltrating carcinomas with lymphoid stroma and medullary carcinomas of the breast. *Arch Anat Cytol Pathol* 1983;31:296-300.
- [33] Jacquemier J, Lidereau R, Birnbaum D, Eisinger F, Sobol H. Assessing the risk of BRCA1-associated breast cancer using individual morphological criteria. *Histopathology* 2001;38:378-9.
- [34] Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:1206-10.

- [35] Evans DG, Ahmed M, Bayliss S, Howard E, Lalloo F, Wallace A. BRCA1, BRCA2 and CHEK2 c.1100 del C mutations in patients with double primaries of the breasts and/or ovaries. *J Med Genet* 2010 (E-pub ahead of print).
- [36] Jacquemier J, Eisinger F, Birnbaum D, Sobol H. Histoprognostic grade in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1995;345:1503.
- [37] Jacquemier J, Eisinger F, Nogues C et al. Histological type and syncytial growth pattern affect E-cadherin expression in a multifactorial analysis of a combined panel of sporadic and BRCA1-associated breast cancers. *Int J Cancer* 1999;83:45-9.
- [38] Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000;6:782-9.
- [39] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8.
- [40] Anders CK, Hsu DS, Broadwater G et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30.
- [41] Anders CK, Acharya CR, Hsu DS et al. Age-specific differences in oncogenic pathway deregulation seen in human breast tumors. *PLoS One* 2008;3:e1373.