

Les lésions mammaires dites "Border-Line": Prise en charge diagnostic et thérapeutique

[Breast lesions called "Border-Line": Diagnosis, treatment and cancer risk]

I. Lazrak, A. Babahabib, J. Kouach, D. Moussaoui, and M. Dehayni

Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Militaire Mohamed V RABAT, MAROC

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: As a consequence of breast imaging development and development of screening, benign epithelial breast diseases (BEBD) represent a growing percentage of breast pathology diagnoses. Some BEBD have to be individualized (radial scars, papillomas, complex sclerosing adenosis, lobular intraepithelial neoplasia, flat epithelial atypia, atypical hyperplasia), being preinvasive lesions or markers of increased breast cancer risk, or being associated with suspect radiological aspect. BEBD should be managed in a pluridisciplinary way and correctly diagnosed by percutaneous biopsies or surgical specimens. The goals of surgery vary according to lesions. It always allows a complete surgical specimen analysis and therefore a search for atypical or cancerous cells. Surgery can also have a preventive role by reducing the risk of potential malignant transformation. Finally, it enables in some cases the excision of a radiologically suspect mass. So the aim of this review is to give a clinical and morphological description of most common BEBD, underlying their cancer risk, specific diagnosis, therapeutic, follow-up and psychological repercussions.

KEYWORDS: Concept of risk, screening, breast imaging, surgery, surveillance.

RESUME: L'extension du dépistage organisé et le développement de l'imagerie mammaire font découvrir des lésions épithéliales bénignes à risque de plus en plus nombreuses. Certaines de ces lésions bénignes dites à risque minime relèvent d'une prise en charge (chirurgie et/ou surveillance), soit parce qu'elles entraînent des répercussions fonctionnelles gênantes, ou parce qu'elles s'accompagnent d'un risque accru de cancérisation, soit enfin parce que leur image radiologique est difficile à surveiller. Ces lésions mammaires se caractérisent par leur grande diversité (cicatrice radiaire, adénose sclérosante complexe, papillomes périphériques), certaines étant isolées ou associées à des lésions frontières à risque carcinologique (néoplasie lobulaire intraépithéliale, métaplasie cylindrique atypique, hyperplasie canalaire atypique). Elles doivent bénéficier d'une prise en charge optimale dans un contexte multidisciplinaire reposant sur des procédures d'analyse rigoureuses, tant au niveau des biopsies percutanées que des pièces opératoires.

Les buts de la chirurgie varient selon le type lésionnel. Elle permet toujours un bilan morphologique complet à la recherche d'éventuels foyers atypiques dispersés, voire carcinomateux. Elle peut avoir un rôle préventif en réduisant le risque d'une potentielle cancérisation ultérieure. Enfin, dans d'autres cas, elle permet simplement l'exérèse d'une image radiologique difficile à surveiller.

Le but de ce travail est de présenter les principales lésions mammaires épithéliales à risque qui sont diagnostiquées lors des bilans d'imagerie systématiques, soulignant à chaque fois leur prise en charge diagnostique, thérapeutique, psychologique et les modalités de leur surveillance.

MOTS-CLEFS: Notion de risque, dépistage, imagerie du sein, chirurgie, surveillance.

1 INTRODUCTION

La notion de lésions frontières, ou border-line lesions pour les anglophones, n'est apparue que récemment. Le terme est utilisé pour nommer une Lésion dont il est difficile de prédire l'évolution. Son comportement est souvent intermédiaire entre celui d'une lésion bénigne et d'un cancer. Ce terme a été utilisé pour la première fois pour certaines tumeurs épithéliales ovariennes puis son emploi s'est étendu d'abord à différentes lésions mammaires puis au myomètre [1, 2], aux tissus mous et plus récemment aux tumeurs stromales digestives [3]. Son utilisation a traduit une révolution profonde de la pensée médicale qui, pendant de très nombreuses années, concevait qu'une lésion ne pouvait être que bénigne ou maligne. Les lésions frontières constituent donc cette frange entre le bénin et le malin. Elles suscitent autant de problèmes pour leur diagnostic que leur prise en charge, difficultés aujourd'hui plus fréquentes en raison de l'augmentation de leur incidence qui fait suite à l'extension du dépistage clinique et mammographique organisé au niveau national.

2 NOTION DE RISQUE CARCINOLOGIQUE

Le risque carcinologique correspond au risque de dégénérescence maligne d'une lésion ou au risque que cette lésion soit associée à un cancer [4]. Le risque carcinologique est évalué par des études prospectives ou rétrospectives et s'exprime par le risque relatif (RR) vis-à-vis de la population générale à âge égal. La notion de risque carcinologique doit tenir compte de différents paramètres, tels que la nature histologique de la lésion, le terrain génétique, l'âge de la patiente et enfin l'imagerie.

2.1 RISQUE HISTOLOGIQUE

La classification des maladies bénignes du sein selon leur risque carcinologique tient compte de la valeur du RR [4]. Les maladies sans risque ont un RR proche de 1, voire inférieur. Le fibroadénome de la femme jeune, l'ectasie canalaire ou l'état fibrokystique (EFK) sans atypies en sont des exemples. Les maladies dites à risque minime, telles que les cicatrices radiaires ou les adénoses sclérosantes complexes, ont un RR inférieur à 4. Les maladies à risque ont un RR supérieur à 4 pouvant même aller jusqu'à 10 pour certaines pathologies. Parmi celles-ci, on peut citer les hyperplasies canalaire atypiques (HCA) et les néoplasies lobulaires in situ (LIN) [5].

Si le risque histologique est bien caractérisé pour les lésions atypiques canalaire et lobulaires, il est encore inconnu pour les lésions nouvellement identifiées comme l'atypie plane ou métaplasie cylindrique atypique (MCA). Cette méconnaissance pose en pratique des problèmes de prise en charge (leur résection chirurgicale, la nécessité d'une modification d'un éventuel traitement hormonal et la poursuite du dépistage organisé ne font pas l'objet d'un consensus) mais aussi de compréhension pour les praticiens et leurs patientes en raison de la terminologie employée, atypique alors que leur niveau de risque reste à ce jour indéterminé.

2.2 RISQUE GÉNÉTIQUE

Globalement, le risque de survenue d'un cancer du sein est majoré chez les parentes proches d'une femme ayant eu cette affection. Ce risque, évalué de façon empirique, est plus faible si le cancer est survenu chez la parente après la ménopause et n'a intéressé qu'un sein. Il est plus élevé s'il s'agit d'un cancer bilatéral survenu avant la ménopause. De plus, les risques sont cumulatifs. On utilise habituellement le terme de risque familial pour qualifier le risque d'une patiente appartenant à une famille où il existe une agrégation de cancers du sein (au moins deux parents du premier degré atteints), sans gène responsable identifié. On parle de risque génétique lorsque le gène de susceptibilité a été identifié. Ces cancers génétiques sont rares et leur fréquence est estimée de 5 à 10 %. Des mutations affectant les gènes breast cancer gene 1 (BRCA1) (Chr.17q21) et BRCA2 (Chr.13q12) seraient responsables d'environ 80 % des formes héréditaires de la maladie [6].

Le risque de développer un cancer du sein pour une patiente porteuse d'une mutation, estimé initialement à 80 % à l'âge de 70 ans pour les premières séries de patientes caractérisées par une forte pénétrance, serait toutefois plus faible sur les métaanalyses plus récentes incorporant davantage de patientes avec des pénétrances variables [7]. Un grand nombre de cancers dits familiaux ne comporte aucune anomalie identifiée. L'absence de découverte convaincante de nouveaux gènes malgré la concurrence vive entre grands groupes internationaux de biologie laisse suggérer d'autres mécanismes géniques conduisant à la prédisposition comme l'implication cumulée de plusieurs gènes à faible pénétrance [8]. Certains candidats comme FGFR2 [9] ou CHEK2 [10] ont été récemment proposés. Chez les patientes porteuses d'un risque génétique ou familial, la surveillance mammaire doit être étroite, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) étant particulièrement utile dans cette indication.

2.3 RISQUE LIÉ À L'ÂGE

La répartition par âge de l'incidence des cancers du sein montre que le risque carcinologique est faible avant 30 ans. L'incidence des cancers mammaires augmente fortement de 35 à 50 ans et le pic d'incidence maximale se situe à 60 ans. Le risque estimé de développer un cancer du sein est de 2,3% entre 0 et 49 ans, de 7,1 % entre 50 et 74 ans et de 3,0 % à partir de 75 ans [11]. Ces données épidémiologiques justifient le dépistage national organisé des cancers mammaires à partir de 50 ans et ce jusqu'à 74 ans pour toutes les femmes asymptomatiques [12].

2.4 NOTION DE RISQUE RADIOGRAPHIQUE

Il s'agit d'un risque de confusion entre des images radiologiquement similaires mais pouvant s'avérer histologiquement bénignes ou malignes. A titre d'exemple, une image stellaire à la mammographie peut correspondre à une adénose sclérosante ou à un cancer. Une opacité arrondie peut être la traduction d'un fibroadénome ou d'un cancer de haut grade par exemple. La classification des anomalies mammographiques selon l'American College of Radiology (ACR) indique la signification des images radiographiques observées (normales, aspect bénin, probablement bénin, suspectes et malignes). L'image ne constitue qu'une présomption de diagnostic et seuls les prélèvements histologiques peuvent affirmer le diagnostic. Le risque radiologique intègre également des lésions masquées par une fibrose trop dense ou une situation anatomique inaccessible aux incidences radiographiques. Enfin, certains types de cancers très peu cellulaires comme certains carcinomes lobulaires infiltrants n'ont pas de traduction radiologique. Pour le risque radiologique, un autre paramètre correspond à la densité mammaire évaluée par la mammographie. Elle est incorporée à la classification Bi-rads de l'ACR [13]. Une densité mammaire élevée s'accompagnerait d'un risque plus élevé mais elle est étroitement intriquée à d'autres facteurs de risque connus [14].

3 LÉSIONS BÉNIGNES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE MINIME

3.1 CICATRICE RADIAIRE (RADIAL SCAR), ADÉNOSE SCLÉROSANTE COMPLEXE ET ADÉNOSE MICROGLANDULAIRE

La cicatrice radiaire est une lésion bénigne dont la traduction radioclinique peut imiter un cancer infiltrant [15]. Le plus souvent, la cicatrice radiaire n'a pas de traduction clinique ; la palpation révèle tout au plus un endroit du sein plus ferme par rapport au côté controlatéral. Sur la mammographie, elle se traduit par une opacité stellaire à centre clair sans image spécifique à l'échographie (figure :1a ;1b). L'exérèse des cicatrices radiaires est indiquée car elles peuvent être associées à d'authentiques carcinomes. L'intrication des cicatrices radiaires avec les carcinomes tubuleux pose d'ailleurs le problème de leur filiation. Dans la série rapportée par Patterson et al. [16], 16,9 % des cicatrices radiaires étaient associées à des carcinomes in situ et 15,7 % à des carcinomes invasifs. De plus, une relation entre le risque de cancer ultérieur et la taille et le nombre des cicatrices radiaires a été démontrée [16,17]. Lorsqu'elle est isolée, la cicatrice radiaire augmente modérément le risque de cancer du sein (RR de 1,8 ; intervalle de confiance [IC] : 1,1–2,9). En présence de lésions prolifératives sans atypies, le risque de développer un cancer du sein en cas de cicatrice radiaire associée est de 3 (IC : 1,7–5,5) et de 1,5 (IC : 1,1–2,1) en son absence. En présence d'hyperplasie atypique, le RR est de 5,8 lorsqu'une cicatrice radiaire est associée alors qu'il est de 3,8 (IC : 2,4–5,9) en son absence.

L'adénose microglandulaire est une variété exceptionnelle d'adénose constituée d'une prolifération de petites glandes rondes dispersées dans un stroma fibreux ou dans le tissu adipeux. L'absence de la couche myoépithéliale rend la lésion inquiétante et elle constitue un piège diagnostique en raison de sa ressemblance avec le carcinome canalaire bien différencié. Sa caractéristique est la positivité pour l'immunomarquage avec la protéine S-100 et pour le collagène IV dans la fine membrane basale qui entoure les glandes [18,19]. L'adénose microglandulaire est une lésion bénigne, qui semble également associée à une augmentation du risque de cancer mammaire [20,21].

Les cicatrices radiaires et les adénoses sclérosantes complexes et microglandulaires relèvent d'une prise en charge chirurgicale (par zonectomie), parce qu'elles s'accompagnent le plus souvent d'une image radiologique difficile à surveiller et qu'elles comportent un risque modéré de cancérisation.

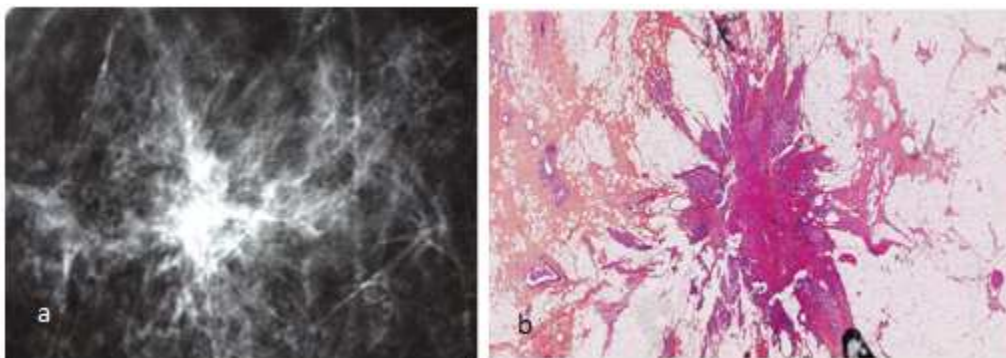


Figure 1 : cicatrice radiaire : a : La forme visible macroscopiquement, se présente comme une lésion étoilée, ferme, à centre de petite taille, élastosique avec parfois des stries blanchâtres et des spicules longs et fins qui tranchent sur le parenchyme avoisinant. Parfois, de petits kystes peuvent être retrouvés à sa périphérie. Cet aspect est assez proche de celui des carcinomes infiltrants ;b : Au faible grossissement, le CPA est stellaire et simule un carcinome infiltrant. Autour d'un centre fibrohyalin et élastosique s'agencent de façon radiaire une couronne de lobules parfois kystisés et canalicules, pouvant être le siège de lésions proliférantes et de métaplasie apocrine ou autre, nécrose focale fréquente. Ce centre fibro-élastosique contient des canaux étirés, déformés, anguleux à lumière étroite, comportant une couche de cellules myoépithéliales qui est habituellement visible en coloration standard, parfois elles sont difficiles à visualiser et l'étude immunohistochimique est alors parfois nécessaire, l'anticorps anti-actine muscle lisse, la S 100, p63 marquent bien les cellules myoépithéliales de même que les cytokératines de haut poids moléculaire (CK 5/6)

3.2 PAPILLOMES

Les papillomes sont des lésions intracanalaires arborescentes. La papille est la structure élémentaire du papillome : elle est constituée par un axe conjonctivovasculaire bordé par des cellules épithéliales reposant sur une couche de cellules myoépithéliales. Les papillomes sont classés en fonction de leur nombre et de leur topographie.

3.2.1 PAPILLOMES SOLITAIRES, CENTRAUX

Les papillomes solitaires, centraux surviennent vers 45 et 50 ans. Ils sont le plus souvent révélés par un écoulement spontané, uniorificiel, séreux ou sanglant. La mammographie retrouve inconstamment une opacité arrondie (figure2). La galactographie peut mettre en évidence une image « d'arrêt en cupule » lorsque le papillome est assez superficiel. Les papillomes solitaires se développent généralement à partir d'un grand canal galactophore [22]. Leur exérèse est indiquée en raison de la gêne fonctionnelle qu'ils occasionnent et non de leur risque de cancérisation.

3.2.2 PAPILLOMES MULTIPLES, PÉRIPHÉRIQUES

Les papillomes multiples, périphériques sont le plus souvent distaux, naissant dans l'unité terminale ductulobulaire (l'UTDL) [22]. Ils surviennent en moyenne dix ans avant les papillomes solitaires et donnent rarement lieu à un écoulement. Ces papillomes peuvent renfermer de l'hyperplasie canalaire simple ou atypique ou du carcinome in situ [23]. Page et al. ont montré que les patientes ayant un papillome avec de l'hyperplasie atypique ont un risque majoré de cancer mammaire (RR : 4–5) et que les cancers se développent généralement à l'endroit du papillome [23]. L'exérèse des papillomes périphériques est indiquée en raison de leur risque de dégénérescence. Le geste opératoire consiste alors en une exérèse segmentaire ou dans d'autres cas en une pyramidectomie qui emporte la totalité du canal galactophore, siège de ces papillomes multiples.

3.3 MISNOMERS OU PATHOLOGIES À DÉNOMINATION MAL APPROPRIÉE

3.3.1 PAPILLOMATOSES

Les papillomatoses, au sens strict du terme, correspondent au développement de multiples papillomes dans un sein. Dans la littérature américaine, le terme de papillomatose qualifie parfois une hyperplasie épithéliale simple ou floride, sans atypie. Pour éviter toute confusion, ce terme ne devrait pas être utilisé pour cette entité lésionnelle.

3.3.2 PAPILLOMATOSES JUVÉNILES

Les papillomatoses juvéniles surviennent chez les femmes jeunes. Elles se manifestent par la survenue d'un nodule à contours réguliers et mobile, parfois associé à un écoulement mamelonnaire. L'échographie permet parfois de reconnaître des cavités kystiques au sein du nodule palpable (aspect de Swiss cheese disease). Les papillomatoses juvéniles ne constituent pas un facteur de risque de cancer du sein ultérieur ou concomitant, sauf s'il existe un risque familial [24]. Les papillomatoses juvéniles relèvent comme les papillomes multiples d'une chirurgie d'exérèse.

3.3.3 PAPILLOME INTRAKYSTIQUE

Le papillome intrakystique n'est pas une entité anatomopathologique. Il s'agit d'une image échographique et/ou radiologique.

3.3.4 ADÉNOME DU MAMELON

L'adénome du mamelon (improprement appelé adénome papillaire du mamelon) correspond à une prolifération compacte localisée au niveau des grands galactophores du mamelon, constituée de petits tubules bordés d'une couche épithéliale et myoépithéliale, associée ou non à de l'hyperplasie épithéliale. Cette prolifération refoule la peau pouvant provoquer son ulcération. L'adénome du mamelon a un aspect clinique trompeur et son exérèse est indiquée du fait de la gêne qu'il occasionne.

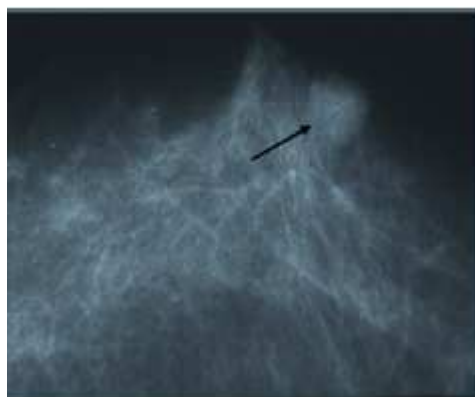


Figure 2 : radiographie de profil montrant une opacité arrondie correspondant à un papillome solitaire central (flèche)

4 LÉSIONS BÉNIGNES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE

Les maladies bénignes du sein s'accompagnant d'atypies cellulaires comportent un risque de transformation maligne majoré en comparaison avec les adénoses sclérosantes complexes ou les papillomatoses. La conférence de consensus des pathologistes américains a proposé une classification des maladies bénignes du sein en fonction du degré d'atypies de la composante épithéliale. Les lésions sans atypies, qu'elles soient ou non prolifératives, n'entraînent pas ou peu de majoration du RR de cancer. En revanche, la présence d'atypies épithéliales augmente ce risque d'un facteur de 4. Ainsi, le risque absolu de faire un cancer en 15 ans passe de 2 % en l'absence de lésions prolifératives à 4 % en présence de lésions prolifératives et 8 % si ces dernières présentent des atypies [25]. Plus récemment, Hartmann et al. [5] ont réévalué le risque de cancer du sein associé à ces lésions. Il a confirmé l'absence de risque accru de cancer chez les femmes sans antécédents familiaux qui présentent des lésions non prolifératives (kystes, fibroadénomes). Toutes populations confondues, le RR est de 1,27 pour des lésions non prolifératives, de 1,88 pour des lésions prolifératives sans atypies (hyperplasie canalaire simple, papillome, cicatrice radiaire ou adénose sclérosante) et 4,24 en présence d'atypies.

4.1 HYPERPLASIES CANALAIRES ATYPIQUES (HCA)

Les HCA correspondent à une prolifération des cellules épithéliales de l'UTDL, avec des anomalies architecturales et/ou cytologiques dont la morphologie se rapproche du CCIS. Le diagnostic différentiel entre hyperplasie épithéliale floride, HCA et CCIS de bas grade est parfois difficile. L'aspect monotone des cellules, la rigidité cellulaire et l'architecture en pont romain

sont des aspects typiques du CCIS. L'immunohistochimie, utilisant des anticorps anticytokératines CK5/6 peut contribuer à affiner le diagnostic entre, d'une part, l'hyperplasie canalaire simple et d'autre part, l'HCA et le CCIS, ces derniers n'exprimant pas ces kératines de haut poids moléculaire. L'immunohistochimie ne permet pas de distinguer l'HCA du CCIS car ces lésions ont le même profil immunohistochimique [26,27]. Selon certaines publications, la taille de la lésion (supérieure à 2 ou 3 mm de diamètre pour le CCIS) est critère important pour distinguer l'HCA du CCIS [28] (figure 3). Le risque absolu de développer un cancer infiltrant après un diagnostic d'HCA varie selon les séries publiées entre 2,8 et 22 % [29]. Cette variabilité est en partie due aux critères d'analyse et d'échantillonnage non uniformes dans les différentes études. Des données récentes de la littérature ont montré qu'en présence d'une HCA, il existe un risque absolu de 2,8 % à cinq ans et 5,5 % à dix ans de développer un cancer infiltrant [30]. De plus, une association entre HCA et cancer infiltrant a été retrouvée dans 31 % des cas [30]. Ces données confirment l'importance d'une exérèse chirurgicale après le diagnostic d'HCA sur micro- ou macrobiopsie [31]. La nouvelle classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du sein a introduit le concept de néoplasie ductale intraépithéliale (ductal intraepithelial neoplasia [DIN]) proposé en 1998 par Tavassoli [32,33], en le modifiant cependant pour ne pas inclure les lésions d'hyperplasie canalaire simple dans le spectre des DIN (Tableau 1). Dans cette classification, l'HCA est classée DIN 1b. Les lésions de type DIN 1c, DIN 2 et DIN 3 ne font partie des lésions à risque ; elles sont d'authentiques CCIS.

Si cette classification n'a pas trouvé son support en biologie moléculaire [34], elle reste néanmoins intéressante d'un point de vue pratique car elle évite l'utilisation du terme carcinome en le remplaçant par celui de néoplasie, qui n'a pas le même impact psychologique vis-à-vis des patientes et des soignants. Pour Veronesi et al. [35], le terme de carcinome devrait d'ailleurs être réservé aux lésions invasives. Cependant, cette classification conduit à regrouper sous le seul terme de néoplasie, des lésions très hétérogènes, certaines justifiant d'une simple surveillance (DIN 1a) et d'autres d'une chirurgie d'exérèse plus large (DIN 1c, DIN 2 ou DIN 3), ce qui laisse persister des problèmes de compréhension de la part des patientes, voire des soignants.

Tableau 1 : Correspondance entre la terminologie traditionnelle des HCA et CCIS et la classification DIN

Terminologie traditionnelle	Classification selon le risque	DIN
Hyperplasie canalaire simple	Lésion épithéliale bénigne	–
Atypie épithéliale plane ou MCA	Lésion épithéliale à risque de cancérisation	1a
HCA	Lésion épithéliale à risque de cancérisation	1b
CCIS de bas grade	Cancer in situ	1c
CCIS de grade intermédiaire	Cancer in situ	2
CCIS de haut grade	Cancer in situ	3

4.2 HYPERPLASIES LOBULAIRES ATYPIQUES (HLA) ET NÉOPLASIES INTRALOBULAIRES (LIN) LIN

Les LIN se traduisent par une prolifération épithéliale des ductules intralobulaires avec comblement partiel de leur lumière par des cellules de petite taille. Il est arbitraire de vouloir distinguer les HLA des CLIS débutants. Les CLIS et les HLA sont regroupés dans la classification LIN. Antérieurement à la classification des DIN, Tavassoli avait proposé une classification morphologique des CLIS en trois groupes (Tableau 2) appelés LIN 1, LIN 2 et LIN 3 [36], le traitement des LIN 3 se rapprochant du traitement des CCIS (DIN 1c, DIN 2 et DIN 3). Par ailleurs, il est parfois difficile de distinguer les LIN de certains CCIS. Dans ces cas, l'immunohistochimie utilisant des anticorps anti-E cadhérine peut contribuer à affiner le diagnostic, les LIN n'exprimant pas cette protéine membranaire [37]. Là encore, l'utilisation de la classification LIN permet sur le plan sémantique d'éviter l'usage du terme carcinome pouvant majorer l'impact psychologique de la maladie ou conduire à des surtraitements. Il est difficile de connaître avec précision la fréquence réelle des LIN, leur découverte étant généralement fortuite sur pièce opératoire. Toutefois l'augmentation d'incidence de cette entité est certaine [38]. L'âge moyen de détection se situe vers 45 ans et la plupart des LIN survient avant la ménopause. La multicentricité est très élevée, de l'ordre de 60 à 90 % ; la bilatéralité est difficile à apprécier, elle atteindrait 35 à 59 % [39]. Toutes les LIN peuvent évoluer vers un cancer lobulaire ou canalaire invasif homo- ou controlatéral et nécessitent de ce fait une surveillance étroite [40]. Le risque évolutif est majoré lorsque le pourcentage de lobules atteints est important et lorsque la LIN est de haut grade (LIN 3). Bratthauer et Tavassoli ont montré que la fréquence du carcinome lobulaire infiltrant progressait de 11 % en présence de LIN 1 à 86 % en présence de LIN 3 [36]. Pour Page et al. les lésions d'HLA (LIN 1) ont un RR de 3,1 d'être associées à une lésion maligne, l'atteinte étant homolatérale dans 68 % et controlatérale dans 24 % [41]. Pour Collins et al. ce RR est de 7,3 pour la

LIN 1 avec 61,3 % de cancer homolatéral [42]. Actuellement deux théories s'affrontent, l'une considérant la LIN comme une lésion pré maligne et l'autre comme un simple marqueur de risque. Page et al. proposent une troisième théorie, tenant compte des deux précédentes. Ainsi, la LIN serait un précurseur de cancer dans le sein homolatéral et un marqueur de risque pour le sein controlatéral [41]. Si les LIN s'accompagnent toutes d'un risque de développement d'un cancer infiltrant selon des fréquences variables, la LIN 3 peut être associée à un cancer infiltrant dans plus de 60 %, voire 86 % [36] des cas et doit donc être traitée comme un authentique cancer in situ.

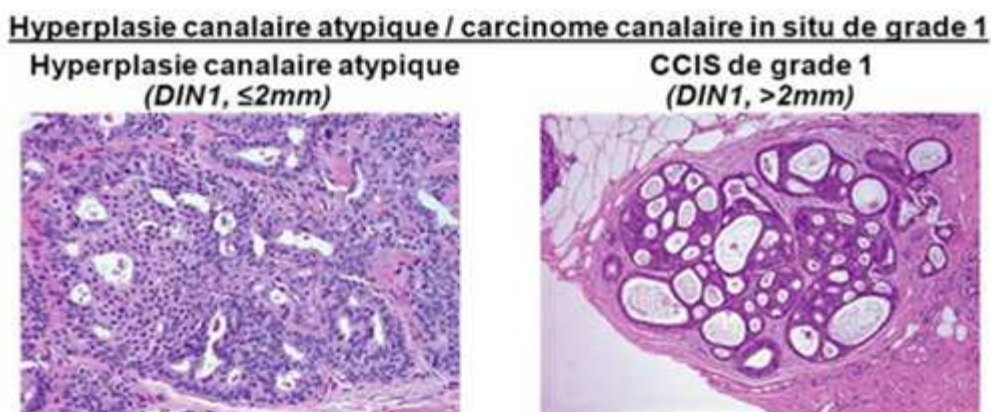
Tableau 2 : Correspondance entre la terminologie traditionnelle des HLA et CLIS et la classification LIN

Terminologie traditionnelle	Classification selon le risque	LIN
HLA	Lésion épithéliale à risque de cancérisation	1
CLIS	Lésion épithéliale à risque de cancérisation	2
CLIS	Cancer in situ	3

4.3 MÉTAPLASIES CELLULAIRES ATYPIQUES (MCA) (ATYPIE PLANE)

L'équipe de Fraser et al. ont décrit en 1998 un spectre de lésions épithéliales nommées columnar alteration with prominent apical snouts and secretions (CAPSS) faites de cellules cylindriques avec apical snouts bordant des glandes plus ou moins dilatées ou kystiques, s'accompagnant souvent de microcalcifications et présentant un degré d'atypie et de complexité architecturale qui varie entre la bénignité et l'atypie plane. Les critères diagnostiques et la signification des atypies ne sont pas encore pleinement établis. Il s'agit d'une entité fréquente retrouvée par Fraser et al. dans 42 % de microbiopsies réalisées pour des foyers de microcalcifications [43]. Histologiquement, la métaplasie cylindrique apparaît sous la forme de lobules discrètement dilatés bordés d'une ou plusieurs (deux à cinq) rangées de cellules [43]. Il est difficile de se prononcer sur le RR que la MCA engendre car elle comprend à la fois des lésions épithéliales avec atypie de bas grade et des lésions épithéliales avec atypie de haut grade. Lorsque la métaplasie cylindrique s'associe à des atypies, elle est classée dans la catégorie diagnostique DIN 1a (atypie plane). L'étude immunohistochimique n'est pas contributive pour distinguer la métaplasie cylindrique simple de la MCA lorsqu'il existe un doute morphologique. En présence d'une atypie plane sur micro et macrobiopsie, une exérèse diagnostique peut se discuter car cette lésion est considérée pour certains comme un précurseur du CCIS de bas grade et du carcinome

Figure 3 : Hyperplasie canalaire atypique – carcinome canalaire in situ de bas grade



5 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES DES LÉSIONS MAMMAIRES

L'évolution technologique de l'imagerie mammaire, des systèmes de visée et des matériels de prélèvements, la qualité des échantillons obtenus et la fiabilité du diagnostic histologique proche de celui de la biopsie chirurgicale ont modifié la prise en charge des lésions mammaires bénignes. Les radiologues spécialisés en sénologie parviennent le plus souvent à déterminer de manière fiable si les patientes sont porteuses d'une pathologie bénigne ne nécessitant ni traitement complémentaire ni surveillance, d'une pathologie bénigne relevant d'une prise en charge spécifique et/ou d'une surveillance.

Les microprélèvements à visée diagnostique peuvent se faire de diverses manières. La microbiopsie au pistolet automatique utilise des aiguilles dont les diamètres vont de 18 à 14 G. Cette procédure permet le prélèvement de carottes tissulaires dont l'analyse permet l'appréciation de l'architecture tissulaire. Des prélèvements plus conséquents peuvent être obtenus en utilisant des diamètres d'aiguille allant de 11 à 8 G. Il existe pour cela divers systèmes de prélèvements couplés à une aspiration (Vacora1 ou vacuum-assisted core biopsy, Mammotome1). Il s'agit de la technique de choix pour la prise en charge diagnostique des foyers de microcalcifications suspects. En effet, les microbiopsies de ces foyers sous-estiment le diagnostic histologique dans 20 à 50 % des cas [44]. La principale limite des macrobiopsies assistées par le vide concerne la sous-estimation des lésions atypiques (HCA, LIN), variant entre 7 et 28 % [45]. Il a été montré qu'un diagnostic de bénignité établi par ces prélèvements radiologiques est fiable lorsque que le résultat histologique explique l'image initiale, que l'échantillon prélevé est représentatif et que les lésions sont strictement bénignes [46]. Dans de rares cas, lorsque l'ensemble des investigations ne concorde pas, la biopsie chirurgicale permet le diagnostic de certitude. Dans ces cas, la qualité du repérage préopératoire est primordiale pour définir de manière précise l'image à analyser. La qualité du diagnostic est directement conditionnée par les méthodes de prise en charge par le pathologiste. Elle doit être guidée par les renseignements cliniques et les clichés des prélèvements, carottes ou pièces de résection. La pièce opératoire doit être parfaitement orientée, radiographiée et son analyse anatomopathologique ne doit pas faire l'objet d'un examen extemporané. La radiographie de la pièce opératoire, utile au chirurgien pour une évaluation radiologique des berges, permet au pathologiste une meilleure corrélation anatomoradiologique (correspondance entre image radiologique et image microscopique). Dans les laboratoires de pathologie qui disposent de la technique d'analyse par coupes larges, la pièce est incluse en totalité et des lames de grande dimension facilitent l'analyse en trois dimensions de la lésion au sein de la pièce opératoire [47].

6 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (TABLEAU 3)

6.1 PATHOLOGIES BÉNIGNES NE NÉCESSITANT NI EXÉRÈSE CHIRURGICALE NI SURVEILLANCE

Elles correspondent aux fibroadénomes chez les femmes jeunes, kystes, hamartomes, ectasie canalaire, macrocalcifications isolées, microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques et aux calcifications vasculaires. Aucun geste chirurgical, ni aucune surveillance particulière ne doivent être proposés à ces femmes porteuses d'une telle anomalie bénigne sans risque.

6.2 PATHOLOGIES BÉNIGNES AVEC CHIRURGIE D'EXÉRÈSE RECOMMANDÉE, SANS SURVEILLANCE PARTICULIÈRE

Lorsque les prélèvements percutanés posent le diagnostic de papillome, cicatrice radiaire ou adénose sclérosante complexe, l'exérèse chirurgicale de l'image radiologique, visée par ces prélèvements, est recommandée [47]. Dans ces cas, la chirurgie consiste le plus souvent en l'exérèse de la lésion par voie esthétique (voie périaréolaire, sous-mammaire ou plus rarement axillaire) avec remodelage glandulaire. La qualité du repérage préopératoire (cutané ou par fil d'Ariane) est primordiale pour définir de manière précise la cible devant être retirée par le chirurgien et optimiser ainsi la qualité du résultat esthétique. À l'issue de la chirurgie, ces patientes ne nécessitent aucune surveillance particulière si le bilan morphologique complet de la pièce opératoire n'a pas révélé de foyers atypiques ou carcinomateux. Les patientes bénéficiant d'un dépistage organisé ne doivent pas modifier le rythme de leurs examens.

6.3 LÉSIONS À RISQUE NÉCESSITANT UNE DÉCISION CHIRURGICALE ET UNE SURVEILLANCE

Lorsque les prélèvements percutanés posent le diagnostic de DIN 1a, DIN 1b, LIN 1 ou LIN 2, une zonectomie diagnostique est réalisée, permettant un bilan morphologique complet de la pièce opératoire à la recherche d'une éventuelle multifocalité lésionnelle, de la quantification de la charge néoplasique ou de l'association des territoires de carcinome in situ ou infiltrant [47].

Lorsque la lésion est localisée et son exérèse complète, seule une surveillance est recommandée. En revanche, lorsqu'il existe sur la pièce opératoire des lésions étendues d'exérèse incomplète, la prise en charge est plus délicate et nécessite une discussion pluridisciplinaire où il est tenu compte de l'existence d'autres facteurs de risque (âge, antécédents familiaux), de l'état psychologique de la patiente et de l'aspect radiologique du sein. Dans de rares cas, la réalisation d'une mastectomie (uni- ou bilatérale) avec préservation de l'étui cutané et reconstruction mammaire immédiate peut être proposée. Pour toutes ces lésions, la surveillance clinique et radiologique est indispensable, l'examen clinique étant généralement biannuel et l'imagerie annuelle.

Tableau 3 : Indications opératoire et surveillance

Lésions ne nécessitant ni exérèse chirurgicale ni surveillance particulière	Lésions nécessitant une exérèse chirurgicale sans surveillance particulière	Lésions nécessitant une exérèse chirurgicale à discuter au cas par cas et une surveillance
Adénose	Adénose sclérosante complexe	Papillome périphérique
Ectasie canalaire	Cicatrice radiaire	Atypie plane ou MCA (DIN 1a)
Fibroadénome simple	Papillome central	HCA (DIN 1 b)
Fibrose		LIN1
Mastite		LIN2
Hyperplasie épithéliale faible sans atypie		
Kystes simples		
Métaplasie apocrine simple		
Métaplasie épidermoïde		

7 IMPORTANCE DU DISCOURS MÉDICAL FACE À UNE MALADIE BÉNIGNE OU À RISQUE DU SEIN

7.1 SITUATIONS CLINIQUES SANS RISQUE CARCINOLOGIQUE PARTICULIER

La plupart des anomalies bénignes du sein ne s'accompagnent d'aucun signe fonctionnel ni clinique. C'est l'annonce à la patiente qu'il existe une image mammographique ou échographique qui lui transfère d'emblée la perception d'une maladie justifiant un traitement pour éviter une évolution péjorative. Dans le dialogue singulier qui unit la patiente et ses médecins (radiologue, pathologiste, chirurgien), chaque mot prend de l'importance. Une personne se considère comme normale quand aucun mot descriptif d'une pathologie ne peut être utilisé vis-à-vis de son sein. Nous avons ainsi observé que lorsqu'un diagnostic de mastose fibrokystique est posé, les patientes perçoivent leurs seins comme malades. A l'inverse, lorsque c'est le synonyme EFK qui est utilisé pour caractériser la même anomalie bénigne, les patientes perçoivent leurs seins comme porteurs d'un état constitutionnel particulier et sans risque. De même, l'utilisation du terme maladie ou tumeur leur fait entrevoir une possible dégénérescence de la lésion, alors qu'il a pu être démontré que les lésions les plus couramment décrites (fibrose, adénose, épithéliose, ectasie. . .) ne comportent aucun risque carcinologique et devraient être considérées à ce titre comme des variantes du normal. De la même façon, lorsqu'une lésion a fait l'objet d'une exérèse chirurgicale complète (papillome solitaire, adénose sclérosante complexe), le sein devrait à nouveau être considéré comme normal et ne faire l'objet d'aucune surveillance mammaire particulière. Il est fondamental que le radiologue, le pathologiste et le chirurgien aient la même approche de ces lésions bénignes sans risque, utilisent la même sémantique et n'induisent pas, par le libellé des comptes rendus (radiologiques ou histologiques) ou par le dialogue qu'ils ont avec la patiente, la notion erronée d'un sur risque.

7.2 SITUATIONS CLINIQUES AVEC RISQUE CARCINOLOGIQUE

Lorsqu'il existe une lésion comportant un risque de cancérisation, une information doit être donnée aux patientes. Face à la confirmation de ce risque, qu'il soit histologique ou génétique, les patientes attendent alors de leurs médecins diverses mesures leur permettant la maîtrise de ce risque. Un diagnostic de risque histologique sous-tend donc des mesures préventives qui pourraient contrecarrer un tel risque. Diverses mesures peuvent être proposées aux patientes porteuses d'une lésion mammaire à risque. L'hormonothérapie a été évaluée dans ces situations, mais la balance bénéfices/risques n'encourage pas à la prescription [48]. Lorsque la lésion est localisée, la chirurgie d'exérèse est la méthode thérapeutique la plus adaptée. En revanche, lorsque les lésions sont étendues, voire bilatérales, la prise en charge est beaucoup plus difficile allant d'une simple surveillance à une chirurgie prophylactique parfois bilatérale. Celle-ci consiste à réaliser une mastectomie, c'est-à-dire à retirer l'organe susceptible d'être atteint un jour par le cancer (mais peut-être ne le sera-t-il jamais). Les psychologues se demandent d'ailleurs si l'angoisse disparaît avec l'organe. Il semble, selon eux, illusoire et réducteur de penser que la patiente n'aura plus raison d'avoir peur si l'organe menacé (menaçant ?) est ôté [49]. Ce que les

patientes aimeraient effacer n'est pas seulement la maladie, mais l'idée même de la maladie. Or même après une mastectomie avec préservation de l'étui cutané et reconstruction mammaire, les patientes continuent à être suivies, car des récurrences de la lésion initiale ou une bilatéralisation de la maladie peuvent être observées dans certains cas. La notion de risque ne s'efface donc jamais, même après une chirurgie radicale. Par ailleurs, les patientes s'interrogent sur leur nouveau statut de femmes à risque. En effet, bien qu'en bonne santé, elles ne se sentent plus tout à fait les mêmes sans être pour autant malades. Le diagnostic de risque est vécu comme quelque chose qui n'est pas encore là, ne viendra jamais peut-être, ce qui pose la question de la décision en contexte d'incertitude. Celle-ci doit toujours être pluridisciplinaire impliquant le radiologue, le pathologiste, le chirurgien ainsi que la patiente correctement informée et le psychologue.

8 CONCLUSION

Les lésions frontalières qui s'intègrent à la mastopathie fibrokystique répondent à deux principales entités, les hyperplasies lobulaires et canalaire atypiques. Elles représentent dans le continuum lésionnel, l'étape intermédiaire entre le carcinome *in situ* et les lésions strictement bénignes. Leur identification requiert une technique histologique parfaite et l'application la plus stricte des critères diagnostiques. Leur découverte engendre de multiples conséquences, exérèse chirurgicale discutée pour les microbiopsies, exclusion du dépistage organisé, modification des prescriptions hormonales... Une meilleure caractérisation de leur niveau de risque, notamment pour les lésions cylindriques, et l'identification des lésions à risque spécifiques d'un type histologique ou biologique de cancer constituent des thèmes importants de recherche. Ceci devrait permettre d'adapter plus précisément la prise en charge de ces lésions dont l'incidence est en augmentation continue.

RÉFÉRENCES

- [1] Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL, McCluggage WG, Haller U, Kubik-Huh RA. Tumours of the uterine corpus: mesenchymal tumours and related lesions. *In*: Tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA et al. Eds. Lyon: IARC press, 2003.
- [2] Mulayim N, Gucer F. Borderline smooth muscle tumors of the uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:171-81.
- [3] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- [4] Brettes JP, Mathelin C, Gairard B, Dale G, Bellocq J. Pathologie bénigne du sein. Variation du sein normal. *Encycl Med Chir Gynecol* 1998;840-A-10. 4 p.
- [5] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-37.
- [6] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265(5181):2088-90.
- [7] Chen X, Weaver J, Bove BA, Vanderveer LA, Weil SC, Miron A, et al. Allelic imbalance in BRCA1 and BRCA2 gene expression is associated with an increased breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2008;17(9):1336-48.
- [8] Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(3):255-67.
- [9] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447(7148):1087-93.
- [10] Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analysis of 26,000 patients cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26(4):542-8.
- [11] Hill C, Doyon F. Frequency of cancer in France: 2004 update. *Bull Cancer* 2004;91(1):9-14.
- [12] Philip T, Kasparian C, Fagnani F, Moatti JP, Meunier A. Breast cancer screening in France. *Bull Acad Natl Med* 2005;189(2):321-36. Discussion 336-9.
- [13] Martin KE, Helvie MA, Zhou C, Roubidoux MA, Bailey JE, Paramagul C, et al. Mammographic density measured with quantitative computer-aided method: comparison with radiologists' estimates and BI-RADS categories. *Radiology* 2006;240(3):656-65.
- [14] Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, Weiss J, Goodrich M, Hatch EE, et al. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17(10):1281-90.
- [15] Lopez-Medina A, Cintora E, Mugica B, Opere E, Vela AC, Ibanez T. Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. *Eur Radiol* 2006;16(8):1803-10.
- [16] Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(10):1065-8.

- [17] Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(6):430–6.
- [18] Diaz NM, McDivitt RW, Wick MR. Microglandular adenosis of the breast. An immunohistochemical comparison with tubular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(6):578–82.
- [19] Tavassoli FA, Bratthauer GL. Immunohistochemical profile and differential diagnosis of microglandular adenosis. *Mod Pathol* 1993;6(3): 318–22.
- [20] Acs G, Simpson JF, Bleiweiss IJ, Hugh J, Reynolds C, Olson S, et al. Microglandular adenosis with transition into adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2003;27(8):1052–60.
- [21] James BA, Cranor ML, Rosen PP. Carcinoma of the breast arising in microglandular adenosis. *Am J Clin Pathol* 1993;100(5):507–13.
- [22] Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F. Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. *Breast Cancer Res Treat* 1984;4(2):117–28.
- [23] Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78(2):258–66.
- [24] Taffurelli M, Santini D, Martinelli G, Mazzoleni G, Rossati U, Giosa F, et al. Juvenile papillomatosis of the breast. A multidisciplinary study. *Pathol Annu* 1991;26(Pt 1):25–35.
- [25] Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125(5):769–79.
- [26] Moriya T, Kasajima A, Ishida K, Kariya Y, Akahira J, Endoh M, et al. New trends of immunohistochemistry for making differential diagnosis of breast lesions. *Med Mol Morphol* 2006;39(1):8–13.
- [27] Rabban JT, Koerner FC, Lerwill MF. Solid papillary ductal carcinoma in situ versus usual ductal hyperplasia in the breast: a potentially difficult distinction resolved by cytokeratin 5/6. *Hum Pathol* 2006;37(7):787–93.
- [28] de Mascarel I, MacGrogan G. Prise en charge des atypies épithéliales du sein. *Ann Pathol* 2007;27:182–94.
- [29] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term followup for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65(3):518–29.
- [30] de Mascarel I, Macgrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Vincent-Salomon A, Soubeyran I, Picot V, et al. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch* 2007.
- [31] Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26(9): 1095–110.
- [32] Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11(2):140–54.
- [33] Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(3): 116–7.
- [34] Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005;205(2):248–54.
- [35] Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2006;15(1):3–8.
- [36] Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440(2):134–8.
- [37] Acs G, Lawton TJ, Rebbeck TR, LiVolsi VA, Zhang PJ. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. *Am J Clin Pathol* 2001;115(1): 85–98.
- [38] Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(3): 259–68. 798 S. Croce et al. /*Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 788–799
- [39] Meloni GB, Becchere MP, Soro D, Profili S, Conti M, Canalis GC. Lobular carcinoma in situ: the mammographic aspects and the therapeutic problems. *Radiol Med (Torino)* 1996;91(4):360–3.
- [40] Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004;100(2):238–44.
- [41] Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer Jr WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361(9352): 125–9.
- [42] Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007;109(2):180–7.
- [43] Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1521–7.

- [44] Diebold T, Hahn T, Solbach C, Rody A, Balzer JO, Hansmann ML, et al. Evaluation of the stereotactic 8G vacuum-assisted breast biopsy in the histologic evaluation of suspicious mammography findings (BI-RADS IV). *Invest Radiol* 2005;40(7):465–71.
- [45] Plantade R, Hammou JC, Fighiera M, Aubanel D, Scotto A, Gueret S. Underestimation of breast carcinoma with 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *J Radiol* 2004;85(4 Pt 1): 391–401.
- [46] Deschildre L, Hurtevent-Labrot G, Savage J, Bercez H, Taieb S, Ceugnart L. Tumeurs bénignes et mastopathies complexes. Aspects radiologiques. In: *Cancers du sein localisés. Les nouvelles pratiques*. Sous la direction de Bonneterre J, Belkacémi Y. Courbevoie (France): éditions DaTeBe; 2006, p. 346–54. 2006.
- [47] S. Croce , M.-F. Bretz-Grenier, C. Mathelin , Les principales lésions mammaires épithéliales bénignes et à risque. Prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 788–799
- [48] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371–88.
- [49] Masson A. Le risque génétique comme nouveau paradigme de la pensée médicale : enjeux épistémologiques et éthiques de l'oncogénétique. *Rev Fr Psychooncol* 2006;1:19–26.