

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat
Par

POISSON Elodie
Née le 28/10/1982 à Antony (92)

Présentée et soutenue publiquement le 29 Avril 2013

**FAUT- IL OPERER TOUTES LES LESIONS DE METAPLASIE CYLINDRIQUE AVEC ATYPIES
DIAGNOSTIQUEES SUR MACROBIOPSIE MAMMAIRE ?**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles BODY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Henri MARRET
Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
Madame le Docteur Lobna OULDAMER

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS –
J.BARSOTTI-A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F.
LAMISSE – J. LANSAC- J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET
- Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN- J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J.
MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD- Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU -
A.SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE J. THOUVENOT - B.
TOUMIEUX - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence		
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion

	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la
		Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la
Reproduction		
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique :
	addictologie	
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de
	Communication	
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de
	Communication	
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la
	reproduction	
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		

MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes 930	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM. 930	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes 930	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUN Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

FAUT-IL OPERER TOUTES LES LESIONS DE METAPLASIE CYLINDRIQUE AVEC ATYPIES DIAGNOSTIQUEES SUR MACROBIOPSIE MAMMAIRE ?

Résumé

Objectifs : Déterminer le taux de sous estimation de cancer du sein des lésions de métaplasie cylindrique avec atypies (MCA) diagnostiquées lors de macrobiopsie assistée par le vide. Rechercher l'existence de facteurs prédictifs de cette sous estimation.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 2414 macrobiopsies pour microcalcifications menée au CHR d'Orléans et au CHU de Tours entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2011. Les patientes dont les lésions de MCA sont associées à des lésions carcinologiques sont exclues de l'étude. Des critères cliniques, radiologiques et histologiques ont été étudiés afin de déterminer une corrélation entre ces facteurs et le risque de sous estimation.

Résultats : 91 cas de lésions de MCA ont été dénombrés, associées ou non à d'autres lésions frontières (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie intralobulaire et cicatrice radiaire). On retrouve 70 cas de MCA isolées (77%), 12 cas de MCA associées avec de l'HCA (13%), 3 cas de MCA associées avec de la LIN (3,3%), 3 cas de MCA associées avec de l'HCA et de la LIN (3,3%) et 3 cas de MCA associées avec une CR (3,3%). 29 patientes ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale des microcalcifications résiduelles, 62 ont eu une surveillance mammographique rapprochée. Le taux de sous estimation est de 7,7% (5 cas de carcinomes diagnostiqués après exérèse chirurgicale et 2 cas de carcinomes diagnostiqués lors de la surveillance mammographique). Trois facteurs prédictifs de sous estimation ont été retrouvés : l'âge ≥ 57 ans, la taille de la lésion > 10 mm et l'extension de la MCA sur 4 foyers ou plus.

Conclusion : Les lésions de MCA infracentimétriques s'étendant sur moins de 4 foyers après macrobiopsie, chez des patientes âgées de moins de 57 ans semblent pouvoir bénéficier d'une simple surveillance mammographique rapprochée. Cependant, il paraît indispensable de procéder à une exérèse chirurgicale de lésion de MCA en dehors de ce contexte.

Mots clés : Métaplasie cylindrique avec atypies, sous estimation, facteurs prédictifs, macrobiopsie.

ALL FLAT EPITHELIAL ATYPIA DIAGNOSED WITH VACUUM ASSISTED BIOPSY SHOULD BE EXCISED?

Summary

Purpose: The aim of our study was to determine carcinoma underestimation rate associated with flat epithelial atypia (FEA) diagnosed with vacuum assisted biopsy (VAB) and to search for factors of underestimation.

Materials and methods: Retrospective study of 2414 VAB performed between 1er january 2005 and 31 december 2011 in two hospitals regional hospital of Orléans and teaching hospital of Tours. Cases showing the presence of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma associated with FEA were excluded from the study. Clinical, radiological, as well as histological criteria have been studied in order to determine the correlation between these factors and the risk of underestimation.

Results: 91 cases of flat epithelial atypia (FEA) were diagnosed, associated for 13% with atypical ductal hyperplasia (ADH), 3,3 % with lobular neoplasia (LN) and 3,3 % with radial scar (RS). A surgical excision was performed on 29 patients and close mammographic follow-up on 62 patients. The total underestimation rate was 7, 7% (5 carcinoma diagnosed after surgical excision, 2 carcinoma diagnosed after follow-up). Three factors were significantly associated with underestimation: age ≥ 57 , size of lesion $> 10\text{mm}$ and extent of lesion ≥ 4 foci.

Conclusion: FEA lesion associated with radiological microcalcifications less than 10 mm, extended to less than 4 foci among women aged less than 57 may obviate systematic surgery and a close mammographic follow-up should be sufficient. In any other case, we recommend systematic surgical excision.

Key words: flat epithelial atypia, underestimation, predictive factors of underestimation, needle core breast biopsy.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Gilles Body.

Ce fut pour moi un privilège et un honneur de travailler avec vous tout au long de ces années. Merci pour votre pédagogie, votre gentillesse et votre sagesse. Ce jour, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante. Recevez l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Henri Marret.

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre savoir. Je garderai un très bon souvenir de nos blocs opératoires où, tout en nous enseignant vous avez su nous mettre à l'aise par de multiples anecdotes. Veuillez trouver par ces quelques mots le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent Brunereau.

Je suis très honorée de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Recevez l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A madame le Docteur Lobna Ouldamer.

Tu es un des premiers chefs de clinique que j'ai connu, je garderai de toi un très bon souvenir. Merci pour ta disponibilité à toute épreuve, tes critiques constructives, ton dynamisme, ton dévouement au travail, ta réassurance quand j'en avais besoin. Merci de m'avoir aidée à réaliser ce travail, et reçois l'expression de ma profonde admiration.

Je voudrais remercier l'ensemble des médecins des services de gynécologie obstétrique et médecine de la Reproduction de Chartres, d'Orléans et de Tours pour leur enseignement, leurs précieux conseils, leur gentillesse et leur présence tout au long de mon internat et de la confiance qu'ils ont su m'accorder.

Je tenais également à remercier les Dr Michenet et Dr Arbion, anatomopathologistes, pour leur disponibilité et leur aide précieuse.

Merci également à l'ensemble des secrétaires, infirmières, sage femmes et toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler au cours de ces années, pour leur accueil chaleureux et leur grande gentillesse.

Merci à mes collègues du cecos, le bureau des blondes, pour leur bonne humeur, et leur soutien informatique.

Je remercie « l'équipe de Chartres », elles se reconnaîtront, pour leur soutien, leur présence dans les bons comme dans les mauvais moments, pour les pic nique- barquettes improvisés dans notre petite cuisine d'internat, et les très nombreuses anecdotes que l'on partage depuis

un peu plus de cinq ans maintenant. J'espère encore en partager pendant de nombreuses années, malgré la distance.

Je tiens également à remercier ma famille, mes parents, mes sœurs notamment pour leur soutien inconditionnel, leurs encouragements tout au long de ces années, pour toujours avoir cru en moi.

Enfin, je remercie mes deux hommes, Roger et Joachim, pour leur présence, leur soutien, le bonheur qu'ils m'apportent chaque matin en arrivant dans la cuisine, à peine réveillés avec un grand sourire, lorsque je suis en train de petit déjeuner. Merci pour tout.

A mes grands parents,

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	16
2. MATERIELS ET METHODES	17
2.1 Population étudiée	17
2.2 Macrobiopsies	17
2.2.1 Indication et classification radiologique des lésions	17
2.2.2 Procédure	18
2.2.3 Consultation post macrobiopsie	20
2.3 Gestion des résultats	20
2.3.1 Analyse histologique	20
2.3.2 Réunion de comité pluridisciplinaire de sénologie	23
2.4 Données colligées	23
2.5 Analyse statistique	25
3. RESULTATS	26
3.1 Population	26
3.2 Macrobiopsies	28
3.3 Sous estimation de lésions carcinologiques	29
3.3.1 Taux de sous estimation	29
3.3.2 Facteurs prédictifs de sous estimation	30
3.3.2.1 Métaplasie cylindrique atypique isolée	30
3.3.2.2 Métaplasie cylindrique atypique associée à de l'hyperplasie canalaire atypique	31
3.4 Délai de prise en charge	31
3.5 Recul	32
4. DISCUSSION	33
5. CONCLUSION	42
6. BIBLIOGRAPHIE	43

TABLEAUX

TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population	27
TABLEAU 2 : Caractéristiques mammographiques et macrobiopsiques des lésions	28
TABLEAU 3 : Taux de sous estimation de cancer en fonction des lésions retrouvées.....	29
TABLEAU 4 : Facteurs prédictifs de sous estimation en cas de métaplasie cylindrique atypique isolée	30
TABLEAU 5 : Délai de prise en charge en fonction des lésions	31
TABLEAU 6 : Recul moyen en fonction des lésions	32
TABLEAU 7 : Macrobiopsies secondaires	32
TABLEAU 8 : Taux de sous estimation des lésions de métaplasie cylindriques atypiques diagnostiquées par macrobiopsies dans la littérature	36

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR: American College of Radiology

ADH: Atypical ductal hyperplasia

CAPSS: Columnar alteration with proeminent apical snouts and secretions

CCI: Carcinome canalaire infiltrant

CCIS: Carcinome canalaire in situ

CHR : Centre hospitalier régional

CHU : Centre hospitalier universitaire

DIN : Ductal intraepithelial neoplasia

FEA : Flat epithelial atypia

HCA : Hyperplasie canalaire atypique

IMC : Index de masse corporelle

LIN : Lobular intraepithelial neoplasia

LN : Lobular neoplasia

MCA : Métaplasie cylindrique avec atypies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

RS : Radial scar

THS : Traitement hormonal substitutif

VAB : Vacuum-assisted biopsy

Introduction

Depuis l'avènement du dépistage organisé du cancer du sein par mammographie, on note une augmentation de la détection de lésions infracliniques, classées B3 ie de potentiel malin indéterminé (notamment des microcalcifications) (3,1 % en 2000 vs 4,5 % en 2008) [1, 2].

Le recours à la macrobiopsie à visée diagnostique devant ce type d'image radiologique a vu l'émergence des hyperplasies atypiques du sein autrement appelées lésions à risque de cancer. Parmi elles, la lésion de métaplasie cylindrique avec atypies (MCA) d'individualisation récente, a eu une multitude de dénominations (clinging carcinoma, ductal intraepithelial neoplasia of the flat monomorphic type, columnar cell change with atypia, flat epithelial with atypia, columnar alteration with prominent apical snouts and secretions (CAPSS) with atypia). Ce n'est qu'en 2003 que le terme de MCA ou DIN1a (ductal intraepithelial neoplasia grade 1a) a été adopté par l'OMS. Les lésions sont caractérisées par le remplacement de cellules luminales normales par une à cinq couches de cellules cylindriques [3]. Cet aspect s'observe aussi bien dans les lésions bénignes, que atypiques et malignes. Elles sont dites atypiques lorsqu'elles sont le siège d'atypies cytologiques et architecturales.

Des études ont montré que les lésions de métaplasie cylindrique, hyperplasiques ou non, avec ou sans atypies étaient observées avec une fréquence accrue à proximité immédiate des lésions de carcinome in situ surtout de bas grade, mais également en association avec des lésions de carcinome infiltrant de type tubuleux [4,5]. Mais la signification des MCA est encore floue et sa prise en charge reste non consensuelle. De nombreuses incertitudes pèsent encore sur leur diagnostic liées à la qualité de la biopsie, ainsi que sur la nature même de cette lésion considérée par certains comme un marqueur de risque [6] et par d'autres comme un précurseur de cancer du sein. [4]. A l'heure où le souci de l'esthétique occupe une place de plus en plus importante, toute chirurgie mammaire est perçue comme mutilante et profondément anxiogène, a fortiori pour des lésions asymptomatiques. Il paraît alors important de limiter mais aussi de planifier au maximum le recours à la chirurgie, sans pour autant négliger le diagnostic d'une lésion potentiellement maligne.

Le but de cette étude est de déterminer la fréquence de diagnostic des MCA par macrobiopsie stéréotaxique, d'évaluer le taux de sous estimation de lésions malignes et enfin de rechercher des facteurs (clinique, radiologique ou histologique) prédictifs de sous estimation.

1. Matériel et méthodes

2.1 Population

Notre étude a été réalisée au centre hospitalier universitaire de Tours et au centre hospitalier régional d'Orléans dans les services de gynécologie, radiologie et anatomopathologie du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2011. Nous avons revu l'ensemble des dossiers de patientes ayant eu recours à une macrobiopsie stéréotaxique dans le cadre d'un bilan de microcalcifications. Seules les patientes présentant des lésions de métaplasie cylindrique avec atypies isolées ou associées à d'autres lésions bénignes atypiques ont été incluses. Les patientes présentant des lésions carcinologiques associées directement sur les pièces de macrobiopsies ont été exclues.

2.2 Macrobiopsies

2.2.1 Indications et classification radiologique des lésions

La macrobiopsie est une biopsie de gros diamètre permettant le prélèvement d'une image mammographique non perceptible à la palpation, elle permet ainsi de réaliser un diagnostic histologique sur des microcalcifications. Elle représente une alternative possible à la biopsie chirurgicale.

Chaque foyer de microcalcifications détecté sur une mammographie est classé selon la classification Bi-rads de l'American College of Radiology (ACR), permettant ainsi de standardiser une conduite à tenir et notamment de poser l'indication d'un prélèvement biopsique [7].

Les foyers de microcalcifications classés ACR 4 ou 5 sont biopsiés systématiquement, tandis que les lésions classées ACR 3 sont prélevées en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, avant l'introduction d'un traitement hormonal substitutif (THS) ou pour des problèmes de compliance ou d'anxiété majeure.

L'ensemble des dossiers de patientes présentant des microcalcifications classées ACR 4 et 5 voire 3 est présenté une première fois en RCP de sénologie (chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes) ce qui permet de valider l'indication.

2.2.2 Procédure

La macrobiopsie assistée par le vide s'effectue en ambulatoire, il n'est pas nécessaire d'être à jeûn. Les patientes sont positionnées en décubitus ventral sur une table dédiée stéréotaxique (Fisher breast care* à Tours, Mammotest plus/S* à Orléans) qui présente un orifice laissant passer le sein à biopsier. Sous cette table, se situe un appareil de mammographie couplé à un ordinateur qui va guider le prélèvement. La biopsie se fait, sous anesthésie locale, au moyen d'une aiguille (8,10 ou 11 gauges) reliée à un système d'aspiration (Vacora Bard* à Tours, Mammotome* à Orléans). En moyenne, une dizaine de prélèvements sont effectués. La plupart du temps, un clip est laissé en place (indication du n° de lot dans le compte-rendu). Une compression locale durant 24h est effectuée en fin de procédure. Des radiographies des prélèvements ainsi que de la cavité sont faites afin de séparer les prélèvements contenant des microcalcifications de ceux qui n'en ont pas, de vérifier si l'exérèse du foyer est complète ou non et de visualiser la présence et la position du clip par rapport au site de macrobiopsie.



Figure 1. Appareil de macrobiopsie couplée à un ordinateur

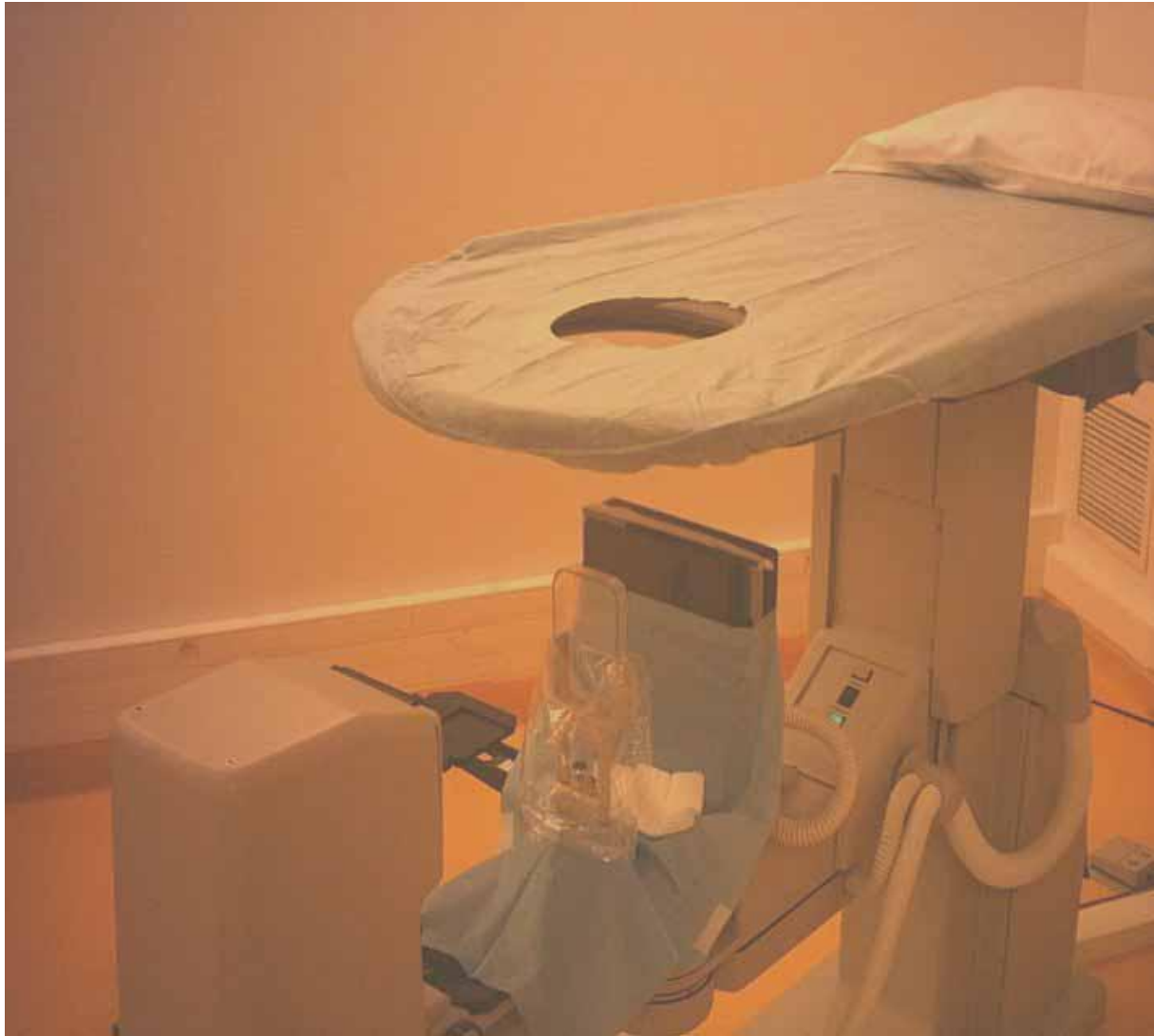


Figure 2. Table stéréotaxique



Figure 3. Aiguille de macrobiopsie reliée à un système d'aspiration



Figure 4. Exemple de macrobiopsie stéréotaxique

2.2.3 Consultation post-macrobiopsie

Une consultation post macrobiopsie est effectuée par le radiologue 10 jours après la procédure. Y sont effectués un examen clinique ainsi que des clichés mammographiques de contrôle.

Cette consultation a plusieurs objectifs : rechercher des complications (hématome, infection), juger la qualité d'exérèse (évaluation de la quantité de microcalcifications restantes), vérifier la position du clip (recherche d'une migration) et enfin d'annoncer les résultats d'anatomopathologie si ceux-ci sont connus.

2.3 Gestion des résultats

2.3.1 Analyse histologique

L'analyse histologique a été effectuée par deux anatomopathologistes (un dans chaque centre) ayant une activité sénologique prédominante. Seules les patientes présentant des lésions de métaplasie cylindrique avec atypies isolées ou bien associées à d'autres lésions comme les hyperplasies canalaire atypiques (HCA), les néoplasies intralobulaires (LIN) ou

les cicatrices radiaires (CR), ont été incluses dans l'étude. La MCA est caractérisée par le remplacement des cellules luminales normales par une à cinq couches de cellules cylindriques (cellules dont le pôle apical est proéminent et qui présente des sécrétions intra luminales) présentant des atypies légères de l'unité terminale ductulobulaire (rapport nucléocytoplasmique plus élevé, perte de la polarité, variabilité de la hauteur des cellules...). On en distingue deux formes : la forme simple, dans laquelle les acini sont tapissés par une à deux couches cellulaires et la forme hyperplasique dans laquelle les acini sont tapissés par plus de deux couches de cellules épithéliales modifiées [3,8]

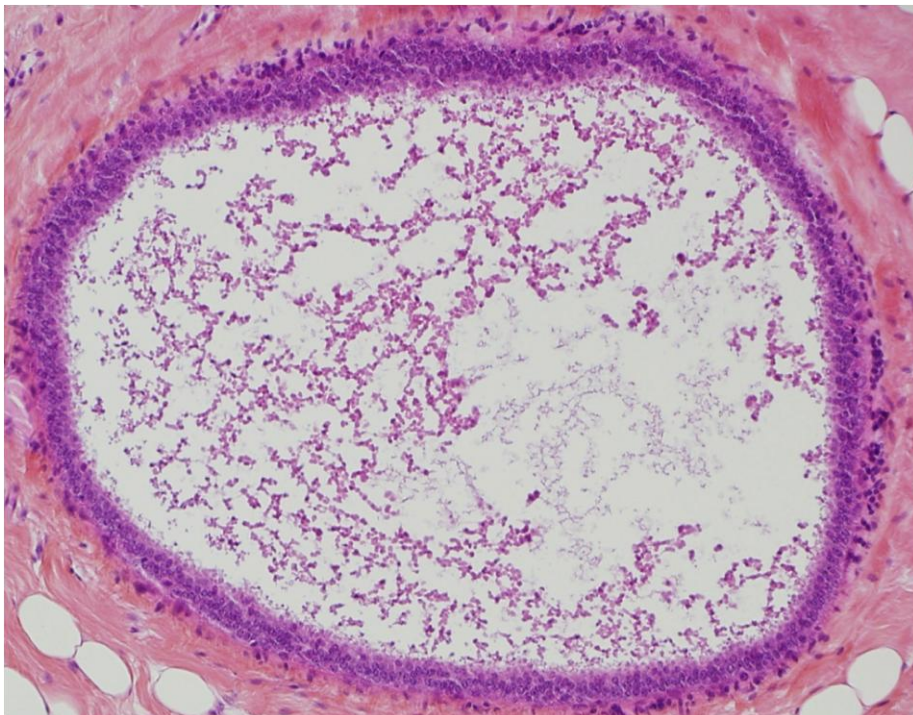


Figure 5. Métaplasie cylindrique avec atypies. : On visualise plusieurs couches de cellules cylindriques ainsi que des calcifications intraluminales.



Figure 6. Métaplasie cylindrique avec atypies : le pôle apical est proéminent, on visualise des sécrétions intraluminales

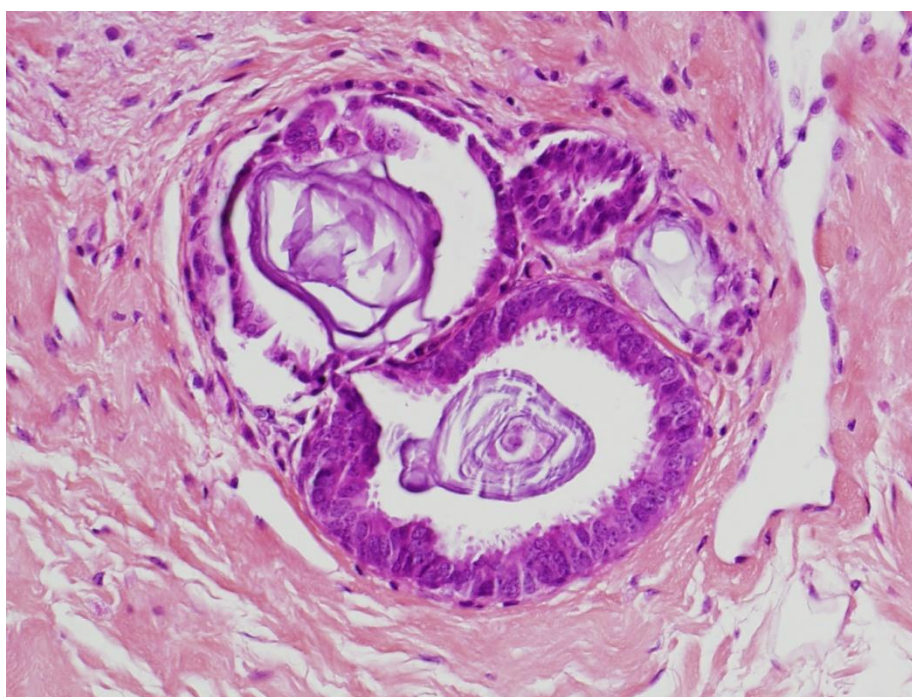


Figure 7. Métaplasie cylindrique avec atypies : on visualise des cellules cylindriques de hauteurs différentes, une modification du rapport nucléocytoplasmique, et des calcifications intraluminales.

La lésion d'HCA est une prolifération cellulaire monomorphe intracanaulaire comportant des caractéristiques cytologiques et architecturales des carcinomes canauxaires in situ (rapport

nucléocytoplasmique stable et/ou un noyau rond et/ou une architecture cellulaire régulière sans organisation particulière). Elle doit mesurée moins de 3mm et atteindre au moins deux canaux galactophoriques.[9]

2.3.1 Réunion de comité pluridisciplinaire de sénologie

Les dossiers complets sont ensuite revus en RCP de sénologie (chirurgiens, radiologues et anatomopathologistes) pour validation de la conduite à tenir et vérification de la concordance radio/histologique.

La conduite à tenir devant un diagnostic de métaplasie cylindrique avec atypies isolée ou associée à une autre lésion atypique est donc décidée au cas par cas selon les critères cliniques, radiologiques et anatomopathologiques ; il peut s'agir d'une exérèse chirurgicale ou bien d'une surveillance mammographique rapprochée.

Si une surveillance simple est décidée, la patiente aura une mammographie de contrôle à 6 mois puis annuelle par la suite en cas de stabilité des microcalcifications.

2.4 Données colligées

Nous avons procédé au recueil des données à partir du dossier médical des patientes et notamment des comptes-rendus anatomo-pathologiques. Dans certains cas, nous avons dû compléter les informations auprès des médecins généralistes ou gynécologues référents.

Les données colligées sont les suivantes :

- **Données cliniques**

1. Age de la patiente au moment du diagnostic.
2. Antécédents personnels (parité, indice de masse corporelle (IMC), co-morbidités, antécédents de cancer du sein et autres cancers).
3. Antécédents familiaux de cancer.
4. Statut ménopausique, prise de THS.
5. Circonstances de découverte.

- **Données radiologiques**

1. Date de la mammographie.
2. Nombre de foyers de microcalcifications, leur(s) taille(s), leur(s) localisation(s) (coté, quadrant du sein).
3. Classification ACR de la ou des lésions.

- **Données sur la macrobiopsie**

1. Date de la macrobiopsie.
2. Délai entre le diagnostic et la macrobiopsie.
3. Opérateur de la macrobiopsie.
4. Nombre de fragments prélevés, nombre de fragments avec présence de microcalcifications, rapport des prélèvements avec des MCA/ nombre de fragments prélevés, rapport des prélèvements avec microcalcifications contenant des MCA/nombre de prélèvements avec microcalcifications.
5. Nombre de foyers de MCA, et/ou d'HCA par patiente.
6. Exérèse complète ou incomplète des microcalcifications.
7. Incidents ou complications.

- **Résultats histologiques de la macrobiopsie**

1. Anatomopathologie de la ou des lésions.

- **Prise en charge décidée**

1. Surveillance.
2. Exérèse chirurgicale.

- **Exérèse chirurgicale**

1. Date de la chirurgie.
2. Délai entre le diagnostic et l'exérèse.
3. Délai entre la macrobiopsie et l'exérèse.
4. Type de chirurgie, geste axillaire.

- **Histologie définitive**

1. Taille en millimètres.
2. Anatomopathologie des lésions opérées.

- **Dernières nouvelles**

1. Date des dernières nouvelles.
2. Evènements aux dernières données (consultation, mammographie, chirurgie, nouvelles biopsies et survenue de cancer mammaire).

2.5 Analyse statistique

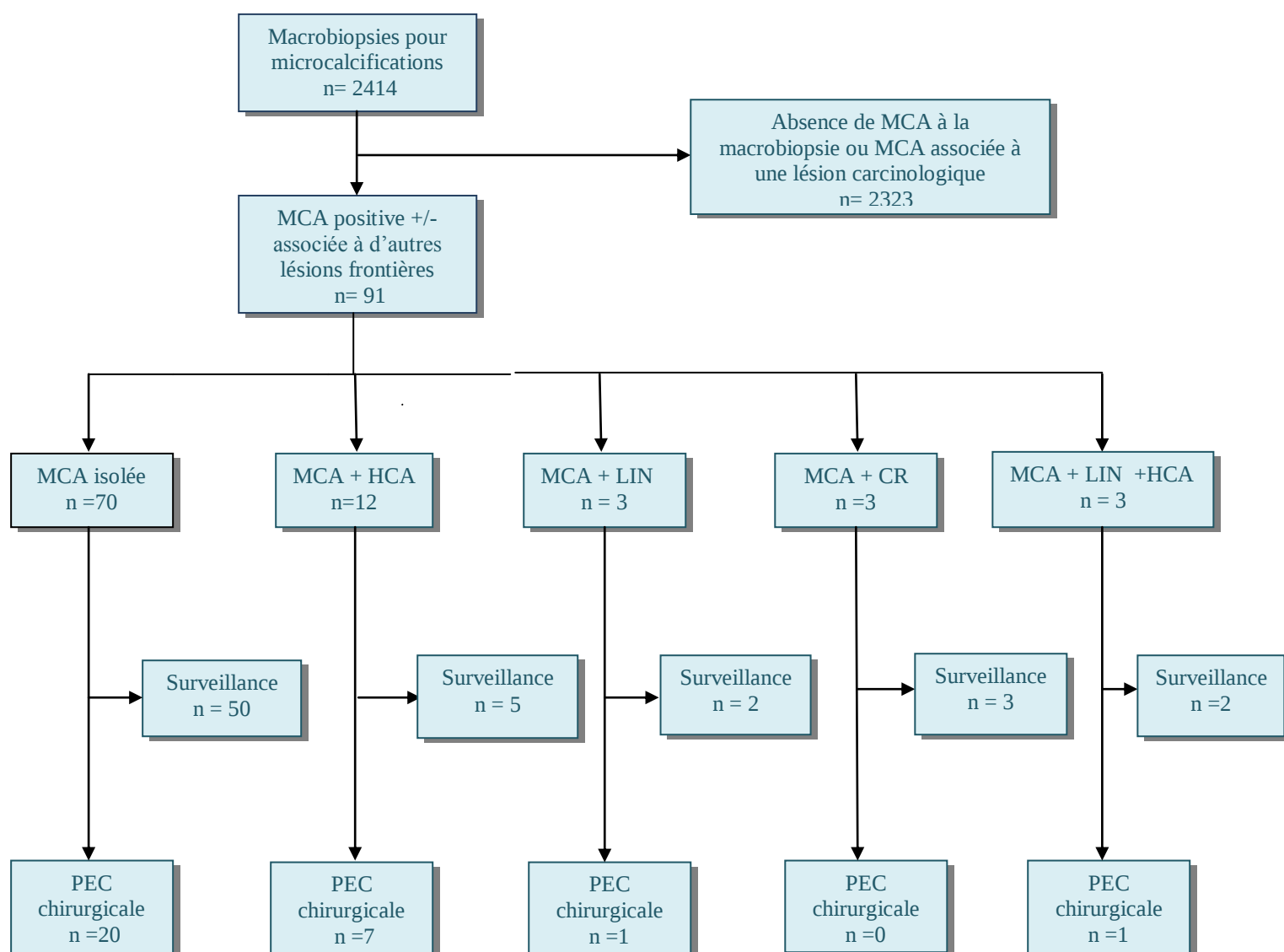
Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R 2.13.1 (package Hmisc, Design and Survival libraries). Les caractéristiques démographiques et cliniques de base sont résumées par des variables continues et des variables catégorielles. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de χ^2 ou le test de Fisher. Les différences entre les variables continues ont été analysées avec le test de Student. La comparaison des données clinique, radiologique et anatomo-pathologique selon la survenue ou non de cancer a été réalisée par une régression logistique. Les Odds Ratios (OR) sont rapportés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC 95%]. Des analyses multivariées ont été réalisées en utilisant un modèle de régression logistique. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

3. Résultats

3.1. Population

Sur la période de l'étude, 2414 macrobiopsies ont été réalisées sur l'ensemble des deux centres. La présence de métaplasie cylindrique avec atypies (MCA) a été retrouvée chez 91 patientes : 70 cas de MCA isolée, 12 cas de MCA associée à une hyperplasie canalaire atypique (HCA), 3 cas de MCA associées avec une néoplasie intralobulaire (LIN), 3 cas avec des lésions de cicatrice radiaire et 3 cas de MCA associée avec de l'HCA et de la LIN. (figure 8)

Figure 8 Diagramme de flux



Les caractéristiques des patientes sont regroupées dans le tableau 1 en fonction du type de lésion.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Population générale (n=91)	MCA seule (n=70)	MCA+ HCA (n=12)
Age	53.77±8.84 [32–78]	53.31±8.55 [32-74]	56.7 ±10.4 [47-78]
IMC (Kg/m²)	24.55±4.86[19–40]	24.1±4.38 [19-36]	25.8 ±6.15[20-40]
Parité	1.75±1.08 [0–7]	1.83 ±1.15 [0-7]	1.5±0.83 [0-3]
Statut ménopausique	56 (61.5%)	44 (63%)	5 (42%)
Traitement hormonal substitutif	18 (32%)	15 (34%)	1 (20%)
Antécédent personnel de cancer du sein	10 (11%)	7 (10%)	2 (17%)
Antécédent familial de cancer du sein	29 (32%)	19 (27%)	7 (58%)

Le profil type de la population est une patiente multipare âgée en moyenne de 54 ans, ménopausée et de poids normal. Seul un tiers d’entre elles prennent un traitement hormonal substitutif. La majorité ne présente pas d’antécédent personnel (89%) ni d’antécédent familial de cancer du sein (68%).

On retrouve trois cas d’association de MCA et LIN (trois patientes du CHU de Tours). Elles étaient âgées respectivement de 54, 78 et 78 ans ; elles sont toutes trois ménopausées et seule l’une d’elles prenait un traitement hormonal substitutif. Elles avaient respectivement un IMC de 24,25 et 26 kg/m². Aucun antécédent personnel ou familial de cancer du sein n’est retrouvé.

Trois cas d’association de MCA avec une CR ont été relevés (deux cas au CHR d’Orléans et un cas au CHU de Tours). Elles étaient respectivement âgées de 47, 56 et 56 ans. Elles avaient respectivement un IMC de 21, 26 et 37 Kg/m². Deux sont primipares et ménopausées. Une seule prend un traitement hormonal substitutif. Il n’a pas été retrouvé d’antécédent personnel de cancer du sein mais il existe pour deux d’entre elles un antécédent familial.

3.2 Macrobiopsies

Pour l'ensemble des patientes, les lésions macrobiopsiées étaient des microcalcifications. Trois tailles d'aiguilles ont été utilisées : 8,10 et 11 gauges (n=11, n=31 et n=49 respectivement). Dans la majorité des cas, la macrobiopsie a été effectuée avec une aiguille 11 gauges (54%).

Tableau 2. Caractéristiques mammographiques et macrobiopsiques de lésions

	Population générale (n=91)	MCA seule (n=70)	MCA+HCA (n=12)
Taille foyer radiologique (mm)	11.75 ± 11.89 [1-80]	11.92 ± 12.37 [1-80]	9.12 ± 5 [3-20]
Score ACR à la mammographie			
3	18 (19.78%)	15 (21.42%)	1 (8.33%)
4	66 (72.52%)	52 (74.28%)	7 (58.33%)
5	7 (7.7%)	3 (4.3%)	4 (33.34%)
Type de lésion mammographique			
Microcalcifications	91 (100%)	70 (100%)	12 (100%)
Masse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nombre moyen de prélèvements	12 (4-27)	11 (4-27)	13 (7-18)
Nombre moyen de prélèvements avec microcalcifications	5 (0-16)	5 (0-16)	6 (3-12)
Exérèse complète des microcalcifications	33 (36.26%)	25 (35.7%)	5 (41.66%)
Extension de la MCA			
1 foyer	46 (50.54%)	35 (50%)	8 (66.67%)
2 foyers	22 (24.17%)	17 (24.3%)	1 (8.33%)
3 foyers	15 (16.48%)	12 (17.14%)	1 (8.33%)
4 foyers	6 (6.6%)	5 (7.14%)	1 (8.33%)
5 foyers	2 (2.2%)	1 (1.42%)	1 (8.33%)
Extension des HCA			
1 foyer	8 (53.33%)	0	8 (66.67%)
2 foyers	7 (46.67%)	0	4 (33.33%)

Dans la majorité des cas, les lésions de métaplasie cylindrique avec atypies sont diagnostiquées suite à la découverte de microcalcifications classées ACR 4 (72%) dont les foyers mesurent en moyenne 12 mm de diamètre. Le nombre moyen de carottes biopsiées est de 12 dont près de la moitié présentent des microcalcifications. L'exérèse de la lésion est

complète dans un peu plus d'un tiers des cas. Dans environ 50% des cas, la MCA s'étend sur un seul foyer.

Dans le cas des lésions de MCA associée à une cicatrice radiaire, les foyers retrouvés (de 1 à 3 foyers de MCA par patiente) mesuraient en moyenne 18 mm, ils étaient classés ACR 4 dans deux cas et ACR 3 pour le 3ème. Le nombre de prélèvements moyen était de 12 avec une aiguille de 11 gauges dans les deux premiers cas, et une aiguille de 10 gauges dans le troisième cas. L'exérèse fut complète pour les trois patientes.

Les lésions de LIN mesuraient en moyenne 5 mm et étaient associées avec 2 à 3 foyers de MCA, classés ACR 4. Respectivement, 12, 13 et 14 prélèvements ont été réalisés avec une aiguille de 10 gauges. L'exérèse de la lésion n'a été complète que dans un cas sur trois pourtant, la prise en charge chirurgicale n'a été effectuée que pour une patiente.

3.3 Sous estimation de lésions carcinologiques

3.3.1 Taux de sous estimation

Tableau 3. Taux de sous estimation de cancer en fonction des lésions retrouvées

	Prise en charge chirurgicale	Sous estimation de cancer	Surveillance mammographique	Développement secondaire de cancer
MCA seule	20	3 (15%)	50	2 (4%)
MCA+HCA	7	2 (28%)	5	0 (0%)
MCA+HCA+LIN	1	0 (0%)	2	0 (0%)
MCA+LIN	1	0 (0%)	2	0 (0%)
MCA+ cicatrice radiaire	0	0 (0%)	3	0 (0%)

On retrouve un taux de sous estimation chirurgicale de 15 % pour les MCA isolée (n = 20 patientes) et de 28 % pour les MCA associées à de l'HCA (n=7 patientes) sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p= 0, 57). Les cinq cas de sous estimation retrouvés sur pièce opératoire correspondent à trois cas de carcinomes canaux in situ (CCIS) : deux de grade intermédiaire et un de haut grade, et deux cas de carcinomes canaux infiltrants (CCI, 1 SBR I et 1 SBR II). Aucun cas de carcinome infiltrant lobulaire ou tubuleux n'a été retrouvé. En ce qui concerne les patientes dont la prise en charge a été conservatrice (n=62), seuls deux cas de cancers se sont développés secondairement (4%, 1 cas de CCI SBR I et 1 cas de CIC de grade intermédiaire) respectivement à 48 et 84 mois après la macrobiopsie. Il n'a pas été retrouvé de sous estimation de lésions carcinologiques pour les lésions de MCA associées à de la LIN, de la CR ou de la HCA + LIN.

3.3.2 Facteurs prédictifs de sous estimation

Dans un premier temps, afin de déterminer quels pouvaient être les facteurs prédictifs, nous avons recherché un lien entre les différents facteurs et le taux de sous estimation. Dans un second temps, lorsqu'un lien était établi, nous avons recherché un seuil à partir duquel la présence du facteur prédictif augmentait significativement le taux de sous estimation.

3.3.2.1 Métaplasie cylindrique avec atypies isolée

Tableau 4. Facteurs prédictifs de sous estimation en cas de MCA isolée

caractéristiques	n	Sous estimation	p
Age ≥ 57 ans	Oui =22 Non = 48	Oui = 4 Non = 1	0,03
IMC ≥ 27	Oui = 15 Non = 55	Oui = 3 Non =2	0,09
Antécédent familial de cancer du sein	Oui = 19 Non = 51	Oui = 3 Non =2	0,11
Antécédent personnel de cancer du sein	Oui = 7 Non =69	Oui =1 Non= 4	0,41
Traitement hormonal substitutif	Oui =15 Non =55	Oui =1 Non = 4	0.64
Taille radiologique de la lésion > 10 mm	Oui =23 Non = 47	Oui =4 Non = 1	0,03
Score ACR mammographique			
3	Oui =15 Non =55	Oui = 0 Non =5	0,04
4-5	Oui =55 Non = 15	Oui =5 Non = 0	
Nombre de carottes			
≥ 10	39	2	0,64
≥ 11	35	3	1
≥ 12	30	1	0,38
≥ 18	5	1	0,31
Nombre de carottes présentant une MCA			
MCA sur $\geq 20\%$ des prélèvements	32	4	0,17
MCA sur $\geq 30\%$ des prélèvements	11	1	1
MCA sur $\geq 40\%$ des prélèvements	4	1	0,26
Nombre de carottes positives présentant une MCA			
MCA sur $\geq 50\%$ des prélèvements	31	3	0,64
Extension de la FEA			
≥ 3 foyers	18	2	0,59
≥ 4 foyers	6	2	0,05

On retrouve trois facteurs prédictifs de sous estimation de lésion carcinologique : l'âge ≥ 57 ans ($p=0,03$), la présence d'une lésion de MCA $> 10\text{mm}$ ($p=0,03$) et l'extension de la MCA à 4 foyers ou plus ($p=0,05$). En effet, en présence d'un de ces facteurs, le risque de retrouver une lésion carcinologique lors de l'exérèse chirurgicale est en moyenne multiplié par 10 (OR =10,4, IC 95% [1,43-211,85] ; OR =9,7 IC 95% [1,33-196,2] ; OR= 10,2 IC 95% [1,11-82,51]). Le score ACR à 4 ou 5 est associé à plus de sous estimation que l'ACR 3 ($p=0,04$) cependant ce score n'est pas prédictif de sous estimation en régression logistique (OR = 1,1 IC 95% [0,9-87], $p=0,06$).

Par ailleurs, on ne retrouve pas d'influence d'autres facteurs comme l'IMC (OR = 5,25 IC 95% [0,78-43,5]), les antécédents personnels (OR =2,45 IC 95% [0,11-20,44]) ou familiaux (OR= 4,59 IC 95% [0,7-37,3]) de cancer du sein ou bien la prise d'un traitement hormonal substitutif (OR= 0,43 IC 95% [0,02-3,26]).

3.3.2.2 Métaplasie cylindrique avec atypies associée à de l'hyperplasie canalaire atypique

Les facteurs associés à une sous estimation sont : l'IMC ($p= 0,02$ significatif avec un IMC = 26,5 dans le groupe sous estimation contre 21,5 dans le groupe sans sous estimation) et le nombre de prélèvements présentant des microcalcifications ($p=0,036$).

3.4 Délai de prise en charge

Tableau 5. Délai de prise en charge en fonction des lésions

Délai	Population générale (n= 91)	MCA isolée (n= 70)	MCA + HCA (n= 12)
Délai diagnostic - macrobiopsie	52,92j +/- 56,2j [0-370]	51,81j +/- 54,91j [0-370]	60,67j +/- 68,5j [6-227]
Délai macrobiopsie - chirurgie	54,29j +/- 30,23j [5-136]	59,45j +/- 26,4j [7-136]	41,38j +/- 23,5j [5-76]
Délai diagnostic - chirurgie	3,25 mois +/- 2,39 [1-12]	3,55 mois +/- 2,64 [1-12]	2,5 mois +/- 1,5 [1-6]

Le délai moyen de prise en charge chirurgicale des lésions de MCA dans notre étude, lorsque cette option est retenue, est d'un peu plus de 3 mois.

3.5 Recul

Les patientes présentant des lésions de MCA sont surveillées de façon rapprochée qu'une exérèse chirurgicale soit entreprise ou non. Un contrôle mammographique est effectué à 6 mois puis annuellement si les microcalcifications sont stables.

Tableau 6. Recul moyen en fonction des lésions

	Population générale (n= 91)	MCA isolée (n=70)	MCA + HCA (n =12)	MCA +LIN (n =3)	MCA +CR (n= 3)	MCA + LIN + HCA (n =3)
Recul moyen (en mois)	56,12 mois ± 26,97 [1-97]	56,86 mois ± 26,22 [1-97]	51,73 mois ± 28,4 [6-96]	85,5 mois ± 4,72 [82-91]	36,33 mois ± 16,26 [10-62]	42,33 mois ± 28,21 [10-62]

Actuellement dans notre étude, le recul moyen est d'un peu plus de 4 ans et demi.

Des macrobiopsies secondaires ont été effectuées chez 7 patientes, ne retrouvant que deux cas de lésion carcinologique (1 CCI SBR I et 1 CIC de grade intermédiaire) à 48 et 84 mois de la première macrobiopsie.

Tableau 7. Macrobiopsies secondaires

	Population générale (n= 91)	MCA pure (n =70)	MCA +HCA (n=12)	MCA + CR (n= 3)	MCA + LIN (n=4)	MCA+ HCA + LIN (n= 3)
Macrobiopsies secondaires	7	5	2	0	0	0

4. Discussion

Depuis sa découverte, la signification clinique de la MCA a été entravée par la multitude de dénominations et le nombre limité d'études avec un recul suffisant.

Il a été suggéré que la lésion de MCA pourrait jouer un rôle de précurseur dans le développement de carcinomes in situ ou invasifs [3]. Cette hypothèse a été étayée par des études montrant des caractéristiques immunohistochimiques proches et des altérations génétiques communes (gain 1q, délétion 16q) entre la MCA et les carcinomes mammaires [10,11]. JC Noël et al ont évalué dans leur travail, l'activité proliférative des métaplasies simples, avec atypies et des carcinomes en se basant sur l'utilisation de l'antigène Ki67. Ce dernier est une protéine nucléaire qui est exprimée dans toutes les phases actives des cycles cellulaires mais qui est absente chez les cellules quiescentes. Cette protéine a été retrouvée en plus grande quantité dans les lésions de MCA et le CCIS comparativement à la métaplasie cylindrique sans atypie (respectivement 8,2%, 25,4% et 2,4%) [12].

A côté de cela, le risque de transformation en carcinome invasif apparaît relativement faible. Eusebi et al ont diagnostiqué 21 cas de MCA dans une étude rétrospective regroupant 4000 biopsies mammaires sur une période de 6 ans. Sur ces 21 cas, 2 patientes seulement ont développé une lésion maligne à 6 et 9 ans de la biopsie. [13]

La prise en charge de ce type de lésion demeure ainsi très controversée, mettant en balance exérèse chirurgicale systématique et surveillance mammographique rapprochée.

Une chirurgie mammaire systématique n'est pas dénuée de conséquences, elle représente un coût aussi bien sur le plan financier que physique et moral. En effet, une intervention quelle qu'elle soit entraîne une dépense liée à l'anesthésie, à l'utilisation d'un bloc opératoire, au séjour hospitalier et aux soins post opératoires. Il existe également les comorbidités liées à la chirurgie pouvant prolonger le séjour hospitalier et / ou l'arrêt de travail. A titre d'exemple, un total de 2296 \$ par cas a été enregistré à l'Institut Bergonié de Bordeaux [14]

Sur le plan psychologique, la zonectomie ou a fortiori la mastectomie peuvent être vécues comme une amputation et être à l'origine d'une profonde anxiété.

Nous avons tenté, dans notre étude, de définir une population à moindre risque carcinologique qui pourrait bénéficier d'une surveillance mammographique rapprochée.

Dans notre étude, la prévalence est de 3,8% avec 91 cas de MCA relevés sur 2414 macrobiopsies. Dans la littérature, de nombreux auteurs retrouvent des prévalences plus élevées (Ingegnoli 20 MCA/476 biopsies soit 4,2%, Kunju 52 MCA/900 biopsies soit 5,7%, 271 MCA/5555 biopsies soit 4,9%, Bianchi 589 MCA/ 859 biopsies soit 68%). [15,16 ,17].

Dans la classification de l'OMS, la MCA est définie par le remplacement des cellules épithéliales natives par une à trois ou cinq couches de cellules cylindriques présentant des atypies nucléaires légères et très peu ou pas d'atypie architecturale. Lorsqu'il existe très peu d'atypies architecturales dans les lésions de MCA, tout le problème est de savoir où est ce que le diagnostic de MCA s'arrête et celui de HCA commence. O'malley et al, dans leur étude, retrouvent une reproductibilité légèrement plus élevée en cas d'absence de lésion de MCA qu'en cas de présence de MCA (reproductibilité de 92,8% IC 95% [84,1-97,4%] vs 90,4% IC 95% [79,9-96,7%]) .[18] Ainsi, dans l'étude de Bianchi et al, la prévalence plus élevée peut être favorisée par la multiplication des observateurs (14 anatomopathologistes dans 14 centres différents).[19]

A l'inverse, certains auteurs font état de taux inférieurs. Khoumais dénombrait 104 cas de MCA sur 8996 macrobiopsies soit une prévalence de 1,2%. Dans leur étude, contrairement à la notre, seules les lésions de métaplasies cylindriques avec atypies isolées ont été considérées, les patientes présentant des lésions associées en étaient exclues. [20] Lavoué et al retrouvait une prévalence de 1,5% ; 60 cas de lésions de MCA ont été diagnostiquées sur 4062 macrobiopsies. [21]

Dans notre étude, 7 cas de carcinomes ont été relevés à partir de 91 cas de MCA diagnostiqués à la macrobiopsie. Le taux total de sous estimation est de 7,7%. Nous avons séparé le taux de sous estimation chirurgical (5 carcinomes chez 29 patientes opérées soit 17%), du taux de sous estimation dans le cadre d'une surveillance mammographique rapprochée (2 carcinomes chez 69 patientes soit 2,9%). Il est un des plus bas de la littérature malgré un effectif plutôt significatif.

Peu d'études comme nous, ont séparé les deux types de prise en charge. Khoumais et al, dans leurs travaux, dénombraient 10 cas de cancer sur un total de 104 lésions de MCA soit un taux de sous estimation de 9,6%. 94 patientes avaient bénéficié d'une exérèse chirurgicale (90%) et

10 seulement avaient été surveillées par mammographie. Aucune lésion carcinologique n'avait été révélée au cours des 36 mois de surveillance. [20]

Peres et son équipe ont également pris en compte les lésions de MCA opérées et surveillées. 34 cas de lésions carcinologiques ont été dénombrées (23 carcinomes in situ, 7 carcinomes invasifs et l'association des deux chez 4 patientes). Le taux de sous estimation était de 15%. Le fait que cette étude ait été menée dans un centre spécialisée dans la prise en charge des cancers du sein serait à l'origine d'un biais de sélection pouvant expliquer un taux supérieur au notre. [15]

A l'inverse, certaines équipes retrouvent des taux de sous estimations inférieurs au notre voire nuls. C'est le cas de Ceugnart et al retrouvant deux cas de carcinomes in situ de grade 2 pour un effectif de 52 lésions de MCA soit un taux de sous estimation de 3,8%, ou de Noël et al ne retrouvant pas de lésion carcinologique après exérèse de lésions de MCA.[22, 23]. Ces chiffres peuvent être expliqués par les petits effectifs de l'étude.

On remarque donc qu'il existe, dans la littérature, une grande disparité dans les taux de sous estimation des lésions de MCA (tableau 8) pouvant s'expliquer notamment par un faible effectif dans la plupart des études ou l'utilisation de critères diagnostiques plus ou stricts d'une équipe à l'autre. En effet, en cas d'ambiguïté diagnostique, il est peut être plus prudent de surestimer une lésion de MCA que de sous évaluer une lésion de carcinome in situ.

Tableau 8. Taux de sous estimation des lésions de MCA dans la littérature

Etudes	Type de biopsie (taille de l'aiguille)	Population (n)	Taux de sous estimation (%)
Ceugnart et al (2013)	Macrobiopsie (8 et 11G majoritairement 65%)	n= 52 MCA isolée	3,8% (2CCIS gr2)
Peres et Al (2012)	Macrobiopsie (8 et 11G) Microbiopsie (14G)	n=230 MCA isolée	15 % (34 carcinomes in situ et invasifs)
Lavoué et Al (2011)	Macrobiopsie (8 et 11G) Microbiopsie (14G)	n=60 MCA isolée	13% (6 CCIS)
Ingegnoli et Al (2010)	Macrobiopsie(11G)	n=17MCA isolée et MCA + HCA	23% (1CCIS, 3 invasifs)
Piubello et Al (2009)	Macrobiopsie (11G)	n=30 MCA isolée et MCA+ HCA	10% (2 in situ et 1invasif) 0%pour MCA isolée
Martel et Al (2007)	Macrobiopsie (NA)	n=63 MCA isolée	14,3% (9 carcinomes)
Kunju et Al (2007)	Microbiopsie (14G)	n= 12 MCA isolée	25% (1 in situ et 2 invasifs)
David et AL (2006)	Macrobiopsie (8 et 11G)	n=40 MCA isolée	17,5% (7 carcinomes)
Guerra-Wallace et Al(2004)	Macrobiopsie (11G) Microbiopsie (14G)	n=31 MCA isolée	13% (3 in situ et 1 invasif)
Bonnet et Al (2003)	Macrobiopsie (11G) Microbiopsie (14G)	n=9 MCA isolée	22% (2 carcinomes)
Nasser et Al (2003)	Macrobiopsie (NA)	n=27 MCA isolée	22% (3 in situ, 3 invasifs)
Notre étude	Macrobiopsie (8 ,10et 11G Majoritairement 54%)	n=91 MCA isolée et MCA+HCA,MCA+LIN, MCA+CR, MCA+LIN+HCA	7,7% (3 CCIS, 3 invasifs, 1CIC)

Dans notre étude, les lésions de MCA sont associées dans 23% des cas à d'autres lésions frontières comme les lésions d'HCA, de LIN, les cicatrices radiaires (respectivement 13%, 3,3%, et 3,3%).

Le taux de sous estimation de l'association MCA/HCA est de 16,6% (2 cas de cancers retrouvés après exérèse chirurgicale chez 7 patientes, aucun lésion carcinologique révélée par la surveillance chez 5 patientes). Ce taux de sous estimation est loin d'être négligeable et est conforté par trois études qui reconnaissent la nécessité d'exérèse chirurgicale des lésions de MCA associées à des lésions de HCA. Bianchi et al retrouve de manière significative un taux de sous estimation plus élevée en cas d'association de ces deux types de lésions (OR= 2,85 95% IC [1,78-4,58] $p < 0, 0001$). [19] Kunju et al dénombrent 4 carcinomes (in situ et invasifs) après exérèse de 38 lésions de MCA associées à des lésions de HCA. Le taux de sous estimation est de 11%. [16]. Piubello et al retrouve un taux de sous estimation de 30% avec deux CCIS et un carcinome invasif sur un total de 10 patientes.[9]

Ces observations supportent l'hypothèse que la lésion de MCA représente un précurseur précoce du CCIS de bas grade et du carcinome invasif [8,10].

Abdel-Fatah et Al retrouvent 60% de coexistence (34 cas sur 57 macrobiopsies) entre les lésions de MCA et celles de LIN lorsqu'un carcinome tubuleux est diagnostiqué. Ceci suggérerait que la perte de l'expression de l'E-cadherin pourrait jouer un rôle dans la différenciation lobulaire et faire que les lésions de MCA seraient des précurseurs de carcinomes tubuleux. [24]

Nous avons retrouvé trois cas de lésions de MCA associés à des lésions de LIN dans notre étude. Aucune lésion carcinologique n'a été retrouvée après exérèse chirurgicale. (taux de sous estimation de 0%). Dans la littérature, les taux de sous estimation diffèrent largement de ceux retrouvés dans notre étude. Peres et Al retrouvent huit cas de lésions de MCA associées avec des lésions de LIN avec un taux de sous estimation de 25% (2 CCIS). [15] Bianchi et Al ont un taux de sous estimation de 16,9% (21 cas de lésions carcinologiques retrouvés sur 124 cas d'association de lésions de MCA et LIN). [19] Cette différence de taux avec notre étude provient probablement du fait que notre effectif est très petit.

Les 7 lésions carcinologiques de notre étude retrouvées après exérèse chirurgicale ou révélées par la surveillance mammographique des lésions de MCA étaient des formes canalaire (4 CCIS, 3 CCI). Dans la littérature, les lésions carcinologiques diagnostiquées à partir de l'exérèse ou la surveillance des lésions de MCA sont de différentes natures.

Dans leurs travaux, Oyama et al regroupaient 21 cas de lésions de MCA, parmi elles, 36% étaient associées à un CCIS et 29% à une néoplasie lobulaire. Ils avaient montré que les lésions de MCA et celles de CCIS de bas grade présentaient les mêmes caractéristiques cytologiques et immunohistochimiques (récepteurs progestérone et œstrogène +, kératine 19 +, CyclinD1 +). De plus, la proximité de ces deux lésions suggérerait que les lésions de MCA pourraient être un précurseur de CCIS de bas grade [4]. Par ailleurs, Collins et Al retrouvent une association significative entre les lésions de MCA et de carcinomes lobulaires in situ (34% avec des carcinomes de bas grade, 23% avec des grades intermédiaires et 9% avec des carcinomes de haut grade, $p < 0,0001$) [25]. L'équipe de S Fernandez-Aguilar retrouve des lésions de MCA significativement plus associées avec des carcinomes tubuleux. En effet, 23 cas de carcinomes tubuleux ont été diagnostiqués, parmi eux 11 étaient associés à des lésions de MCA soit 47,8%. Sur 53 cas de carcinomes canalaire de bas grade recensés, 7 seulement

étaient associés à une lésion de MCA soit 13,2% ($p=0,0012$). [5]

Peu de facteurs prédictifs cliniques ont été retrouvés dans la littérature. Dans notre étude, l'âge ≥ 57 ans apparaît comme étant un facteur prédictif significatif de sous estimation lors de la chirurgie ou en cas d'apparition de cancer lors de la surveillance mammographique rapprochée. Ceci a également été constaté par Bianchi et al dans leur étude multicentrique incluant 589 cas de lésions de MCA. Après exérèse chirurgicale, on retrouve un taux de sous estimation de 19,4%. La moyenne d'âge des patientes présentant une lésion carcinologique était significativement plus élevée que celle des patientes présentant une lésion bénigne (53,4 ans vs 50,7 ans, $p= 0,001$) [19].

Ceugnart et al ont étudié le cas de 48 patientes présentant des lésions de MCA isolée de janvier 2005 à Juillet 2010. L'ensemble des patientes a bénéficié d'une exérèse chirurgicale. Trois cas de CCIS ont été retrouvés. Dans le premier cas, la patiente aux vues de ses antécédents personnel et familial de cancer du sein, a eu une mastectomie. Le carcinome canalaire in situ n'a pas été retrouvé au niveau du site de la lésion de MCA analysée ; de ce fait, ce premier cas a été écarté. Dans le second cas, la patiente était âgée de 48 ans et présentait un adénocarcinome tubulolobulaire controlatéral concomitant. Un CCIS de grade 2 a été diagnostiqué après exérèse chirurgicale. Le troisième cas était une femme âgée de 48 ans présentant un antécédent familial. Une lésion de CCIS de grade 2 a également été diagnostiquée. Dans cette étude, les antécédents de cancer du sein ont été identifiés comme un facteur prédictif de lésion carcinologique ; ce qui n'est pas le cas dans notre travail familial. Cependant, on peut remarquer qu'il y a, parmi ces patientes, 35% d'antécédents personnel ou familial de cancer du sein ; ce qui peut être expliqué par le fait que l'étude ait été menée dans un centre spécialisé dans le cancer du sein. On peut alors supposé qu'il existe un biais de sélection. [22]

Une étude réalisée dans les Bouches du Rhône par Gayet et Al retrouve un taux de lésions d'hyperplasie atypique majoré chez les patientes prenant un traitement hormonal substitutif (THS) ($OR = 1,77$, $p= 0,002$). Il n'y a pas de donnée en ce qui concerne une éventuelle majoration de lésions carcinologiques. Dans notre étude, la prise d'un THS ne semble pas pouvoir être considéré comme un facteur prédictif de lésion carcinologique à l'exérèse chirurgicale d'une lésion de MCA. ($OR=0,43$ IC 95% [0,02-3,26], $p=0,64$). Cependant, il ne paraît pas recommandé aux vues de cela de prescrire un THS aux patientes présentant une lésion de MCA et, il paraît également raisonnable de reconsidérer la prescription d'un THS chez une patiente chez qui une lésion de MCA vient d'être diagnostiquée. [26]

Une variable radiologique statistiquement significative de sous estimation de lésions carcinologiques lors de la chirurgie ou d'apparition de cancers lors de la surveillance mammographique a été retrouvée dans notre étude : la taille histologique de la lésion de MCA > 10 mm.

Dans leur étude menée sur 40 cas de lésions de MCA isolée prises en charge chirurgicalement, David et Al n'ont mis en évidence aucun cas de carcinome sur 15 lésions mesurées moins de 10mm (taux de sous estimation de 0%). Sur 11 lésions mesurant entre 10 et 20 mm, 4 carcinomes ont été diagnostiqués (soit un taux de sous estimation de 36,6%) et sur 14 lésions mesurant plus de 20 mm, 3 carcinomes ont été retrouvés (soit un taux de sous estimation de 21%). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p = 0,035$).

Une tendance concernant l'estimation radiologique du pourcentage d'exérèse a été relevée dans cette même étude : sur 12 lésions dont l'exérèse était complète, aucun cas de carcinome n'a été retrouvé ; lorsque l'exérèse était subtotale (90-99%), le taux de sous estimation était de 14% ; lorsque l'exérèse était entre 50 et 89%, 4 carcinomes parmi 11 lésions ont été dénombrées (soit un taux de sous estimation de 36%) et enfin un taux de sous estimation de 20% avait été retrouvé pour une exérèse comprise entre 1 et 49%.[27] Nous n'avons pas relevé cette tendance mais celle-ci a également été observée de manière significative dans l'étude menée par Ingegnoli et al. 34 lésions carcinologiques ont été observées suite à l'exérèse chirurgicale de 184 lésions de MCA (taux de sous estimation de 15%) . Dans 10% des cas, les cancers étaient retrouvés en cas d'exérèse complète et dans 21% des cas si l'exérèse était incomplète ($p=0,0046$). [17]

Un autre facteur radiologique a été relevé même s'il n'était pas significatif à proprement parler : le score ACR. En effet, nous retrouvons 5 cas de carcinomes diagnostiqués suite à l'exérèse de lésions de MCA classées ACR 4 ou 5 soit un taux de sous estimation de 9% ($p=0,04$, OR =1,1 IC 95% [0,9-87], $p= 0,06$ en régression logistique). I De Mascarel et al, dans leur étude menée à l'Institut Bergonié de Bordeaux concluent après analyse multivariée que le score ACR5 est un facteur prédictif de sous estimation. 18 cas de cancers ont été diagnostiqués suite à l'exérèse de lésions atypiques classées ACR 5 (soit un taux de sous estimation de 35%) et ce de manière significative (OR =3,7 IC 95% [1,2-12,2], $p= 0,03$). Peu d'études finalement, retrouvent ce score ACR significatif, cependant une lésion classée ACR 5 a une probabilité de lésion maligne supérieure à 95%, il apparaît alors peu raisonnable de ne pas faire une exérèse chirurgicale, a fortiori si l'exérèse des microcalcifications est incomplète. [14]

Khoumais et al, dans leur étude rétrospective portant sur 115 lésions de MCA isolées, a remarqué que la morphologie des microcalcifications visualisées en mammographie pouvait prédire de manière significative une sous estimation à l'exérèse chirurgicale. En effet, 10 carcinomes ont été diagnostiqués après chirurgie. Parmi ceux-ci, 8 étaient significativement associés à une lésion de MCA dont les microcalcifications à la mammographie étaient amorphes (33%) ou finement pléiomorphes (56%) ($p=0,021$) [21] Ces observations étaient concordantes avec celles de Pandey et al. [29]

Dans notre travail, trois calibres d'aiguille de macrobiopsie ont été utilisés (8,10 et 11G majoritairement 54 %). On retiendra que la taille de l'aiguille en elle-même, n'est pas un facteur prédictif de sous estimation ($p= 0,16$). Cette même constatation a été faite par Peres et son équipe (27 carcinomes sur 185 biopsies soit 14,3% avec une aiguille de 11 G, 5/34 soit 14,7% avec une aiguille de 8G et aucune différence significative entre la microbiopsie 14G et la macrobiopsie, $p= 0,27$). Dans la littérature, plusieurs études font cependant état de différence de taux de sous estimation entre la microbiopsie 14G et les macrobiopsies 11G ou 8G. Cho et Al retrouvent dans leur étude rétrospective un taux de sous estimation de 58% (7carcinomes /12microbiopsies) pour la microbiopsie 14 G et de 20% (1 carcinome /5 macrobiopsies pour lésions de HCA). Ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p= 0,0226$). [30] Suh YI et al ont mené une étude rétrospective entre 2003 et 2008 au cours de laquelle 194 lésions de CCIS ont été diagnostiquées à la biopsie : 138 par microbiopsie 14g et 56 par macrobiopsie 8 ou 11G. Les lésions ont ensuite été analysées après exérèse chirurgicale. Le taux de sous estimation était de 47,8% (66/138) pour la microbiopsie 14G et de 16,1% (9/56° pour la macrobiopsie 8 ou 11G. ces résultats étaient significatifs ($p< 0,001$) et ce quelque soit le type de lésion biopsiée (masse, microcalcifications) .[31] Une troisième étude menée par Londero et al regroupant trois cent cas de lésions classées B3 (potentiellement à risque malin) retrouve après exérèse chirurgicale , un taux de sous estimation de 12,7% pour les microbiopsies 14G et de 12,5% pour les macrobiopsies 11G. La différence n'était pas significative ($p= 0,254$) [32].

Ces différences dans les taux de sous estimation entre les deux types de biopsies, même si elles ne sont pas significatives, peuvent s'expliquer par le fait que le nombre de carottes en microbiopsie (en moyenne 5) est inférieur au nombre de carottes en macrobiopsie (en moyenne 12), ce qui permet de couvrir des lésions plus larges, notamment des foyers de microcalcifications.

Il paraît ainsi plus judicieux d'utiliser la microbiopsie pour des lésions plus circonscrites comme les masses et la macrobiopsie pour des lésions plus éparpillées comme les microcalcifications. D'autres facteurs comme le coût, le temps nécessaire pour la biopsie et les complications éventuelles sont également à prendre en compte.

L'extension sur 4 foyers ou plus de la lésion de MCA était le troisième facteur prédictif retrouvé dans notre étude. Cette constatation a également été faite par Nasser et son équipe qui recommandent l'exérèse chirurgicale des lésions dont l'extension en nombre de foyers est supérieure ou égale à 4.[28] I De Mascarel et al ont fait état, dans leur étude, de 52 cas de carcinomes après exérèse chirurgicale de 287 d'atypies épithéliales (soit un taux de sous-estimation de 18% au total). Le fait que la lésion s'étende sur plus de 3 foci représente un facteur prédictif de cette sous-estimation (OR =9,6 95% IC [1,2-12,2], p=0,03) [14].

De la même façon, Bianchi et al ont mis en évidence une augmentation du risque de lésions malignes en cas d'extension des lésions de MCA sur 3 foyers ou plus (OR= 1,73 IC 95% [1,1-2,73], p=0,02). En conclusion de ces observations, il serait plus raisonnable d'opérer les lésions de MCA s'étendant sur 3 foyers ou plus. [19]

Nous n'avons pas retrouvé, dans notre étude, d'autre facteur prédictif histologique. Cependant, une étude, celle de David et al fait état de résultats intéressants. Sur 15 lésions de MCA non hyperplasiques (< 2 couches cellulaires), aucun cas de carcinome n'a été relevé dans les pièces de zonectomie, par contre sur les 25 lésions de MCA hyperplasiques, 7 cas de carcinomes ont été diagnostiqués (3 in situ et 4 infiltrants). Cette différence était significative (p< 0,033). [27]

Ces constatations incitent à faire davantage attention au caractère hyperplasique des lésions de MCA quant aux modalités de leur prise en charge.

5. Conclusion

Les lésions de MCA restent encore mal connues et leur prise en charge très controversée. Nous avons défini trois facteurs prédictifs de sous estimation pour les lésions de MCA isolées que sont l'âge ≥ 57 ans, une lésion mesurant plus de 10 mm et une extension de la lésion sur les carottes macrobiopsiques sur quatre foyers ou plus. Une patiente ne présentant aucun de ces critères pourrait a priori ne bénéficier que d'une simple surveillance mammographique. Cependant, on ne peut ignorer le contexte personnel de chaque patiente (antécédent personnel, familial...). La prise en charge chirurgicalement ne peut raisonnablement être systématique. D'autres études prospectives randomisées apparaissent alors nécessaires pour définir un groupe de patientes présentant un risque faible de sous estimation et pour lequel une surveillance mammographique rapprochée serait suffisante.

6. Bibliographie

1. Emad A. Rakha, Andrew H-S Lee, Jacquie A Jenkins, Alison E Murphy, Lisa J Hamilton and Ian O Ellis. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int. J. Cancer* (2011), 129: 1417-1424.
2. NHSBSP Breast Screening Programme. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. Sheffield: NHSBSP publication N°50, 2001.
3. Tavassoli F, Millis R, Boecker W, Lakhani S. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs (2003): 60-76.
4. Oyama T, Lijima K, Takei H, Horiguchi J, Lino Y, Nakajima T et Al. Atypical cystic lobule of the breast: an early stage of low-grade ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer* (2000), 7(4): 326-31.
5. Fernandez Aguilar S, Simon P, Buxant F, Simonart T, Noël JC. Tubular carcinoma of the breast and associated intra epithelial lesions: a comparative study with invasive low grade ductal carcinoma. *Virchows Arch* 2005; 447(4):683-7.
6. Bombonati A, Dennis C Sgroi. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* (2011); 223: 307-317.
7. American college of Radiology. Breast Imaging reporting and Data System (BIRADS), 4th Ed. Va; American College of Radiology, Ed, 2003.
8. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* (2003) 10 :113-124.
9. Piubello Q, Parisi A, Eccher A, Barbazeni G, Franchini Z, Iannucci A. Flat epithelial atypia on core needle biopsy: which is the right management? *Am J Surg Pathol* (2009); 33 (7): 1078-84.

10. Simpson PT, Gale T, Rheis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et Al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(6):734-46.
11. E Stacher, V Boldt, S Leibl, I Halbwedl, H H Popper, R Ullmann, F A Tavassoli, F Moinfar. Chromosomal aberrations as detected by array comparative genomic hybridization in early low-grade intra epithelial neoplasias of the breast. *Histopathology* 2011, 59:549-55.
12. Noël JC, Fayt I, Fernandez Aguilar S, Buxant F, Boutemy R. Proliferating activity in columnar cell lesions of the breast. *Virchows Arch* (2006)449:617-21.
13. Eusebi V, Feudale F, Foschin MP et Al. Long- term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma. *Semin Diagn Pathol* (1994), 11:223-35.
14. I De Mascarel, v Brouste, M Asad-Syed, G Hurtevent, G Macgrogan. All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Modern Pathology* (2011)24, 1198-1206.
15. A.Peres, E.Barranger, V. Becette, A. Boudinet, J-M Guinebretiere, P. Cherel. Rates of upgrade to malignancy for 271 cases of flat epithelial atypia (FEA) diagnosed by breast core biopsy. *Breast Cancer Res Treat* (2012), 133:659-666
16. Lakshmi P. Kunju MD, Celina G Kleer MD. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: should it be excised? *Human Pathology* (2007), 38: 35-4.
17. A Ingegnoli MD, C d'Aloia, MD, A Frattaruolo, MD, L Pallavera, MD, E Martella, MD, G Crisi, MD, M Zompatori, MD. Flat epithelial atypia and atypical ductal hyperplasia: carcinoma underestimation rate. *The Breast Journal*, volume 16, Number 1, 2010:55-59.
18. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M et Al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol* 2006; 19(2):172-9.

19. Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, Piubello Q, Renne G, Cattani MG, Di Stefano D, Carrillo G, Laurino et Al. Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Virchows Arch* (2012)461:405-17.
20. NA Khoumais MD, SSC Rad, A M Scaranelo, MD, PhD, H Moshonov, PhD, S R Kulkarni, MD, N Miller, MD, David R McCready, MD, MSc, FRCSC, FACs, B J Youngson, MSc, MD, Pavel Crystal, MD, S J Done MB BChir, PhD. Incidence of Breast Cancer in Patients with Pure Epithelial Atypia Diagnosed at Core-Needle Biopsy of the breast. *Ann Surg Oncol* (2013) 20: 133-138.
21. V.Lavoué, CM Roger, M Poilblanc, N Proust, C Monghal-verge, C Sagan, P Tas, H Mesbah, P Porée, C Gay, G Body , J Lévêque. Pure flat epithelial atypia (DIN1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast Cancer Res Treat* (2011), 125:121-126.
22. L Ceugnart, V Douailliez, MP Chauvet, Y-M Robin, F Bachellet, C Chaveron, N Rocourt, G Pouliquen, H Jarraya, S Taleb. Pure flat epithelial atypia: is there a place for routine surgery? *Diagnostic and Interventional Imaging* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.011>.
23. Noël JC, Buxant F, Engohan-Aloghe C. Immediate surgical resection of residual microcalcifications after a diagnosis of pure flat epithelial atypia on core biopsy : a word of caution. *Surgical Oncology* (2010), 19:243-246.
24. Abdel Fatah TM, Powe DG, Hode Z et Al. high frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* (2007) 31:417-426.
25. Collins LC, Achacoso NA, Nekhlyudov L et Al. Clinical and pathologic features of ductal carcinoma in situ associated with the presence of flat epithelial atypia:analysis of 543 patients. *Mod Pathol* 2007; 20(11):1149-55.
26. A. Gayet, J Estève, B Séradour, L Piana, J Jacquemier. Does hormone replacement therapy increase the frequency of breast atypical hyperplasia in postmenopausal

women ?result from the Bouches du Rhône district screening campaign. Eur Journ of Cancer 39 (2003)1738-1745.

27. N David, C Labbe-Devilliers, D Moreau, D Loussouarn, L Campion. Lésions de métaplasie cylindriques atypiques (MCA) diagnostiquées par macrobiopsies assistées par aspiration: opportunité d'une exérèse chirurgicale. J Radiol (2006), 87:1671-7.

28. Nasser SM, Fan MJ. Does atypical columnar cell hyperplasia on breast core biopsy warrant follow-up excision? Mod Pathol(2003), 16:42A.

29. Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, De Paredes ES. Columnar cell lesions of the breast: mamographic findings with histopathologic correlation. Radiographics (2007)27:S79.

30. Cho N, Moon WK, Cha JH, Kim SJ, Lee SH, Chung HK, Cho KS, Park IA, Noh DY. Sonographically guided core biopsy of the breast: comparison of 14-gauge automated gun and 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy methods. Korean J Radiol 6(2), june 2005:102-109.

31. Suh YJ, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY, Koo HR, Yoon JH. Comparison of the underestimation rate I cases with ductal carcinoma in situ at ultrasound-guided core biopsy: 14-gauge automated core-needle biosy vs 8- or 11-gauge vacuum-assisted biopsy. Br J Radiol 2012 aug; 85(1016):e349-56.

32. Landero V, Zuiani C, Linda A, Battigelli L, Brondani G, Bazzocchi M. Borderline breast lesions: comparison of malignancy underestimation rates with 14-gauge gore needle biopsy versus 11-gauge vacuum-assisted device. Eur Radiol (2011) 21: 1200-1206.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

POISSON Elodie

**Thèse
n°**

47 pages – 8 tableaux – 8 figures

Résumé :

Objectifs : Déterminer le taux de sous estimation de cancer du sein des lésions de métaplasie cylindrique avec atypies (MCA) diagnostiquées lors de macrobiopsie assistée par le vide. Rechercher l'existence de facteurs prédictifs de cette sous estimation.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 2414 macrobiopsies pour microcalcifications menée au CHR d'Orléans et au CHU de Tours entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2011. Les patientes dont les lésions de MCA sont associées à des lésions carcinologiques sont exclues de l'étude. Des critères cliniques, radiologiques et histologiques ont été étudiés afin de déterminer une corrélation entre ces facteurs et le risque de sous estimation.

Résultats : 91 cas de lésions de MCA ont été dénombrés, associées ou non à d'autres lésions frontières (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie intralobulaire et cicatrice radiaire). On retrouve 70 cas de MCA isolées (77%), 12 cas de MCA associées avec de l'HCA (13%), 3 cas de MCA associées avec de la LIN (3,3%), 3 cas de MCA associées avec de l'HCA et de la LIN (3,3%) et 3 cas de MCA associées avec une CR (3,3%). 29 patientes ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale des microcalcifications résiduelles, 62 ont eu une surveillance mammographique rapprochée. Le taux de sous estimation est de 7,7% (5 cas de carcinomes diagnostiqués après exérèse chirurgicale et 2 cas de carcinomes diagnostiqués lors de la surveillance mammographique). Trois facteurs prédictifs de sous estimation ont été retrouvés : l'âge ≥ 57 ans, la taille de la lésion > 10 mm et l'extension de la MCA sur 4 foyers ou plus.

Conclusion : Les lésions de MCA infracentimétriques s'étendant sur moins de 4 foyers après macrobiopsie, chez des patientes âgées de moins de 57 ans semblent pouvoir bénéficier d'une simple surveillance mammographique rapprochée. Cependant, il paraît indispensable de procéder à une exérèse chirurgicale de lésion de MCA en dehors de ce contexte.

Mots clés : Métaplasie cylindrique avec atypies, sous estimation, facteurs prédictifs, macrobiopsie.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles BODY
Membres : Monsieur le Professeur Henri MARRET
Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
Madame le Docteur Lobna OULDAMER

Date de la soutenance : Lundi 29 Avril 2013

