



HAL
open science

Prise en charge des cicatrices radiaires et lésions sclérosantes complexes du sein diagnostiquées par macrobiopsies assistées par le vide : l'exérèse chirurgicale est-elle toujours nécessaire ?

Julia Bacci

► **To cite this version:**

Julia Bacci. Prise en charge des cicatrices radiaires et lésions sclérosantes complexes du sein diagnostiquées par macrobiopsies assistées par le vide : l'exérèse chirurgicale est-elle toujours nécessaire ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02068331

HAL Id: dumas-02068331

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02068331>

Submitted on 14 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prise en charge des cicatrices radiaires et lésions sclérosantes complexes du sein diagnostiquées par Macrobiopsies assistées par le vide : l'exérèse chirurgicale est-elle toujours nécessaire ?

Julia Bacci

► **To cite this version:**

Julia Bacci. Prise en charge des cicatrices radiaires et lésions sclérosantes complexes du sein diagnostiquées par Macrobiopsies assistées par le vide : l'exérèse chirurgicale est-elle toujours nécessaire ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02068331>

HAL Id: dumas-02068331

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02068331>

Submitted on 14 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N° de thèse : 3068

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Radiodiagnostic et imagerie médicale

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2018

Par Julia BACCI
Née le 13 Février 1989 à Clermont-Ferrand

**PRISE EN CHARGE DES CICATRICES RADIAIRES ET
LESIONS SCLÉROSANTES COMPLEXES
DU SEIN DIAGNOSTIQUÉES PAR
MACROBIOPSIES ASSISTÉES PAR LE VIDE :
L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE EST-ELLE
TOUJOURS NECESSAIRE ?**

DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Gabrielle LABROT-HURTEVENT

JURY

Monsieur le Professeur Jean-François CHATEIL, Président du Jury

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES, Juge

Monsieur le Docteur François LE LOARER, Juge

Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN, Juge

Madame le Docteur Marion FOURNIER, Juge

RAPPORTEUR

Monsieur le Professeur Cédric DE BAZELAIRE

REMERCIEMENTS

A notre président de Jury,

Monsieur le Professeur Jean-François CHATEIL,

Praticien Hospitalier – Professeur des Universités,
Chef du service de Radiologie et d’Imagerie Anténatale, de l’Enfant et de la Femme
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

*Vous me faites l’honneur de présider le jury de cette thèse,
soyez assuré de ma profonde gratitude.*

*Je garde un excellent souvenir de mon passage dans votre
service qui m’a fait découvrir et apprécier l’imagerie
pédiatrique.*

*Je me réjouis à l’idée de pouvoir continuer à bénéficier de vos
enseignements durant ma formation post-internat.*

REMERCIEMENTS

A nos juges,

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités
Chirurgien, Directeur de la politique médicale de l’Institut Bergonié
Centre Régional de Lutte contre le Cancer, Bordeaux

*Je vous remercie beaucoup d’avoir accepté de participer au jury de cette thèse et d’y apporter votre expertise dans le domaine de la chirurgie du sein.
Soyez assuré de ma respectueuse estime.*

Monsieur le Docteur François LE LOARER,
Praticien Hospitalier – Maître de Conférences des Universités,
Département de Biopathologie, Institut Bergonié,
Centre Régional de Lutte contre le Cancer, Bordeaux,

*Je te suis très reconnaissante d’avoir accepté de juger mon travail qui ne porte peut-être pas sur le domaine qui te passionne le plus !
Je te remercie pour ces petites sessions de confrontation radio-histologique qui m’ont beaucoup appris lors de mon passage dans le service, toujours enseignées avec beaucoup d’indulgence et un grand sens de la pédagogie.*

Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN,
Praticien Hospitalier,
Coordonnateur du Département de Biopathologie, Institut Bergonié,
Centre Régional de Lutte contre le Cancer, Bordeaux,

*Vous avoir dans ce jury est une grande fierté.
Je vous remercie d’avoir accepté de juger mon travail et d’avoir consacré une partie de votre temps à la relecture de mes lames.
Merci pour vos enseignements délivrés durant le semestre passé dans votre service, dont je garde un excellent souvenir.*

Madame le Docteur Marion FOURNIER,
Praticien Hospitalier,
Département de Chirurgie, Institut Bergonié,
Centre Régional de Lutte contre le Cancer, Bordeaux,

Je vous remercie beaucoup d’avoir accepté de juger ce travail et de m’avoir aidé en y apportant votre regard d’expert en chirurgie du sein.

REMERCIEMENTS

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur Gabrielle LABROT-HURTEVENT,
Praticien Hospitalier,
Département d'Imagerie Médicale, Institut Bergonié,
Centre Régional de Lutte contre le Cancer, Bordeaux,

*Je suis très fière d'avoir réalisé ce travail avec toi,
Je te suis très reconnaissante de m'avoir accompagnée et dirigée avec
à la fois tant de gentillesse et de rigueur.
Merci pour ta disponibilité sans faille malgré un emploi du temps très
chargé. J'espère avoir été à la hauteur de ton investissement !*

A notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Cédric DE BAZELAIRE,
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités,
Service d'Imagerie Médicale,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris,

*Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail en
acceptant d'en être le rapporteur.
Merci de votre diligence dans la rédaction de votre rapport.*

Au pôle de Biostatistiques de l'Institut Bergonié,

Madame le Docteur Véronique BROUSTE,
Unité de Recherche et d'épidémiologie clinique,
Centre Régional de Lutte contre le Cancer, Bordeaux,

*Je vous remercie beaucoup pour votre aide précieuse dans la
réalisation de ce travail.
Merci pour votre réactivité, votre efficacité et la pertinence de vos
remarques.*

REMERCIEMENTS

**A tous mes chefs rencontrés au cours de ces 5 ans,
Dans l'ordre chronologique :**

- Equipe d'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle de l'Adulte, Hôpital Pellegrin : Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER, Monsieur le Docteur Yann LE BRAS et mes adorables chefs les Docteurs Elise TRICAUD et Anne-Sophie LASSERRE qui m'ont initié à la radiologie tout en douceur... Et bien sûr Monsieur le Docteur Mounir BOUZGAROU, qui a guidé mes premiers pas en imagerie des urgences.
- Equipe d'Imagerie Digestive de Saint André : Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD, Monsieur le Docteur Pierre BALAGEAS, Mesdames les Docteurs Nora FRULIO et Cécile SALUT.
- Equipe de Neuro-Imagerie diagnostique et interventionnelle : Messieurs les Professeurs Vincent DOUSSET et Thomas TOURDIAS, Monsieur le Docteur Jean-Pierre LAFOURCADE, Mesdames les Docteurs Sandrine MOLINIER, Elise de ROQUEFEUIL et Muriel DURIEUX qui ont trouvé le parfait équilibre entre rigueur et bienveillance, et grâce à qui j'ai acquis de solides bases en neuro-radiologie. Merci également aux Docteurs Jérôme BERGE, Xavier BARREAU et Patrice MENEGON.
- Equipe d'Imagerie Pédiatrique : Monsieur le Professeur Jean-François CHATEIL, Monsieur le Docteur Pierre BESSOU, Mesdames les Docteurs Marion HAVEZ-ENJOLRAS, Alice BENJAMIN et Giulia PERUCCA : encore de la douceur... comment espérer de meilleures conditions pour apprendre ...
- Equipe d'Imagerie Anténatale et de la Femme : Mesdames les Docteurs Brigitte MAUGEY-LAULOM, Lydie CHERIER, Anne-Coline MONSEAU-THIBURCE et (encore) Alice BENJAMIN et avec qui j'ai tant appris et tant apprécié travailler...
- Equipe de Radiologie diagnostique et interventionnelle de l'Institut Bergonié : Messieurs les Docteurs Jean PALUSSIÈRE, Xavier BUY et Vittorio CATENA : les virtuoses de la RI, qui n'ont pourtant pas manqué de patience et d'indulgence pour m'initier à leur discipline... Merci également aux Docteurs Michèle KIND, Martine BOISSERIE-LACROIX, Marie-Pierre DEPETITEVILLE, Stéphane FERRON et bien sûr Gabrielle LABROT- HURTEVENT, qui m'ont fait découvrir la sénologie et ont fait grandir mon intérêt pour cette discipline.
- Equipe de Radiologie de l'Hôpital d'Instruction des Armées, Robert Picqué : Messieurs les Docteurs Frédéric ESPERABE-VIGNAU, Eric STEPHANT, Rémi BARBOT et Madame le Docteur Nina HARBONNIER-ESCALIER qui m'ont tant chouchoutée. Je garde un souvenir génial de ce semestre avec vous... sans oublier les manips et les super-secrétaires : quel plaisir de travailler (et de papoter) avec vous !
- Equipe d'Imagerie de La Clinique du Sport Bordeaux – Mérignac : Pascal, Maryse, Alain, Nicolas, Sylvain, Eric, Philippe, Lionel, Benjamin, Marie-Hélène.
- Equipe d'Anatomopathologie de l'Institut Bergonié : Messieurs les Docteurs Gaëtan MAC GROGAN, François LE LOARER, Benjamin BONHOMME et Raul PERRET, et Mesdames les Docteurs Florence CHASSAIGNE, Sabrina CROCE et Houda BEN REJEB, que de belles rencontres... merci pour votre accueil, j'ai adoré les 6 mois passés avec vous.
- Equipe de Médecine Nucléaire de l'Institut Bergonié : super accueil par les Docteurs Yann GODBERT et Anne-Laure CAZEAUX qui allient compétence, sérieux, gentillesse et cool-attitude. Merci !

REMERCIEMENTS

A tous mes co-internes rencontrés au cours de ces 5 ans, Dans l'ordre chronologique:

- Thibaut et Florent V., quelle chance de tomber sur des co-internes (et amis !) comme vous quand on arrive seule dans une nouvelle région. Merci !
- Grégory, Thomas, Paul et (encore) Thibaut : plutôt sympa de se faire chouchouter par une équipe de garçons en neuroradiologie
- Florent G., Laura et Pierre-Antoine : 6 mois au top avec vous en imagerie pédiatrique. Quel plaisir de travailler avec des gens comme vous. Mention spéciale à Pierre-Antoine, le (presque) clermontois, équilibre parfait entre l'intelligence, la douceur et l'altruisme. Je te souhaite un très bel avenir !
- Caroline, Nina, Marie-Annaïg et Carole : un semestre à Bergonié tout en féminité avec vous les filles. Super souvenir !
 - Caroline, la force tranquille, qui impose respect et admiration sans jamais hausser la voix. Tu as été une petite maman pour nous pendant 6 mois ! Un exemple de femme et de médecin pour moi.
 - La belle Nina, un modèle (inaccessible ?) pour toute femme médecin, qui a su mener de front, et avec brio, ses vies d'étudiante, de médecin, de femme et de maman, toujours avec classe, sourire et sans jamais la moindre poche sous les yeux ! (tu ne devais pas me donner la marque de ton anticerne Nina ?).
 - Marie-Annaïg... la douceur à l'état pur. Aie confiance en toi Marie-Annaïg ! Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites et je sais que tu sauras te concocter une belle vie pleine de joie.
 - Enfin, Carole, la gentillesse absolue, l'humilité, le sourire, la douceur et le sérieux ! Tu es vraiment une belle personne (et tu n'as pas l'air de savoir à quel point !)
- Puis viennent les semestres à Robert Picqué et à la Clinique du Sport, encore avec Nina puis Marie-Annaïg... il semble que j'ai été très chanceuse en ce qui concerne les co-internes que j'ai côtoyés...
- Ensuite, semestre pétillant en anapath avec des rencontres très très chouettes : Julien, Camille et Léonie. J'ai adoré mon immersion en états frais (bon ok.. ça vaut pas Bear Grylls mais, pour une radiologue, c'est déjà ça !). Mention spéciale à Léonie, mon influenceuse...
- Enfin, quoi de plus beau de clôturer ces 10 semestres avec ma co-interne préférée !

REMERCIEMENTS

A mes amis,

- Mes amies de Fac, les vraies de vraies, vous me manquez tellement ...
 - Anne-Sophie, drôle de mélange entre mimi cracra et une fille canon. Un tout petit bout de femme avec un caractère de feu et un courage sans pareil pour surmonter les épreuves de la vie. Fabien et Timothée sont une belle revanche et tu le mérites grandement. Garde cette joie de vivre, ça nous fait du bien !
 - Maëlle, ma première belle rencontre de fac', la raison et la sagesse ... sauf quand elle se lance dans une de nos danses endiablées (et un peu ridicules)... mais je n'ai pas honte de le dire : ça me manque ! Maëlle, je te souhaite beaucoup de bonheur à toi et à ton Lucas.
 - Mélangez une bonne dose de soleil, une grande cuillère de gentillesse, une pincée de détermination et un zeste de folie et voici Dior ! J'entends ton rire communicatif raisonner dans ma tête en t'écrivant ces quelques mots... et je souris toute seule ! Soit heureuse à la Réunion ! J'espère ne pas trop tarder à venir te voir sur ton caillou...
Ton petit Loup...
 - Mylène, notre mamie à toutes, tellement douce, indulgente et bienveillante... la meilleure des confidentes. Je t'imagine sourire avec ton visage de poupée en lisant ça. Tu es une belle personne Mylène ! Je te souhaite une vie pleine de joie et de sérénité.

- Kevin & Marion :
 - Quelle chance de tomber sur des voisins comme vous et vos parents en arrivant dans la région !
 - Vous êtes devenus de vrais amis. Je me marre toute seule en me remémorant nos folles soirées allée Jacques Brel (avouez, vous pensez à la même soirée que moi !!)

- Les copains internes :
 - Thibaut, Sophie-Charlotte, Séverin, Agathe et Florent
 - Je suis très heureuse de vous avoir rencontrés à Bordeaux
 - Avec le voyage à Rome, l'anniversaire à Moliets, le séjour dans le Mercantour, l'ascension du Mont Mounier et bien sûr la Nouvelle-Calédonie, je commence à avoir une jolie collection de très beaux souvenirs avec vous.

REMERCIEMENTS

A ma famille :

- À ma belle-famille :
Yvon, Patricia, Xavier, Marina, Enzo, Tom, Rémi, Caro et Mila :
Merci beaucoup de m'avoir acceptée dans votre famille et de m'avoir soutenue depuis le début. Une fois mon diplôme en poche, j'ai hâte de passer plus de bons moments en famille avec vous.
- À mes parents :
Tout est tellement plus simple quand on a la chance de naître dans une famille comme la mienne avec des parents comme les miens...
Papa, Maman, je ne trouve pas les mots pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante de m'avoir offert ce cocon de sécurité qui me permet d'avancer sereinement dans la vie. J'ai l'impression que rien ne peut m'arriver tant que je vous ai !
Merci de tout mon cœur. Je vous aime très fort.
- À mes frères et sœurs adorés :
« Celui qui n'a pas de frère est de même qu'un soldat qui va sans arme à une bataille » (JEJ Forestier).
Quelle richesse et quelle force d'appartenir à cette grande fratrie.
Renaud, Manon et Emma je vous aime. Vivement la fin de toutes ces études pour que nous puissions être plus souvent réunis!
- À Florent et Loïc :
Merci pour vos sourires et pour le sourire de mes sœurs
Florent, merci pour tes talents en anglais, et pour la correction de mon article !
- À mon Papy, ma marraine, mon parrain, mes cousins, cousines, oncles et tantes :
Merci pour ces bons moments en famille, les Noëls, les vacances...
Merci beaucoup d'avoir fait le déplacement pour ce jour important, votre présence comptait vraiment pour moi.
- À mes grands-parents disparus :
Mémé, Mamie, Pépé. J'aurais voulu vous avoir auprès de moi aujourd'hui.
- Enfin, à mon Julien :
Pour ta patience et ton soutien infaillible pendant toutes ces années.
Merci de te dépasser pour moi et de me protéger comme tu le fais.
Merci de nous créer ce petit nid d'amour où une belle vie nous attend à présent. Je t'aime de toutes mes forces.

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	15
1^{ERE} PARTIE : CICATRICE RADIAIRE ET LÉSION SCLÉROSANTE COMPLEXE : DÉFINITIONS ET PROBLÉMATIQUES.....	18
I. GÉNÉRALITÉS.....	18
1. Définitions.....	18
2. Données épidémiologiques.....	20
3. Données cliniques et radiologiques.....	20
4. Rappels sur les macrobiopsies.....	24
5. Chirurgie dans un contexte de CR/LSC.....	30
II. PROBLEMATIQUES DES CR/LSC.....	33
1. Risque accru de développer un carcinome mammaire.....	33
2. Risque de sous-estimation histologique.....	35
2^{ème} PARTIE: MATERIEL ET METHODES.....	36
I. DESIGN DE L'ETUDE.....	36
II. PATIENTES.....	36
III. IMAGERIE.....	37
IV. MACROBIOPSIES.....	37
V. ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	37
VI. VARIABLES ETUDIEES.....	38
1. Données cliniques.....	38
2. Données radiologiques.....	38
3. Données liées aux modalités de prélèvement.....	39
4. Données histologiques.....	40
5. Donnée radio-histologique combinée.....	40
6. Donnée liée à la corrélation radio-histologique.....	40
VII. SUIVI.....	41
VIII. ANALYSE STATISTIQUE.....	41

3^{EME} PARTIE: RÉSULTATS	42
I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ETUDIEE ET DES CR/LSC	42
II. TAUX D'UPGRADING CHIRURGICAL.....	45
1. Taux d'upgrading chirurgical de « Bénin » vers « Carcinome »	45
2. Taux d'upgrading chirurgical de « Atypies » vers « Carcinome »	45
3. Taux d'upgrading chirurgical de « Bénin » vers « Atypies »	46
III. FACTEURS DE RISQUE D'UPGRADING EN CARCINOME EN CAS D'ATYPIES SUR LA BIOPSIE	46
1. Facteurs de risque cliniques	46
2. Facteurs de risque radiologiques	47
3. Facteurs de risque liés aux modalités de prélèvement	49
4. Facteurs de risque histologiques.....	49
5. Facteur de risque radio-histologique combiné	50
6. Facteur de risque lié à la corrélation radio-histologique	50
IV. FACTEURS DE RISQUE D'UPGRADING EN ATYPIES EN CAS DE BIOPSIE BENIGNE	51
1. Facteurs de risque cliniques	51
2. Facteurs de risque radiologiques	51
3. Facteurs de risque liés aux modalités de prélèvement	52
4. Facteur de risque lié à la corrélation radio-histologique	53
V. SUIVI: RISQUE ULTERIEUR DE DEVELOPPER UN CARCINOME MAMMAIRE	53
4^{EME} PARTIE: DISCUSSION	56
I. DISCUSSION DES RESULTATS.....	56
1. Population et taux d'intervention chirurgicale	56
2. Upgrading chirurgical de « bénin » vers carcinome.....	57
3. Upgrading chirurgical de « atypies » vers carcinome	59
4. Upgrading chirurgical de « bénin » vers atypies	63
5. Suivi : risque ultérieur de développer un carcinome mammaire	66
II. LIMITES DE L'ETUDE.....	67
III. OUVERTURE	68
CONCLUSION	69
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70
TITRE ET RESUME EN ANGLAIS	76
TITRE ET RESUME EN FRANÇAIS	77

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux :

- **TABLEAU 1.** Calcul du score d'Eisinger..... 38
- **TABLEAU 2.** Caractéristiques cliniques, radiologiques, de prélèvement et taux de chirurgie..... 43
- **TABLEAU 3.** Données histologiques des macrobiopsies 44
- **TABLEAU 4.** Description clinique, radiologique et histologique des 8 macrobiopsies avec atypies upgradées en carcinome..... 46
- **TABLEAU 5.** Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des données cliniques 46
- **TABLEAU 6.** Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des données radiologiques 47
- **TABLEAU 7.** Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des modalités de prélèvement 49
- **TABLEAU 8.** Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des données histologiques..... 50
- **TABLEAU 9.** Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en cas de présence simultanée de microcalcifications et de ≥ 3 foyers d'atypies 50
- **TABLEAU 10.** Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en cas d'incidentalome radio-histologique..... 50
- **TABLEAU 11.** Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en fonction des données cliniques 51
- **TABLEAU 12.** Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en fonction des données radiologiques 52
- **TABLEAU 13.** Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en fonction des modalités de prélèvement 53
- **TABLEAU 14.** Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en cas d'incidentalome radio-histologique 53
- **TABLEAU 15.** Description des 6 carcinomes survenus dans le suivi 54
- **TABLEAU 16.** Revue de la littérature : taux d'UGC en carcinome rapportés dans les études incluant des CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV 58

Figures :

- **FIGURE 1.** (x100) A. Cicatrice radiaire avec centre fibro-élastosique entouré de bandes fibreuses et d'éléments épithéliaux de disposition stellaire (HES) B. Canaux bordés de cellules myoépithéliales marquées à la ck14 (avec lésions d'hyperplasie épithéliale) 18
- **FIGURE 2.** (x200) A. Carcinome infiltrant de type tubuleux (HES) B. Absence de cellule myoépithéliale en bordure des canaux à l'immuno-marquage par la ck14 (présence d'un témoin interne sous la forme de 3 canaux galactophores positifs) 19
- **FIGURE 3.** DA à l'union des quadrants supérieurs du sein droit, sans centre dense, avec fins spicules : CR/LSC isolée sur la pièce d'exérèse chirurgicale 22
- **FIGURE 4.** DA à spicules courts, centrée par une masse dense en projection des quadrants inférieurs : Carcinome infiltrant TNS de grade II sur la biopsie 23
- **FIGURE 5.** Module de macrobiopsie "embarqué" sur un mammographe 25
- **FIGURE 6.** Installation de la patiente en position assise, voie d'abord latérale 25
- **FIGURE 7.** Coordonnées spatiales (x, y, z) déterminées par le logiciel après sélection de la cible (microcalcifications) sur l'acquisition en tomosynthèse 26
- **FIGURE 8.** Table d'examen dédiée aux macrobiopsies sous stéréotaxie 26
- **FIGURE 9.** Installation de la patiente lors d'une macrobiopsie sous stéréotaxie 27
- **FIGURE 10.** Antenne dédiée aux macrobiopsies sous IRM 27
- **FIGURE 11.** Plaque de compression et porte-aiguille IRM-compatibles 27
- **FIGURE 12.** Aiguille de macrobiopsie (Mammotome™) : fenêtre de prélèvement ouverte (flèche bleue) et chambre de recueil des carottes biopsiques (flèche verte) ... 28
- **FIGURE 13.** Chambre de recueil contenant des carottes biopsiques 28
- **FIGURE 14.** Carottes biopsiques (8G) 28
- **FIGURE 15.** Radiographie de fragments macrobiopsiques contenant des microcalcifications 29
- **FIGURE 16.** Mammographie de contrôle (face-profil) après mise en place d'un harpon de repérage pré-opératoire. Clip radio-opaque laissé en place lors des biopsies percutanées 31
- **FIGURE 17.** Radiographie d'une pièce d'exérèse chirurgicale après repérage par harpon. Clip radio-opaque laissé en place lors des biopsies percutanées 32
- **FIGURE 18.** Flow chart - UGC 45
- **FIGURE 19.** Répartition des tailles lésionnelles mammographiques. Boxplot 0 : biopsies avec atypies non upgradées en carcinome ; boxplot 1 : biopsies avec atypies upgradées en carcinome 48
- **FIGURE 20.** Flow chart - Survenue de carcinomes durant le suivi 55
- **FIGURE 21.** Probabilité de survenue d'un carcinome au cours du suivi chez les patientes opérées (rouge) et non opérées (bleu) 55

LISTE DES ABREVIATIONS

Par ordre alphabétique :

- **ACR** : American College of Radiology
- **ATCD** : Antécédent
- **BIRADS** : Breast Imaging Reporting And Data System
- **CCIS** : Carcinome canalaire *in situ*
- **Ck14** : Cytokératine 14
- **CLIS** : Carcinome lobulaire *in situ*
- **CRLCC** : Centre régional de lutte contre le cancer
- **CR/LSC** : Cicatrice radiaire / lésion sclérosante complexe
- **DA** : Distorsion architecturale
- **G** : Gauges
- **HCA** : Hyperplasie canalaire avec atypies
- **HES** : Hématoxyline Eosine Safran
- **HLA** : Hyperplasie lobulaire avec atypies
- **IC95%** : Intervalle de confiance à 95%
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **MCA** : Métaplasie cylindrique avec atypies
- **NR** : Non renseigné
- **OR** : Odd ratio
- **PMB** : Pathologies mammaires bénignes
- **RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- **RM** : Rehaussement masse
- **RNM** : Rehaussement non masse
- **RR** : Risque relatif
- **SASV** : Système d'aspiration sous vide
- **TNS** : Type non spécifique
- **UGC** : Upgrading chirurgical
- **VPN** : Valeur prédictive négative

INTRODUCTION

Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent dans le monde, nettement devant les cancers colorectal et pulmonaire. C'est également celui qui cause le plus grand nombre de décès chez les femmes. Depuis la mise en place des campagnes de dépistage organisé, la découverte fortuite de lésions mammaires bénignes est de plus en plus fréquente. Toutefois, leur prise en charge n'est pas toujours bien codifiée.

De manière générale, les femmes ayant des antécédents de pathologies mammaires bénignes (PMB) ont un risque accru de développer un cancer du sein au cours de leur vie. Or, il existe une très large gamme de PMB ayant un retentissement plus ou moins important sur ce risque ultérieur de carcinome mammaire. Dupont et Page ont développé un système permettant de les classer en distinguant les PMB non prolifératives, les PMB prolifératives sans atypie et les PMB prolifératives avec atypies [1]. On sait que, par rapport à la population générale, les patientes ayant des antécédents (ATCD) de PMB avec atypies ont un risque relatif (RR) de carcinome mammaire voisin de 4 [1–3]. En revanche, la quantification précise du risque de développer un cancer est difficile chez les patientes ayant des ATCD de PMB sans atypie [2–4]. C'est en particulier le cas des cicatrices radiaires et lésions sclérosantes complexes (CR/LSC).

Outre ce risque accru de développer un carcinome mammaire, les CR/LSC posent une seconde problématique puisqu'il s'agit de lésions à risque de sous-estimation histologique. En effet, selon de nombreuses études [5–11], il n'est pas exceptionnel de retrouver des foyers carcinomateux sur les pièces d'exérèse chirurgicale de CR/LSC pourtant considérées comme bénignes sur la biopsie percutanée, notamment en périphérie de la lésion [12,13]. Cela correspond à la notion d'« upgrading chirurgical » (UGC). C'est essentiellement de cette seconde problématique que nous allons traiter dans ce travail.

En pratique courante, la crainte du sous-échantillonnage lésionnel et ce risque d'UGC poussent de nombreuses équipes à proposer très fréquemment une exérèse chirurgicale aux patientes ayant une CR/LSC diagnostiquée par biopsies percutanées [4]. En France, les recommandations en vigueur sont d'ailleurs en faveur d'une chirurgie diagnostique quasi systématique [14]. Néanmoins, cette attitude est de plus en plus remise en question dans la littérature, d'autant plus que la chirurgie est invasive, coûteuse, avec de potentielles

complications. En outre, le contexte actuel tend vers une désescalade thérapeutique dès que possible. La chirurgie devrait donc être exclusivement réservée aux cas où elle est absolument nécessaire.

Par ailleurs, les progrès constants des performances en imagerie (mammographie, échographie et IRM) et surtout l'amélioration des techniques de biopsies avec, en particulier, l'essor des macrobiopsies ont permis d'améliorer significativement l'échantillonnage des lésions. Or, plusieurs études ont montré qu'un échantillonnage plus important et l'utilisation d'un système d'aspiration sous vide (SASV) permettent de diminuer le risque de sous-estimation histologique [15–20].

Cette problématique suscite donc un intérêt grandissant dans la littérature récente et plusieurs équipes ont étudié le taux d'UGC des CR/LSC diagnostiquées par biopsies percutanées. Néanmoins, ces cohortes sont souvent de petite taille et surtout très hétérogènes, incluant à la fois des CR/LSC diagnostiquées par microbiopsies et par macrobiopsies, mêlant parfois des CR/LSC isolées et associées à d'autres lésions à risque (atypies épithéliales notamment). Par conséquent, les taux d'UGC retrouvés dans la littérature sont très variables, allant de 0 à 40% selon les auteurs [13,15–19,21–25]. Cependant, dans ces cohortes, si l'on s'intéresse uniquement aux CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies, les taux d'UGC sont extrêmement faibles. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur un échantillon suffisamment large et homogène constitué exclusivement de CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies.

Par ailleurs, dans l'optique de surseoir à l'exérèse chirurgicale systématique des CR/LSC chez les patientes à faible risque de sous-estimation histologique, il apparaît intéressant de déterminer quels sont les facteurs prédictifs d'UGC lorsqu'une CR/LSC est diagnostiquée par macrobiopsies. Pourtant, à l'heure actuelle, peu de données sont disponibles sur ce sujet et les résultats rapportés sont assez discordants [15,26–28]. Cela est vraisemblablement dû au fait que dans ces études, la proportion de CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies est très limitée.

L'**objectif principal** de notre étude est donc double. Nous avons tout d'abord souhaité déterminer précisément le taux d'UGC dans une population homogène de patientes porteuses d'une CR/LSC diagnostiquée par macrobiopsies avec SASV dans un centre de référence en

sénologie (Centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC) de Bordeaux, Institut Bergonié) et ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale secondaire. Ensuite, nous avons cherché à identifier les facteurs de risque d'UGC, afin de surseoir à l'exérèse chirurgicale systématique chez les patientes sans facteur de risque de sous-estimation histologique, au profit d'une surveillance clinico-radiologique rapprochée.

Nous avons étudié en **objectif secondaire** le risque ultérieur de développer un carcinome mammaire dans le suivi des patientes ayant un ATCD de CR/LSC diagnostiquée par macrobiopsies avec SASV.

1^{ERE} PARTIE : CICATRICE RADIAIRE ET LÉSION SCLÉROSANTE COMPLEXE : DÉFINITIONS ET PROBLÉMATIQUES

I. GÉNÉRALITÉS

1. Définitions

La cicatrice radiaire a été décrite pour la première fois en 1975 par Hamperl [29] puis en 1976 par Eusebi et col. [30]. Son diagnostic est histologique. Elle se présente sous la forme d'un centre fibro-élastosique dense vers lequel convergent des éléments épithéliaux entrelacés (canaux et lobules), remaniés par des lésions d'adénose, d'hyperplasie épithéliale, de kystes et de métaplasie apocrine, prenant une disposition stellaire (**Figure 1**).

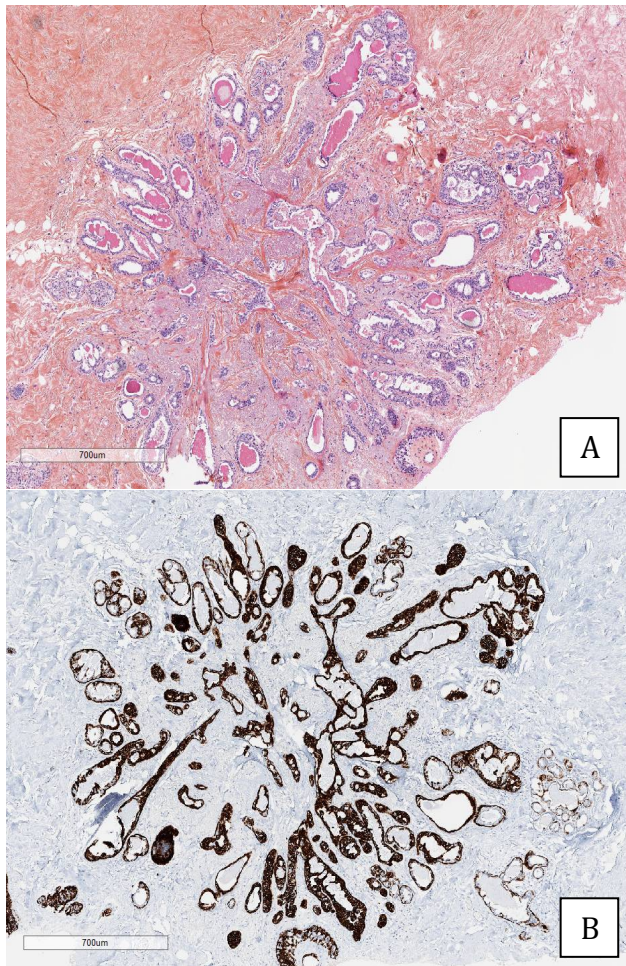


Figure 1. (x100) A. Cicatrice radiaire avec centre fibro-élastosique entouré de bandes fibreuses et d'éléments épithéliaux de disposition stellaire (HES) B. Canaux bordés de cellules myoépithéliales marquées à la ck14 (avec lésions d'hyperplasie épithéliale)

Le terme de lésion sclérosante complexe correspond à la même entité histologique mais est réservé aux lésions mesurant plus de 1 centimètre ou présentant plusieurs centres scléro-élastosiques. Dans cette étude, comme dans la littérature, nous ne faisons pas la distinction entre les deux et nous les regroupons sous le terme de « CR/LSC ».

Du fait de sa morphologie stellaire et des éléments glandulaires présents au sein de la lésion, la CR/LSC peut être difficile à distinguer d'un carcinome mammaire de type tubuleux ou d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS) bien différencié (**Figure 2**) [31–33]. Elle diffère de ces derniers par la présence d'une couche de cellules myoépithéliales bordant les structures épithéliales. Cette couche peut parfois être difficile à mettre en évidence avec une coloration Hématoxyline Eosine Safran (HES) standard. Il est alors possible de faire appel à des marqueurs immunohistochimiques des cellules myoépithéliales (par exemple cytokératine 14 (Ck14) et protéine 63).

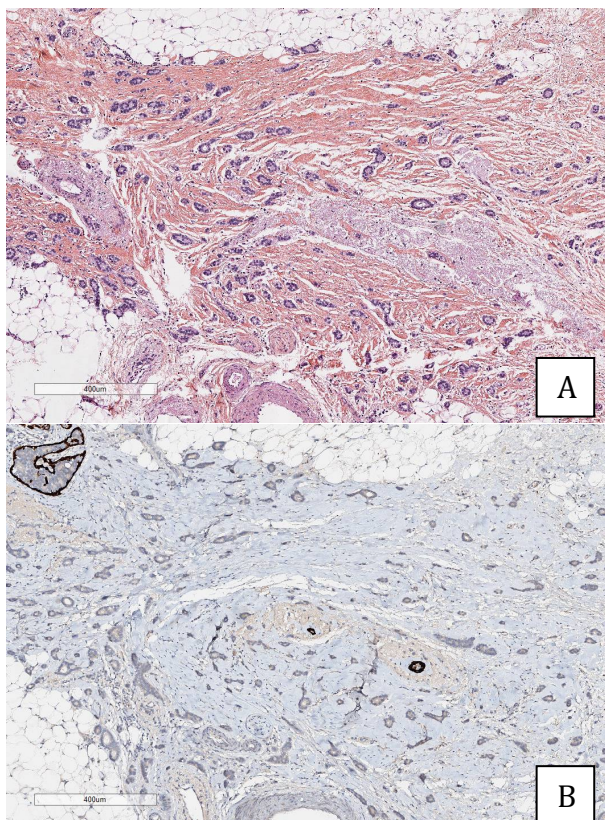


Figure 2. (x200) A. Carcinome infiltrant de type tubuleux (HES) B. Absence de cellule myoépithéliale en bordure des canaux à l'immuno-marquage par la ck14 (présence d'un témoin interne sous la forme de 3 canaux galactophores positifs)

En plus de cette proximité morphologique avec le carcinome tubuleux et le carcinome infiltrant TNS bien différencié, la fréquence des lésions prolifératives associées aux CR/LSC (hyperplasie canalaire simple, adénose, papillome etc.) a poussé certains investigateurs à penser qu'elles représentaient un stade évolutif dans le développement du cancer du sein et qu'elles constituaient donc de véritables précurseurs carcinomateux [17,34]. Des études

biomoléculaires menées sur les CR/LSC ont d'ailleurs décrit des similitudes avec le carcinome infiltrant [35,36]. Une autre série plus récente a mis en évidence dans les CR/LSC une mutation du gène PIK3CA, particulièrement fréquente dans les carcinomes luminaux exprimant des récepteurs hormonaux [37]. Cette mutation est plus fréquemment retrouvée pour les CR/LSC associées à des atypies épithéliales.

Enfin, l'hypothèse d'un éventuel continuum avec le carcinome tubuleux est étayée par certains auteurs qui décrivent la présence de foyers de carcinome tubuleux prédominant en périphérie des CR/LSC [12,13].

A noter que dans une étude menée en 2006 sur 43 CR/LSC diagnostiquées par microbiopsies, López-Medina et col. [13] ont montré qu'en cas de carcinome associé, il concernait en moyenne 8,3% du volume lésionnel (entre 3,7% et 16,2%).

2. Données épidémiologiques

L'incidence des CR/LSC est difficile à préciser. Son estimation est variable dans la littérature.

Deux séries autoptiques menées en 1985, ont retrouvé des CR/LSC chez respectivement 7,7% et 28% des femmes non sélectionnées [38,39]. Elles étaient souvent multifocales (67%), bilatérales (43%) et plus fréquentes chez les femmes porteuses de mastopathie fibro-kystique (43% versus 17%)[38]. Chez les femmes ayant un ATCD de cancer du sein, Nielsen a retrouvé un taux plus élevé (42%)[40].

En 1999, Jacobs [8] a repris les biopsies bénignes de 1396 femmes réalisées devant une anomalie mammographique dans le cadre du dépistage organisé. Il a retrouvé une incidence de 7.1% (99/1396), avec des CR/LSC multiples dans 39,4% des cas. La CR/LSC était parfois de découverte fortuite.

Dans l'étude d'Osborn et col.[41], l'incidence des CR/LSC est de 0.06% sur les pièces d'exérèses chirurgicales réalisées entre 1989 et 2007, dans le cadre du dépistage organisé. Ceci est en accord avec les données retrouvées précédemment dans la littérature qui rapportaient des prévalences entre 0.03% et 0.09% [17,42-45].

3. Données cliniques et radiologiques

L'analyse de la présentation clinique et radiologique des CR/LSC est délicate car elles sont fréquemment associées à d'autres lésions bénignes ou à risque (adénose sclérosante, mastopathie fibro-kystique, hyperplasie canalaire avec ou sans atypies etc.).

a. Examen Clinique

Dans la majorité des cas, la CR/LSC n'est pas palpable. Néanmoins, Wallis a montré qu'elle pouvait l'être [42]. En revanche, elle ne s'accompagne jamais d'une fixation cutanée ou pariétale, d'une rétraction mamelonnaire ou d'une maladie de Paget du mamelon.

En dehors de ces signes évocateurs de malignité, la distinction entre CR/LSC et carcinome mammaire ne relève pas de l'examen clinique.

b. Imagerie

En imagerie, la distinction entre CR/LSC et carcinome mammaire reste un challenge du fait de leur aspect spiculé. En mammographie, la CR/LSC apparaît typiquement sous la forme d'une distorsion architecturale (DA) isolée, sans masse. Elle présente de manière caractéristique des spicules longs et fins et un centre clair dont la taille est limitée comparativement à la taille globale de la lésion (**Figure 3**). Tabár l'avait décrit comme une « étoile noire »[46], par opposition à l'« étoile blanche » que constitue le carcinome dans sa forme spiculée. En effet, ce dernier présente habituellement des spicules plus courts et un centre dense de plus grande taille. Ce centre dense correspond le plus souvent à une véritable masse, bien visible dans les différentes incidences mammographiques (**Figure 4**). A l'inverse, du fait de sa forme plane, une variabilité morphologique importante selon l'incidence est très évocatrice du diagnostic de CR/LSC.

En raison de cet aspect mammographique, les CR/LSC sont généralement classées 4 dans le système Breast Imaging Reporting And Data System (BIRADS) de l'American College of Radiology (ACR), ce qui correspond aux anomalies indéterminées ou suspectes nécessitant une vérification histologique.

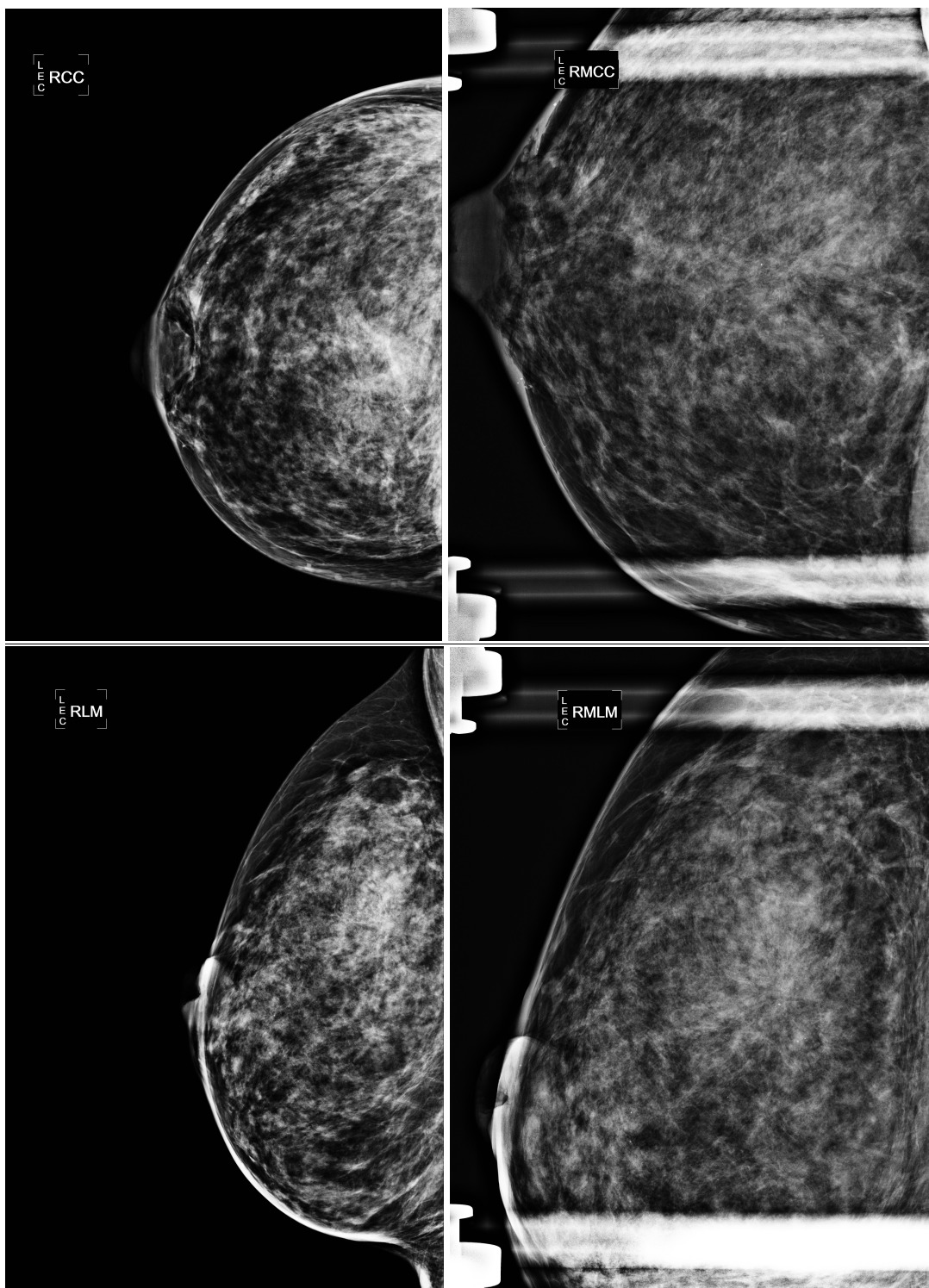


Figure 3. DA à l'union des quadrants supérieurs du sein droit, sans centre dense, avec fins spicules : CR/LSC isolée sur la pièce d'exérèse chirurgicale

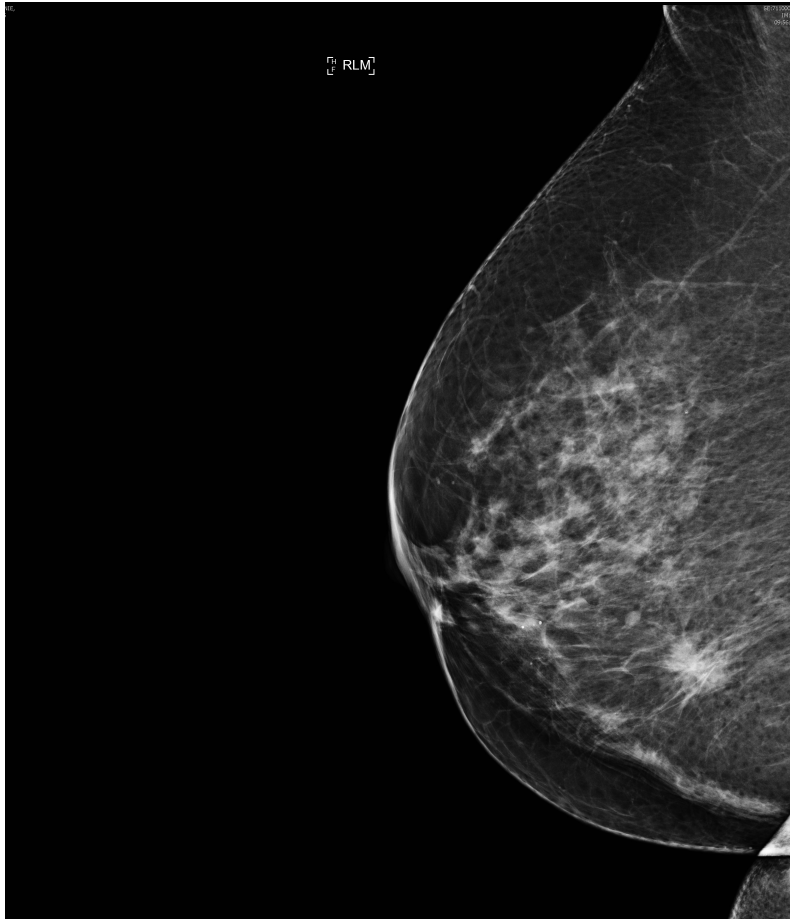


Figure 4. DA à spicules courts, centrée par une masse dense en projection des quadrants inférieurs : Carcinome infiltrant TNS de grade II sur la biopsie

En échographie, elles n'avaient historiquement pas de traduction décrite dans la littérature. Néanmoins, avec l'amélioration de la performance des appareils, il est de plus en plus fréquent de retrouver des lésions non masses, notamment sous forme de plages hypoéchogènes plus ou moins atténuantes.

En l'état actuel des connaissances, il n'y a donc pas de critère mammographique ou échographique établi permettant de distinguer formellement une CR/LSC d'un carcinome et encore moins de prédire si une CR/LSC diagnostiquée par biopsie percutanée est isolée ou associée à un carcinome [15,28,47].

En IRM, on peut visualiser la DA, surtout sur les séquences natives pondérées en T1 et T2. Elle peut être le siège d'une prise de contraste après injection de chélate de gadolinium. On sait que l'absence de rehaussement est fortement évocatrice de bénignité mais il est plus difficile de savoir si sa présence constitue en elle-même un facteur péjoratif. En effet, le niveau de suspicion est très différent selon la forme et la cinétique du rehaussement [48]. Quoiqu'il en soit, l'IRM a une excellente valeur prédictive négative (VPN) de malignité (entre 97,6 et 100%) dans la recherche d'un éventuel carcinome associé, atteignant 100% en l'absence de prise de contraste [48,49].

Depuis l'instauration du dépistage organisé, les prélèvements biopsiques sont de plus en plus fréquemment pratiqués. Cet état de fait a créé une nouvelle problématique : celle de nombreuses CR/LSC de découverte fortuite sur des biopsies réalisées pour explorer une autre lésion mammaire, et qui ne présentent pas de traduction propre en imagerie. Ces incidentalomes radio-histologiques correspondent le plus souvent à des CR/LSC de très petite taille (millimétriques). La plupart des auteurs estiment qu'elles devraient être distinguées des CR/LSC « macroscopiques » ayant une traduction radiologique propre, car leur risque d'UGC serait particulièrement faible [21,50–53]. Néanmoins, ces études concernent des échantillons de petites tailles sur lesquels les analyses statistiques sont restreintes.

4. Rappels sur les macrobiopsies

a. Généralités

La macrobiopsie est une technique de prélèvement percutané de tissu qui s'effectue avec une aiguille creuse de 11 à 7 gauges (G) (soit 2.32 à 3.66 mm de diamètre), le plus souvent couplée à un SASV.

La procédure est réalisée en ambulatoire, sous anesthésie locale, par un radio-sénologue, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et consultation de faisabilité. Ces biopsies peuvent être pratiquées sous guidage échographique, radiographique (stéréotaxie ou tomosynthèse) ou imagerie par résonance magnétique (IRM).

Pour les macrobiopsies sous échographie, la patiente est installée en décubitus dorsal ou latéral selon la topographie lésionnelle.

Sous stéréotaxie ou tomosynthèse, deux systèmes de prélèvements existent. Le plus fréquemment utilisé est un module de biopsie accessoire qui s'adapte sur le mammographe (**Figure 5**), la patiente étant en position assise ou plus fréquemment, en décubitus latéral, le sein comprimé par une palette trouée (**Figure 6**). Selon la topographie lésionnelle, la voie d'abord peut être cranio-caudale ou latéro-médiale (dans la mesure du possible, on choisit le trajet le plus court).



Figure 5. Module de macrobiopsie "embarqué" sur un mammographe



Figure 6. Installation de la patiente en position assise, voie d'abord latérale

En stéréotaxie, un scout de repérage puis deux acquisitions à $+15^\circ$ et -15° sont réalisés, afin d'obtenir les coordonnées spatiales de la cible. En tomosynthèse, après centrage, une boucle de tomosynthèse est acquise, permettant au radiologue de choisir la coupe reconstruite sur laquelle la cible est la mieux visible. Ses coordonnées spatiales sont alors automatiquement générées par le système (**Figure 7**). Ce mode de guidage est particulièrement efficace pour les DA, plus difficiles à cibler en mode stéréotaxique.

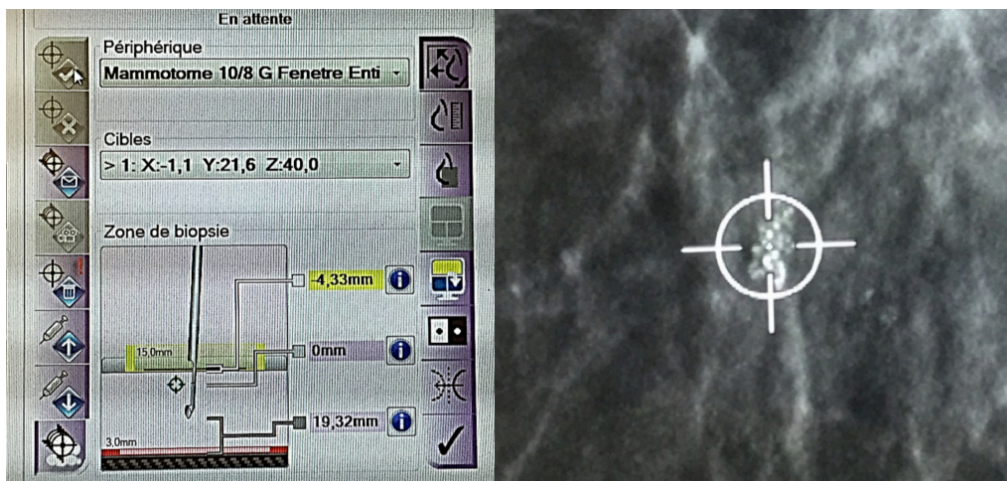


Figure 7. Coordonnées spatiales (x, y, z) déterminées par le logiciel après sélection de la cible (microcalcifications) sur l'acquisition en tomosynthèse

Certains centres spécialisés disposent d'une table dédiée (**Figure 8**) (mode stéréotaxique ± tomosynthèse). La patiente est alors installée en décubitus ventral, le sein exploré passant à travers un orifice avant d'être comprimé. Ce système offre l'avantage d'être plus confortable. Par ailleurs, le radiologue travaillant sous la table d'examen surélevée, la patiente ne voit pas le déroulement du geste (**Figure 9**).



Figure 8. Table d'examen dédiée aux macrobiopsies sous stéréotaxie



Figure 9. Installation de la patiente lors d'une macrobiopsie sous stéréotaxie

Enfin, sous IRM, la patiente est installée en décubitus ventral, le sein immobilisé dans une antenne dédiée (**Figures 10 et 11**). Le système de biopsie et son logiciel doivent être compatibles avec le système d'IRM.



Figure 10. Antenne dédiée aux macrobiopsies sous IRM



Figure 11. Plaque de compression et porte-aiguille IRM-compatibles

Quel que soit le mode de guidage, on utilise un dispositif à usage unique dont l'aiguille est insérée en regard de la cible lésionnelle. Le SASV crée une dépression et permet d'attirer le tissu à prélever au sein de l'aiguille creuse, à travers une fenêtre de prélèvement (**Figure 12**), ce qui permet l'obtention d'un échantillon de meilleure qualité. Une lame cylindrique rotative permet ensuite de prélever un fragment tissulaire (carotte biopsique) qui est extrait par aspiration et acheminé dans une chambre extérieure où il peut être recueilli sans avoir à retirer l'aiguille de la cible (**Figures 12 et 13**). Plusieurs prélèvements peuvent donc être réalisés après une ponction unique (**Figure 14**).



Figure 12. Aiguille de macrobiopsie (Mammotome™) : fenêtre de prélèvement ouverte (flèche bleue) et chambre de recueil des carottes biopsiques (flèche verte)



Figure 13. Chambre de recueil contenant des carottes biopsiques

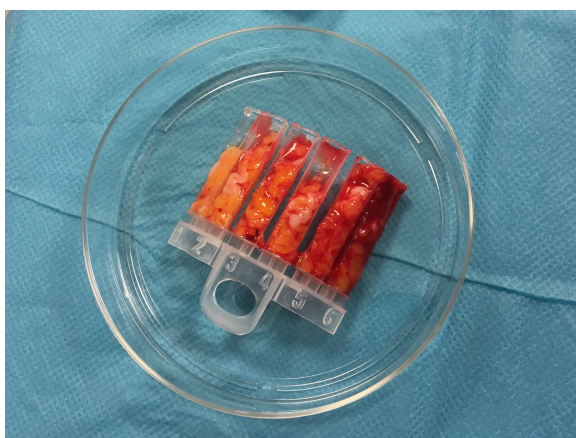


Figure 14. Carottes biopsiques (8G)

En 2006, une équipe française a estimé que le poids moyen d'un fragment obtenu au premier tour était de 0,0995 grammes pour une aiguille de 11 G, de 0,1565 grammes pour une aiguille de 10 G et de 0,3537 grammes pour une aiguille de 8 G [54]. Ces données sont concordantes avec une publication américaine plus ancienne [55].

Les prélèvements doivent intéresser une proportion significative du volume de la cible voire obtenir l'exérèse complète du signal radiologique si la lésion est de petite taille (≤ 10 mm). En cas de cible mammographique (microcalcifications surtout), les prélèvements obtenus sont radiographiés et doivent contenir une proportion suffisante des microcalcifications ciblées pour que l'échantillonnage soit considéré comme représentatif (**Figure 15**).



Figure 15. Radiographie de fragments macrobiopsiques contenant des microcalcifications

En fin de procédure, un clip métallique (en titane) est souvent positionné via l'aiguille creuse, avant qu'elle soit retirée. Ce marqueur indique la zone explorée et pourra servir de cible pour un repérage pré-opératoire en cas de chirurgie ou de geste local ultérieur, notamment si l'image visée a été retirée dans sa totalité ou si la lésion est difficilement repérable. Sinon, le clip reste en place sans aucune gêne ni aucun risque d'allergie. Il ne contre-indique en rien la réalisation d'une IRM.

L'incision cutanée est millimétrique et ne nécessite pas de suture. Elle ne laisse habituellement pas de cicatrice. Un pansement légèrement compressif est posé en fin de procédure.

b. Contre-indications et limites

La principale contre-indication de cette procédure est l'allergie aux anesthésiques locaux (Xylocaïne™).

Selon l'HAS, les troubles de la coagulation et les traitements anticoagulants ne constituent que des contre-indications relatives (absence de risque hémorragique important). Leur suspension transitoire est préférable quand elle est possible. Elle sera discutée au cas par cas avec le médecin référent de la patiente.

Pour les lésions situées à proximité de la peau ou de la paroi thoracique, la faisabilité du geste est laissée à l'appréciation du radiologue.

Des précautions particulières doivent également être prises chez les patientes porteuses de prothèses mammaires afin d'éviter toute altération de l'implant par l'aiguille.

Il faut ajouter à cela les contre-indications liées à la modalité de guidage radiologique.

Pour les macrobiopsies guidées par IRM, en plus des contre-indications propres à l'IRM, on veille à éliminer les contre-indications aux produits de contraste gadolinés (allergie, grossesse, insuffisance rénale terminale etc.).

Pour le guidage radiographique, on vérifie l'absence de grossesse en cours.

Pour les prélèvements réalisés en procubitus (sous IRM et parfois sous stéréotaxie), il est nécessaire de s'assurer que la patiente peut tolérer cette position pendant toute la durée de la procédure.

c. Complications

Bien que rares, les réactions vagales sont possibles pendant la procédure, moins fréquentes quand la patiente est en décubitus.

En post-procédure, l'apparition secondaire d'une ecchymose est très fréquente. L'hématome douloureux est la principale complication. Il est sans gravité dans la majorité des cas, d'évolution spontanément favorable et bien soulagé par les antalgiques de palier I.

Comme lors de tout geste percutané, les infections sont possibles mais rarissimes.

Chez les patientes porteuses de prothèses mammaires, il existe un risque faible d'endommager l'implant.

Enfin, en cas de lésion particulièrement superficielle ou profonde, il existe un risque théorique de lésion cutanée ou thoracique.

5. Chirurgie dans un contexte de CR/LSC

En cas de CR/LSC découverte sur des macrobiopsies, la chirurgie est réalisée à visée diagnostique, dans le but d'exclure un éventuel carcinome associé. Il s'agit donc d'une biopsie chirurgicale et non d'une chirurgie thérapeutique.

Elle est communément réalisée en ambulatoire, sous anesthésie générale. Dans certains

centres, elle peut également être pratiquée sous hypnose.

Les CR/LSC n'étant généralement pas palpables, elle est le plus souvent pratiquée après repérage radiologique. Ce repérage consiste à mettre en place un harpon métallique au sein de la lésion explorée. Il est réalisé la veille ou le matin de l'intervention, sous anesthésie locale et sous contrôle radiologique (échographique principalement, mammographique ou IRM).

En cas de lésion difficilement visible ou intégralement retirée lors des biopsies antérieures, le radiologue pourra s'aider d'un éventuel clip laissé en place, en s'assurant qu'il n'y a pas eu de déplacement secondaire de ce dernier.

Après sa mise en place, la bonne position du harpon est contrôlée par une mammographie double incidence (face et profil) (**Figure 16**).

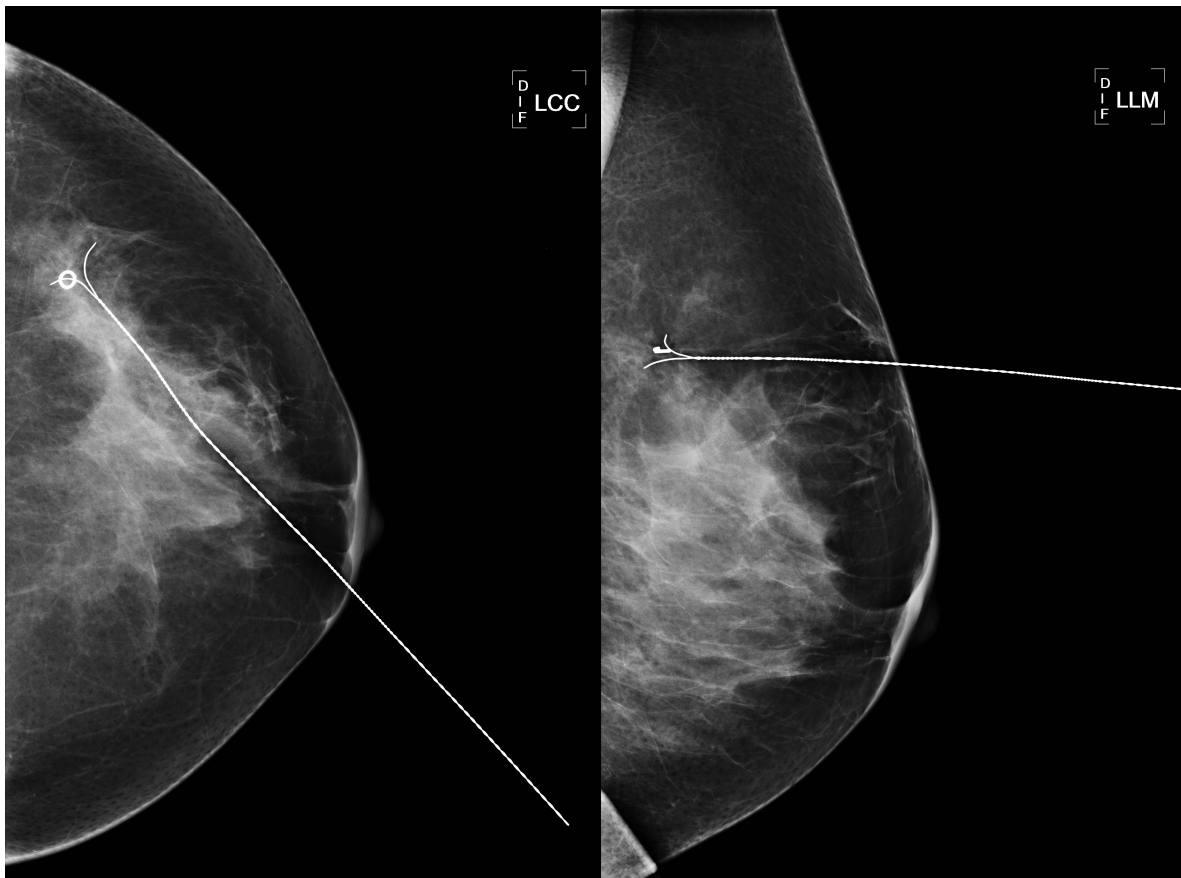


Figure 16. Mammographie de contrôle (face-profil) après mise en place d'un harpon de repérage pré-opératoire. Clip radio-opaque laissé en place lors des biopsies percutanées

L'extrémité externe du harpon (fil métallique) fait saillie à la peau. Le chirurgien planifie son geste en sachant que la lésion cible est centrée par l'extrémité du harpon. Il adapte l'étendue de la résection en fonction de la taille lésionnelle évaluée en imagerie par le radiologue, sans forcément chercher à retirer l'intégralité de la lésion, surtout si elle est de grande taille, l'objectif étant, dans ce cas, de réaliser un échantillonnage histologiquement représentatif. L'exérèse se fait au bistouri électrique sur toute l'épaisseur de la glande, de la peau jusqu'au muscle grand pectoral. Dans ce contexte, contrairement à une chirurgie carcinologique, il n'y

a pas d'exigence de marges. Le chirurgien ne réalise donc pas de recoupe en périphérie de la pièce opératoire.

En l'absence de lésion maligne, il n'y a pas non plus d'indication à laisser des clips chirurgicaux puisqu'il n'y a pas de radiothérapie envisagée au décours.

Si la lésion est visible en mammographie et/ou qu'un clip avait été mis en place lors des biopsies, la pièce d'exérèse est radiographiée (**Figure 17**) afin de vérifier qu'elle les contient. Elle est ensuite orientée et envoyée pour analyse au laboratoire d'anatomopathologie.

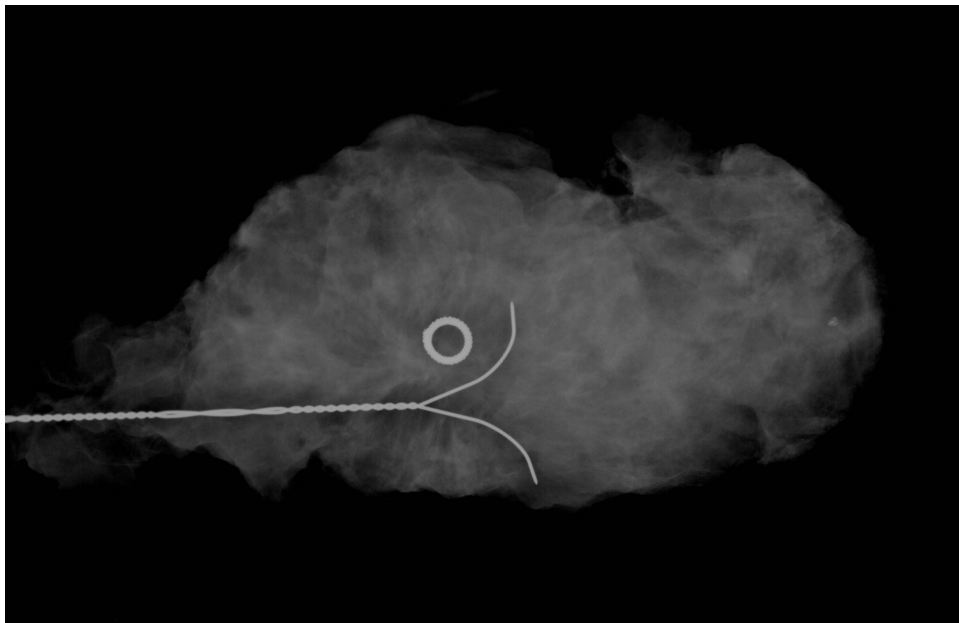


Figure 17. Radiographie d'une pièce d'exérèse chirurgicale après repérage par harpon. Clip radio-opaque laissé en place lors des biopsies percutanées

Afin de garantir un résultat esthétique optimal, en fin de procédure, un remodelage glandulaire est réalisé à l'aide de plusieurs points de suture. Néanmoins, le préjudice esthétique n'est pas négligeable, en particulier lorsque des chirurgies diagnostiques doivent être répétées. Le volume mammaire initial, la taille et le site de l'exérèse (quadrant) sont les éléments prédictifs principaux du résultat esthétique final.

Il s'agit donc d'un geste chirurgical relativement simple d'un point de vue technique, mais qui expose la patiente aux complications inhérentes à toute chirurgie : risques liés à l'anesthésie, risques d'hématomes, complications infectieuses, éventuelles reprises opératoires etc. Par conséquent, l'annonce d'une chirurgie est anxiogène pour les patientes, de même que l'attente des résultats anatomo-pathologiques définitifs.

A noter que la procédure est la même lorsque la CR/LSC est associée à des atypies épithéliales.

II. PROBLEMATIQUES DES CR/LSC

1. Risque accru de développer un carcinome mammaire

a. Risque attribuable aux CR/LSC

Dans la classification de Dupont et Page, les CR/LSC font partie des PMB prolifératives sans atypie. L'évaluation du RR de développer un carcinome mammaire chez les patientes porteuses de telles anomalies est complexe, principalement parce qu'il s'agit d'une gamme de lésions très diverses, souvent associées entre elles (papillome, mastopathie fibro-kystique, adénofibrome, CR/LSC, hyperplasie épithéliale sans atypie et ses sous-types etc.)[38]. L'estimation de ce risque est assez variable dans la littérature. Ces discordances sont en partie dues à des populations étudiées très différentes et à des choix de patientes de référence très variables (seins sans PMB ou avec PMB non prolifératives).

Concernant les CR/LSC, il est difficile de savoir si le risque ultérieur de cancer est lié au fait qu'elles constituent un véritable précurseur carcinomateux ou s'il s'agit simplement d'un marqueur de risque de développer un carcinome mammaire.

En 1985, dans sa première série autoptique réalisée sur des femmes non sélectionnées, Nielsen [38] ne retrouvait pas d'association statistique entre CR/LSC et carcinome mammaire. D'autre part, aucune CR/LSC ne montrait de signe en faveur d'une éventuelle transformation en carcinome infiltrant ou *in situ*. Pourtant, il a observé un taux de CR/LSC plus élevé dans une seconde série de femmes sélectionnées pour leurs ATCD de carcinome mammaire (42% contre 28%)[40].

Dans l'étude cas-témoins de Jacobs et col. [8], la CR/LSC constituait un facteur de risque indépendant de développer un carcinome mammaire avec un RR de 1,8 par rapport aux PMB non prolifératives (suivi médian de 12 ans). En outre, la présence d'une CR/LSC faisait passer le RR de 1,5 à 3 chez les patientes porteuses de PMB prolifératives sans atypie, et de 3,8 à 5,8 chez les patientes porteuses de PMB prolifératives avec atypies.

Plus récemment, Sanders [34] a montré que la survenue de carcinomes invasifs était plus fréquente dans le suivi des patientes ayant un ATCD de CR/LSC par rapport au groupe contrôle (suivi moyen de 20,4 ans). Néanmoins, comme Berg [56] et Bunting [57], il n'a pas pu confirmer formellement cette association statistique, en raison des autres PMB prolifératives fréquemment associées, pourvoyeuses de biais de confusion [34].

En 2013, Aroner [58] a de nouveau retrouvé un surrisque significatif après ajustement sur les PMB associées (OR = 1,6).

On sait également que ce surrisque décroît nettement après 10 ans de suivi [34,58].

Ainsi, qu'elles aient été opérées ou non, la plupart des équipes proposent à leurs patientes ayant un ATCD de CR/LSC une surveillance clinico-radiologique rapprochée pendant 10 ans.

b. Risque attribuable aux lésions associées

Le risque accru de développer un carcinome est également en partie dû aux lésions associées aux CR/LSC et notamment aux atypies épithéliales. En effet, ces lésions constituent un facteur de risque indépendant établi de cancer du sein. Dans la littérature, le RR est estimé autour de 4 [1,59–64].

En 2007, Degnim et col.[2] ont suivi 331 femmes porteuses d'atypies épithéliales pendant une période moyenne de 13.7 ans. Ces femmes présentaient un RR de carcinome mammaire de 3.88. L'élévation du risque était encore plus importante quand les atypies étaient multifocales (c'est-à-dire ≥ 3 foyers atypiques) et qu'il coexistait des calcifications sur l'analyse histologique (RR = 10,35 soit 50% à 20 ans).

Il est difficile de savoir si l'augmentation du risque est la même quel que soit le type d'atypies. Dans cette cohorte, le risque induit par les lésions d'hyperplasie canalaire avec atypies (HCA) et d'hyperplasie lobulaire avec atypies (HLA) n'était pas significativement différent contrairement à ce qui avait été constaté en 1993 par Bodian [65]. Ce dernier retrouvait un RR plus important en présence d'HCA qu'en présence d'HLA (RR = 3.9 contre 2.6 pour des atypies modérées à sévères). Au contraire, en 1997 Marshall [66] a décrit un RR plus important pour l'HLA que pour l'HCA (5,3 contre 2,4).

En 2008, Forgeard et col. [67] ont suivi 135 femmes porteuses d'HCA diagnostiquées par macrobiopsies pendant une période moyenne de 30 mois. Quatre d'entre elles ont développé un carcinome mammaire (3%). Le délai de survenue et leur topographie n'étaient pas en faveur d'une éventuelle sous-estimation initiale, mais positionnaient plutôt l'HCA comme un marqueur de risque de cancer.

Le surrisque est également variable en fonction du contexte clinique. Dans la cohorte de Degnim [2], le RR était plus élevé chez les patientes âgées de moins de 45 ans lors du diagnostic (RR = 6.76). Ce risque lié au jeune âge avait déjà été décrit, notamment dans l'étude prospective de Marshall [66] où les femmes porteuses d'HLA, avaient un RR de développer un cancer de 3,7 si elles étaient ménopausées contre 9.6 si elles ne l'étaient pas. En revanche, selon Dupont et Page [68,69], la prise d'œstrogènes dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ne serait pas associée à une augmentation du risque de carcinome mammaire chez les femmes avec ATCD d'atypies épithéliales. Les ATCD génétiques et familiaux sont évidemment à prendre en compte également quand on étudie le risque de carcinome mammaire.

Enfin, on sait que ce risque varie en fonction du temps et prédomine dans les 10 premières années du suivi. Par exemple, selon Dupont et Page [1], en cas d'hyperplasie épithéliales avec atypies, le RR de carcinome mammaire passe de 9,8 à 3.6 après 10 ans. En cas d'hyperplasie épithéliale sans atypie, il passe de 3,8 à 1,1 après 10 ans.

2. Risque de sous-estimation histologique

a. Risque attribuable aux CR/ LSC

Les liens entre CR/LSC et carcinome mammaire sont encore mal compris. Certains auteurs vont jusqu'à considérer que la CR/LSC constitue un stade évolutif dans le développement du carcinome mammaire (= précurseur carcinomateux)[17,34]. Quoiqu'il en soit, de nombreuses équipes ont montré que, lorsqu'une CR/LSC était considérée comme isolée sur une biopsie percutanée, son exérèse chirurgicale retrouvait de manière non exceptionnelle la présence d'un carcinome associé *in situ* ou invasif (= phénomène d'UGC).

Cependant, les taux d'UGC retrouvés dans la littérature sont extrêmement variables, allant de 0 à 40% [13,15–19,21–25,41]. Ces résultats très hétérogènes sont principalement liés à la petite taille et à l'hétérogénéité des cohortes étudiées, qui mêlent des CR/LSC diagnostiquées par microbiopsies (> 11 G) et par macrobiopsies (\leq 11 G). Or, plusieurs études ont montré l'importance de l'échantillonnage et de l'utilisation d'un SASV pour diminuer le risque de sous-estimation histologique [15–18,20]. Il apparaît donc indispensable de préciser le taux d'UGC dans une population homogène de CR/LSC diagnostiquées exclusivement par macrobiopsies avec SASV et de définir les facteurs prédictifs d'UGC qui permettraient d'identifier les patientes à faible risque pouvant bénéficier d'une désescalade thérapeutique (surveillance clinico-radiologique plutôt que chirurgie).

Les résultats très variables de la littérature sont également dus au fait que les proportions d'incidentalomes radio-histologiques et de CR/LSC macroscopiques sont très différentes entre les séries [50,51,53].

b. Risque attribuable aux lésions associées

Là encore, il faut ajouter le risque d'UGC attribuable aux lésions associées aux CR/LSC et notamment aux PMB prolifératives avec atypies. En effet, plusieurs auteurs ont montré qu'en cas d'atypies épithéliales associées, le risque d'UGC des CR/LSC était significativement augmenté [15,26,27].

En effet, tout comme les CR/LSC, les atypies épithéliales sont elles-mêmes des lésions à risque de sous-estimation histologique. Forgeard et col.[67] ont revu les macrobiopsies (11 G) de 300 patientes réalisées pour explorer des microcalcifications et contenant des lésions d'HCA. L'exérèse chirurgicale seconde a découvert un carcinome associé méconnu chez 29 des 116 patientes opérées soit un taux d'UGC de 25% (26 CCIS et 3 carcinomes invasifs). D'autre part, plusieurs auteurs ont montré que le risque d'UGC était plus important en cas d'HCA comparativement aux autres types d'atypies, le risque minimal étant celui lié à la métaplasie cylindrique avec atypies (MCA). [15,70].

2^{ème} PARTIE: MATERIEL ET METHODES

I. DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude cas-témoins descriptive rétrospective unicentrique, menée au sein de l'Institut Bergonié, CRLCC de Bordeaux.

II. PATIENTES

Dans notre étude, nous avons inclus les patientes ayant bénéficié d'un diagnostic histologique de CR/LSC sur macrobiopsies avec SASV réalisées à l'Institut Bergonié sur une période de 7 ans et 5 mois, entre le mai 2008 et octobre 2015.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur le dossier médical informatisé des patientes.

Nous avons classé les biopsies mammaires en trois catégories selon les données du compte-rendu anatomo-pathologique. Les biopsies étaient classées « bénignes » si la CR/LSC était isolée ou associée à d'autres PMB non atypiques. Elles étaient classées avec « atypies » si la CR/LSC était associée à des atypies épithéliales, mais sans foyer de carcinome. Enfin, elles étaient classées avec « carcinome » si la CR/LSC était associée à un carcinome *in situ* et/ou invasif quelles que soient les autres lésions associées.

En cas de biopsie avec carcinome ou atypies, une exérèse chirurgicale était recommandée systématiquement. Pour les biopsies bénignes, la décision de pratiquer une éventuelle exérèse chirurgicale était discutée en RCP et avec la patiente. Dans tous les cas, une surveillance clinico-radiologique annuelle ultérieure était recommandée.

L'analyse des facteurs de risque d'UGC a été réalisée chez les patientes présentant une biopsie initiale bénigne ou avec atypies ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale seconde. Les biopsies avec carcinome étaient donc exclues de cette analyse. Les biopsies bénignes pouvaient être upgradées en atypies ou en carcinome et les biopsies avec atypies en carcinome.

III. IMAGERIE

Le dossier radiologique initial de l'ensemble des patientes a été revu conjointement par une radiologue interne (Julia Bacci) et une radiologue senior ayant 15 ans d'expérience en imagerie mammaire (Docteur Gabrielle Labrot-Hurtevent). Il incluait les images mammographiques, échographiques et IRM.

Une minorité des examens d'imagerie avait été réalisée hors centre mais était disponible pour la relecture, la grande majorité ayant été effectuée à l'Institut Bergonié.

Avant le 11/08/2014, les mammographies étaient réalisées sur un mammographe numérique SELENIA STEPHANIX™ mis en service le 24/08/2007. Après cette date, elles étaient réalisées sur un autre mammographe SELENIA STEPHANIX™ Dimension 3D.

Les échographies étaient pratiquées avec un échographe SUPERSONIC Imagine™ mis en service en Novembre 2009 et avec un échographe TOSHIBA Aplio™ avant cette date.

Les IRM réalisées au sein de l'Institut étaient pratiquées sur une IRM PHILIPS™ 1.5 Teslas avant 2012 puis sur une IRM AERA SIEMENS™ 1.5 Teslas à partir de janvier 2012.

IV. MACROBIOPSIES

Les macrobiopsies étaient pratiquées avec un système MAMMOTOME™ utilisant un SASV et des aiguilles dont le calibre était compris entre 8 et 11 G. Le guidage était échographique, radiographique (principalement stéréotaxique) ou IRM. Le calibre de l'aiguille était de 10 G pour les macrobiopsies pratiquées sous contrôle échographique, de 8, 10 ou 11 G sous stéréotaxie, et de 8 G sous IRM. Le choix du nombre de fragments prélevés était laissé à la discrétion du radiologue réalisant le geste (le plus souvent entre 6 et 12). La pose d'un clip en fin de procédure était quasiment systématique, d'autant plus que la lésion était de petite taille ou difficilement repérable en post biopsie.

V. ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les données histologiques ont été collectées rétrospectivement dans le dossier informatisé de chaque patiente à partir des comptes-rendus anatomopathologiques.

Pour chaque macrobiopsie classée « avec atypies », une relecture histologique a été réalisée par le Docteur Gaëtan Mac Grogan, pathologiste de l'Institut Bergonié, expert en pathologie mammaire. Cette relecture permettait de confirmer la présence d'atypies épithéliales et d'en préciser leur nature (HCA, HLA, carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) et/ou MCA) et leur étendue (nombre de foyers).

VI. VARIABLES ETUDIEES

1. Données cliniques

Les facteurs de risque cliniques recueillis et étudiés étaient les suivants : le statut ménopausique de la patiente au moment du diagnostic, les antécédents personnels ou familiaux de néoplasie mammaire et la présence d'une anomalie clinique.

Concernant les antécédents familiaux, ils étaient considérés comme significatifs, quand ils réalisaient un score d'Eisinger supérieur ou égal à 3 (**Tableau 1**).

Une anomalie clinique était retenue si l'examen retrouvait une masse palpable en correspondance avec la lésion explorée, une rétraction mamelonnaire, un écoulement mamelonnaire pathologique ou une maladie de Paget du mamelon.

Calcul du Score d'Eisinger	
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire chez une femme avant 70 ans	4

Tableau 1. Calcul du score d'Eisinger [71]

2. Données radiologiques

Les variables radiologiques étudiées étaient la taille mammographique de la lésion et sa présentation en imagerie.

Concernant la taille mammographique, nous avons étudié 2 seuils qui nous semblaient pertinents.

Tout d'abord, nous avons distingué les lésions < 21 mm de celles ≥ 21 mm en se basant sur l'étude de Forgeard et col.[67] réalisée sur 300 macrobiopsies contenant des lésions d'HCA. Dans cette étude, le RR d'UGC en carcinome était plus faible lorsque la lésion radiologique mesurait moins de 21 mm (OR = 0.5 ; $p < 0.05$).

Ensuite, nous avons distingué les lésions ≤ 10 mm de celles > 10 mm. C'est en effet le seuil permettant de différencier une cicatrice radiaire d'une lésion sclérosante. En outre, il s'agit d'une taille en dessous de laquelle une exérèse radiologique complète peut être obtenue lors des macrobiopsies. Enfin, certains auteurs ont décrit un taux d'UGC plus important pour les lésions mesurant plus de 10 mm en mammographie [72].

Concernant la présentation mammographique, les lésions étaient classées en 4 catégories : « DA isolée », « DA avec microcalcifications », « microcalcifications isolées » ou « autres ».

Cette dernière catégorie regroupait les masses isolées, les masses avec microcalcifications, les asymétries de densité et les anomalies échographiques ou IRM sans traduction mammographique. A noter qu'une DA était considérée comme isolée même si elle était associée à une anomalie échographique non masse ou à un rehaussement IRM. En revanche, elle était classée dans la catégorie « autres » si elle était associée à une masse échographique. Les variables « présence d'une DA » et « présence de microcalcifications » étaient ensuite étudiées de manière indépendante, quelles que soient les autres anomalies radiologiques associées.

En échographie, on distinguait les lésions sans traduction échographique des lésions associées à une anomalie échographique « masse » ou « non masse ».

Lorsqu'une IRM avait été réalisée, on recherchait un rehaussement après injection de produit de contraste. S'il était présent, on distinguait les « rehaussements non masses » (RNM) des « rehaussements masses » (RM).

3. Données liées aux modalités de prélèvement

Le calibre de l'aiguille de prélèvement (11, 10 ou 8 G) et les modalités de guidage (radiographique, échographique ou IRM) ont été recueillis et analysés pour chaque patiente.

Concernant le nombre de fragments prélevés, nous avons défini 4 groupes de patientes non exclusifs : « ≥ 6 fragments prélevés » quel que soit le calibre de l'aiguille, « ≥ 12 fragments prélevés » quel que soit le calibre de l'aiguille, « ≥ 6 fragments prélevés avec une aiguille de 8 G » et « ≥ 12 fragments prélevés quel que soit le calibre de l'aiguille ou ≥ 6 fragments prélevés avec une aiguille de 8 G ».

Le seuil de 6 fragments était étudié car c'est le nombre de fragments prélevés en première intention par de nombreuses équipes qui pratiquent les macrobiopsies. En effet, il permet généralement, en une rotation, d'emporter une proportion représentative de la cible lésionnelle.

Le seuil de 12 fragments a été choisi car plusieurs auteurs ont décrit une diminution significative du risque d'UGC lorsqu'au moins 12 fragments étaient prélevés avec un SASV [15,18,73].

Nous avons également considéré les macrobiopsies comprenant au moins 6 fragments de 8 G car on sait que 6 fragments prélevés avec une aiguille de 8 G fournissent en moyenne 0,2192 grammes de tissu de plus que 12 prélèvements de 10 G [54].

Enfin, pour cette raison, nous avons étudié une 4^{ème} catégorie rassemblant les deux derniers groupes de patientes : « ≥ 12 fragments prélevés quel que soit le calibre de l'aiguille ou ≥ 6 fragments prélevés avec une aiguille de 8 G ».

4. Données histologiques

Les variables histologiques analysées étaient la présence d'atypies épithéliales et le cas échéant, le type d'atypies, le nombre de foyers d'atypies épithéliales et d'HCA.

Concernant le nombre foyers d'atypies épithéliales, on différenciait les biopsies comportant ≥ 3 foyers de celles qui en comportaient moins de 3. Nous avons choisi ce seuil en nous appuyant sur l'étude de Degnim [2]. Dans cette étude, quand il existait des microcalcifications en mammographie, la présence de ≥ 3 foyers d'atypies épithéliales était associée à un surrisque de développer un cancer du sein durant le suivi (RR = 10.35).

Pour les biopsies contenant de l'HCA, on distinguait également celles qui en contenaient ≥ 3 foyers de celles qui en contenaient moins de 3. Ce seuil a été défini d'après l'étude de Forgeard [67] qui retrouvait un RR d'UGC plus faible lorsque le nombre de foyers d'HCA était ≤ 2 (OR = 0.2 ; $p < 0.01$).

Enfin les différents types d'atypies étaient comparés entre eux : HCA, HLA, MCA et CLIS.

5. Donnée radio-histologique combinée

En se basant sur l'étude de Degnim [2], nous avons étudié l'impact de la présence conjointe de microcalcifications en mammographie et de ≥ 3 foyers d'atypies épithéliales en histologie.

6. Donnée liée à la corrélation radio-histologique

Enfin, la dernière variable étudiée faisait appel à la corrélation radio-histologique, élément capital en sénologie. Quand les macrobiopsies avaient été réalisées pour explorer une DA (isolée ou associée à des microcalcifications), on considérait que la CR/LSC découverte était en concordance avec l'anomalie mammographique, et qu'il s'agissait donc d'une lésion « cible ». Au contraire, en l'absence de DA en mammographie, on considérait que la découverte de la CR/LSC sur les macrobiopsies était fortuite. La CR/LSC était alors considérée comme un incidentalome radio-histologique, sans signal radiologique propre.

VII. SUIVI

Dans un souci de reproductibilité, nous avons choisi la date des macrobiopsies comme point de départ du suivi.

Les données de ce suivi ont été recueillies de manière rétrospective sur le dossier médical informatisé des patientes, à partir des comptes-rendus de consultation et d'imagerie.

Elles ont ensuite été complétées par une enquête téléphonique qui consistait à demander aux patientes à quand remontait leur dernière consultation médicale et s'il y avait eu des événements particuliers sur le plan mammaire, depuis les biopsies initiales.

Le suivi avait pour but d'étudier le risque ultérieur de développer un carcinome mammaire chez les femmes ayant un ATCD de CR/LSC. Par conséquent, pour cette partie de l'étude, nous avons exclu les patientes porteuses d'une mutation BRCA, et celles ayant un ATCD personnel de cancer du sein *in situ* ou infiltrant. Les patientes chez lesquelles un carcinome synchrone était retrouvé sur les biopsies ou sur la pièce opératoire étaient également exclues. En effet, pour ces femmes, l'ATCD de carcinome constituait un biais de confusion évident.

VIII. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des données a été réalisée dans le service de biostatistiques de l'Institut Bergonié à l'aide du logiciel SAS version V9.3.

Les résultats sur les données qualitatives sont décrits en termes d'effectifs et de pourcentages. Les résultats sur les données quantitatives sont décrits par leurs médianes et leurs étendues [minimum – maximum].

Pour les données qualitatives, l'analyse univariée des facteurs prédictifs d'UGC a été réalisée par le test du Chi-2 ou le test de Fisher en fonction des effectifs. Pour les données quantitatives, elle a été réalisée par le test non paramétrique de Wilcoxon.

Les différences étaient considérées comme significatives lorsque $p < 0.05$. Pour les variables ayant un $p < 0.10$, les OR ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) calculés par une régression logistique étaient rapportés (test de Wald).

Du fait du faible nombre des événements à prédire (UGC), nous n'avons pas pu réaliser d'analyse multivariée.

Les probabilités de développer un carcinome mammaire au cours du suivi ont été calculées avec la méthode de Kaplan-Meier. Les patientes opérées et non opérées ont été comparées par le test de Log Rank.

3^{EME} PARTIE: RÉSULTATS

I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ETUDIEE ET DES CR/LSC

Nous avons inclus 174 macrobiopsies consécutives de CR/LSC réalisées chez 172 patientes (lésions bilatérales chez une patiente et lésions bifocales unilatérales chez une patiente).

L'âge moyen des patientes était de 53,4 ans [25 – 83] dans la population totale et de 53,3 ans [25 – 76] dans le sous-groupe opéré.

La lésion était dans le sein droit dans 38,5% des cas (67/174) et dans le sein gauche dans 61,5% des cas (107/174).

Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan mammo-échographique et certaines d'entre elles d'une IRM complémentaire (21,8%).

En mammographie, la taille lésionnelle médiane était de 20 mm [3 – 90] dans la population totale ainsi que dans le sous-groupe chirurgie. Elle était de 18,5 mm [3 – 70] parmi les patientes non opérées.

Toutes les patientes ont bénéficié de macrobiopsies initiales avec SASV.

Cinquante-six macrobiopsies ont été pratiquées sous contrôle échographique (32,2%) avec un nombre moyen de fragments prélevés de 5.9 [3 – 14]. Cent-onze ont été pratiquées sous contrôle radiographique (63,8%) avec un nombre moyen de fragments prélevés de 11.5 [1 – 24]. Enfin, 7 ont été pratiquées sous contrôle IRM (4%) avec un nombre moyen de fragments prélevés de 15.6 [8 – 24].

Au total, le nombre moyen de fragments prélevés était de 9,9 [1 – 24] parmi les 174 macrobiopsies initiales et également de 9.9 [3 – 24] parmi les 88 macrobiopsies « bénignes » ou avec « atypies » suivies d'une exérèse chirurgicale.

Le **Tableau 2** reprend en détails les données cliniques et radiologiques de ces patientes, ainsi que les données liées aux modalités de prélèvement et de prise en charge.

	TOTAL (n = 174)		Biopsies « bénignes » ou « avec atypies » opérées (n= 88)	
	n	%	n	%
Ménopause				
Pré	82	47,1	53	60,2
Post	92	52,9	35	39,8
ATCD personnels ou familiaux				
Absents	115	66,1	70	79,5
Présents	59	33,9	18	20,5
Anomalie clinique				
Absente	156	89,7	79	89,8
Présente	18	10,3	9	10,2
Taille mammographique (mm)	23,6			
≤ 10	47	27	23	26,1
> 10	120	68,7	64	72,7
< 21	90	51,7	48	54,5
≥ 21	77	44,3	39	44,3
Présentation mammographique				
DA isolée	26	14,9	19	21,6
DA + microcalcifications	41	23,6	30	34,1
Microcalcifications isolées	73	42	25	28,4
Autres	34	19,5	14	15,9
Présence de microcalcifications	126	72,4	59	67
Présence d'une DA	67	38,5	54	61,4
Score BIRADS-ACR				
ACR1	0	0	0	0
ACR2	1	0,05	1	1,1
ACR3	1	0,05	1	1,1
ACR4	159	91,4	82	93,2
ACR5	13	7,5	4	4,5
Anomalie échographique				
Présente	70	40,2	43	48,9
Masse	15	8,6	4	4,5
Non masse	55	31,6	39	44,3
Réalisation d'une IRM	38	21,8	23	26,1
Rehaussement IRM				
Absent	8	21,1	4	17,4
Rehaussement	30	78,9	19	82,6
RM	26	68,4	3	13
RNM	4	10,5	16	69,6
Type de guidage				
Radiographie	112	64,4	49	55,7
Echographie	55	31,6	35	39,8
IRM	7	4	4	4,5
Calibre de l'aiguille (G)				
8	31	17,8	11	12,5
10	68	39,1	42	47,7
11	75	43,1	35	39,8
Nombres de prélèvements	9,94			
≥ 6	149	85,6	72	81,8
≥ 12	90	51,7	41	46,6
≥ 12 ou ≥ 6 de 8G	111	63,8	48	54,5
≥ 6 et calibre 8G	31	17,8	11	12,5
Chirurgie d'exérèse	122	70,1	-	-

Tableau 2. Caractéristiques cliniques, radiologiques, de prélèvement et taux de chirurgie

Parmi ces 174 macrobiopsies retrouvant une CR/LSC, 34 contenaient un carcinome associé (19,5%): 15 CCIS (8,6%) et 19 carcinomes infiltrants avec ou sans contingent *in situ* (10,9%).

Parmi les 34 carcinomes, 3 étaient de type tubuleux (8.8%) et 1 de type mucineux (2.9%). Les autres correspondaient à des carcinomes infiltrants TNS. Ces 34 biopsies avec carcinome ont été exclues de l'étude comparative visant à étudier les taux et les facteurs prédictifs d'UGC.

Parmi les 140 macrobiopsies sans carcinome restantes, 92 retrouvaient une CR/LSC isolée ou associée à des lésions bénignes (« biopsies bénignes ») (52,9%) et 48 retrouvaient une CR/LSC associée à des atypies épithéliales (« biopsies avec atypies ») (27,6%). Les données histologiques des 174 macrobiopsies initiales sont détaillées dans le **Tableau 3**.

	TOTAL (n = 174)		Biopsies « bénignes » ou « avec atypies » opérées (n= 88)	
	n	%	n	%
Incidentalome radio-histologique	99	56,9	33	37,5
Atypies épithéliales				
Présentes	71	40,8	-	-
Présentes sans carcinome (Biopsies « avec atypies »)	48	27,6	40	45,5
Absentes sans carcinome (Biopsies « bénignes »)	92	52,9	48	54,5
Nombres de foyers d'atypies épithéliales		(/48)		(/40)
< 3	14	29,2	11	27,5
≥ 3	34	70,8	29	72,5
Nombres de foyers d'HCA		(/48)		(/40)
1 à 2	11	22,9	10	25
≥ 3	17	35,4 - 9,8	15	37,5
Types d'atypies épithéliales		(/48)		(/40)
HCA	28	58,3	25	62,5
HLA	14	29,2	12	30
MCA	31	64,6	25	62,5
CLIS	3	6,3	3	7,5
≥ 3 foyers d'atypies épithéliales + calcifications		(/48)		(/40)
Oui	29	60,4	25	62,5
Non (mais atypies présentes)	19	39,6	15	37,5
Carcinome sur les macrobiopsies				
Non	140	80,5	-	-
Oui	34	19,5	-	-
CCIS	15	8,6	-	-
Carcinome infiltrant ± CCIS	19	10,9	-	-

Tableau 3. Données histologiques des macrobiopsies

Au total, 122 macrobiopsies ont été suivies d'une exérèse chirurgicale (70,1%) dont 88 parmi les 140 macrobiopsies sans carcinome (62,6%). Le taux de chirurgie était de 52.2% parmi les macrobiopsies bénignes (48/92) et de 83.3% parmi les macrobiopsies avec atypies (40/48) (**Figure 18**).

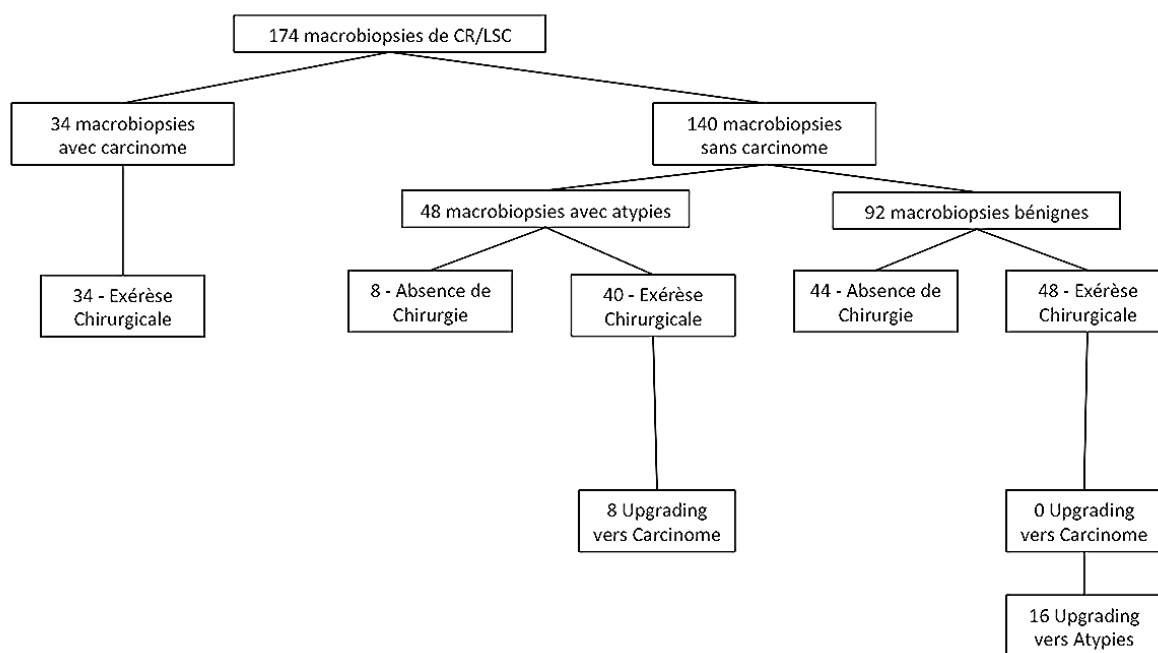


Figure 18. Flow chart - UGC

II. TAUX D'UPGRADING CHIRURGICAL

1. Taux d'upgrading chirurgical de « Bénin » vers « Carcinome »

Aucune des 48 macrobiopsies « bénignes » suivies d'une chirurgie d'exérèse n'a fait l'objet d'un UGC en carcinome, et ce quelles que soient les données cliniques, radiologiques ou les modalités de prélèvement (**Figure 18**).

2. Taux d'upgrading chirurgical de « Atypies » vers « Carcinome »

Dans notre série, parmi les 40 macrobiopsies avec atypies suivies d'une exérèse chirurgicale, 8 ont été upgradées en carcinome (20% ; IC95% [9% – 35,7%]). (**Figure 18**). Parmi ces 8 carcinomes, on retrouvait 6 CCIS (6,8%) et 2 carcinomes infiltrants TNS (2,3%) dont un mesurant seulement 2 mm (**Tableau 4**).

Pour 2 des 6 macrobiopsies upgradées en CCIS, le commentaire suivant était retrouvé dans le compte-rendu anatomopathologique : « multiples foyers d'HCA à la limite du CCIS ». Dans ces deux cas, les atypies épithéliales étaient étendues sur les biopsies, avec respectivement 9 foyers (dont 7 d'HCA) et 11 foyers (dont 10 d'HCA).

Type de carcinome	Taille (mm)	Grade	Anomalie			Présentation mammographique	Taille mammographie (mm)	Types d'atypies	Nombre de foyers d'atypies
			Ménopause	clinique	Antécédents				
CCIS	4	intermédiaire	oui	non	oui	DA + Calcifications	30	HCA - HLA	9
CCIS	4,5	bas	non	non	non	DA + Calcifications	20	HCA	2
CCIS	4,5	haut	oui	non	non	DA + Calcifications	10	HCA	5
CCIS	6	intermédiaire	non	oui	oui	Autre (masse)	12	HCA	8
CCIS	6	intermédiaire	oui	non	non	DA + Calcifications	20	MCA	1
CCIS	24	bas	non	non	non	Calcifications	70	HCA-MCA	11
CI ^a	2	non gradable	non	non	non	DA + Calcifications	43	MCA-HCA	3
CI ^a	13	II	oui	non	non	Autre (masse)	37	HCA-HLA	2

^aCI = Carcinome infiltrant

Tableau 4. Description clinique, radiologique et histologique des 8 macrobiopsies avec atypies upgradées en carcinome

3. Taux d'upgrading chirurgical de « Bénin » vers « Atypies »

Des atypies épithéliales ont été retrouvées sur la pièce opératoire de 16 des 48 biopsies « bénignes » opérées (33.3%) (**Figure 18**). Elles comprenaient des lésions d'HCA dans 6 cas (12,5%), des lésions de MCA dans 8 cas (16,7%) et des lésions d'HLA dans 6 cas (12,5%).

III. FACTEURS DE RISQUE D'UPGRADING EN CARCINOME EN CAS D'ATYPIES SUR LA BIOPSIE

1. Facteurs de risque cliniques

Les taux d'UGC de atypies vers carcinome en fonction des données cliniques sont résumés dans le **Tableau 5**.

Parmi les biopsies avec atypies, il n'y avait pas de différence significative ($p > 0.05$) entre les patientes upgradées et non upgradées sur les variables cliniques évaluées : statut ménopausique, antécédents personnels ou familiaux de néoplasie mammaire et présence d'une anomalie à l'examen clinique. L'étude de l'âge en continu ne montrait pas non plus de différence significative entre les patientes upgradées et non upgradées avec des médianes respectives de 51.5 ans [44 – 59] et 54 ans [36 – 69] ($p = 0.72$).

	Total		Upgrading de « atypies vers carcinome »				p (Fisher)
	N(40)	% col.	0		1		
			N(32)	%	N(8)	%	
Ménopause	20	50.0	16	80.0	4	20.0	1
ATCD de cancer du sein	9	22.5	7	77.8	2	22.2	1
Anomalie clinique	3	7.5	2	66.7	1	33.3	0.50

Tableau 5. Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des données cliniques

2. Facteurs de risque radiologiques

Les taux d'UGC de « atypies » vers carcinome en fonction des données radiologiques sont résumés dans le **Tableau 6**.

	Total		Upgrading de « atypies vers carcinome »				p (Fisher)	
	N(40)	%	0		1			
			N(32)	%	N(8)	%		
Taille mammographique (mm)								
≤ 10								
	NA ^a	1	2.5	1	100.0	0	0.0	0.11
	Non	22	55.0	15	68.2	7	31.8	
	Oui	17	42.5	16	94.1	1	5.9	
≥ 21								
	NA ^a	1	2.5	1	100.0	0	0.0	0,40
	Non	26	65.0	22	84.6	4	15.4	
	Oui	13	32.5	9	69.2	4	30.8	
Présentation mammographie								
	DA + Microcalcifications	12	30.0	7	58.3	5	41.7	0,04
	Microcalcifications isolées	20	50.0	19	95.0	1	5.0	0,04
	DA isolée	2	5.0	2	100.0	0	0.0	1
	Autres	6	15.0	4	66.7	2	33.3	0.6
	Présence d'un DA	16	40	10	62.5	6	37.5	0.04
	Présence de Microcalcifications	34	85.0	27	79.4	7	20.6	1
Anomalie échographique								
	Masse	1	2.5	1	100.0	0	0.0	1
	Non masse	10	25.0	7	70.0	3	30.0	0.34
Rehaussement IRM								
	NA ^b	32	80	26	81.3	6	18.8	1
	Absent	2	5	2	100.0	0	0.0	
	Présent	6	15	4	66.7	2	33.3	

^a Non applicable en l'absence d'anomalie décelée en mammographie

^b Non applicable en l'absence d'IRM réalisée en pré-opérateur

Tableau 6. Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des données radiologiques

Concernant la taille mammographique, les lésions >10 mm présentaient des taux d'UGC de « atypies » en carcinome plus importants que les lésions ≤ 10 mm (31.8% versus 5.9%), sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p = 0.11). Un seuil de taille placé à 21mm était encore moins discriminatif (p = 0.40). En revanche, l'étude de la taille en continu montrait qu'en mammographie, les lésions upgradées présentaient une taille significativement plus importante que les lésions non upgradées (médiane = 25 mm [10 – 70] vs 10 mm [3 – 40] ; p = 0.03) (**Figure 19**).

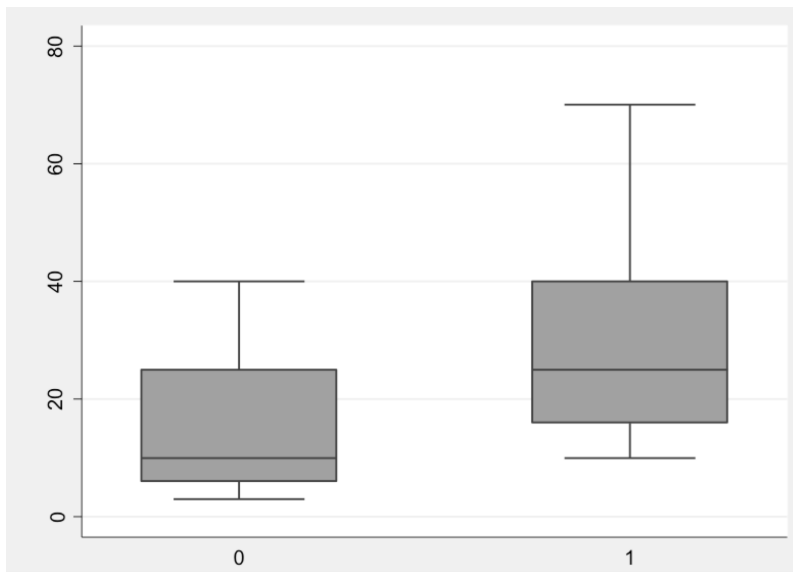


Figure 19. Répartition des tailles lésionnelles mammographiques. Boxplot 0 : biopsies avec atypies non upgradées en carcinome ; boxplot 1 : biopsies avec atypies upgradées en carcinome

La présence de microcalcifications mammographiques n'était pas en soi un facteur de risque d'UGC en carcinome ($p = 1$).

A l'inverse, la présence d'une DA, était liée un plus grand risque d'UGC en carcinome (OR = 6.6 (IC95% [1.128 – 38.604] ; $p = 0.0363$)), notamment quand elle était associée à des microcalcifications avec un OR = 5.952 (IC95% [1.133 – 31.263] ; $p = 0.035$).

En revanche, quand les microcalcifications étaient isolées, le risque d'UGC en carcinome diminuait nettement avec un OR = 0.098 (IC95% [0.011-0.892] ; $p = 0.0393$). De même, aucune des 2 DA isolées n'a été upgradée, bien qu'elles mesuraient respectivement 30 mm et 40 mm en mammographie

Lorsque la présentation mammographique était classée « DA isolée », « DA + microcalcifications » ou « microcalcifications isolées », la présence d'une lésion non masse en échographie ne permettait pas de préjuger du risque d'UGC ($p = 0.34$).

Parmi les 40 biopsies avec atypies opérées, seulement 8 avaient bénéficié d'une IRM préopératoire (20%), ce qui ne permet pas une analyse statistique précise. Toutefois, on peut noter que les 2 lésions non rehaussées en IRM n'ont pas été upgradées en carcinome, bien qu'elles présentaient des atypies épithéliales étendues sur les biopsies : respectivement 5 foyers d'atypies dont 4 d'HCA et 4 foyers d'atypies dont 3 d'HCA.

Nous avons également constaté qu'en cas de DA ≥ 25 mm en mammographie, le taux d'UGC de « atypies » vers carcinome était significativement plus faible si aucune anomalie n'était décelée à l'examen clinique (OR = 0.054 ; IC95% [0.005 – 0.625] ; $p = 0.0195$).

3. Facteurs de risque liés aux modalités de prélèvement

Les taux d'UGC de « atypies » vers carcinome en fonction des modalités de prélèvement sont détaillés dans le **Tableau 7**.

Concernant le calibre de l'aiguille, il n'y avait pas de différence significative entre les patientes upgradées et non upgradées ($p > 0,05$).

Le fait de prélever au moins 12 fragments permettait une diminution significative du risque d'UGC de « atypies » vers carcinome ($p = 0.036$) avec un OR = 0,130 (IC95% [0,022 – 0,771] ; $p = 0,0246$).

Concernant la modalité de guidage, le risque d'UGC était similaire pour les biopsies réalisées sous contrôle échographique et radiographique. Aucune des biopsies avec atypies suivies d'une chirurgie d'exérèse n'avait été prélevée sous guidage IRM.

	Total		Upgrading de « atypies » vers carcinome				P (Fisher)
	N(40)	%	0		1		
			N(32)	%	N(8)	%	
Taille de l'aiguille (G)							
8	6	15.0	4	66.7	2	33.3	0.12
10	13	32.5	9	69.2	4	30.8	
11	21	52.5	19	90.5	2	9.5	
Nombre de fragments							
≥ 6	37	92.5	29	78.4	8	21.6	1
≥ 6 de 8G	6	15.0	4	66.7	2	33.3	0.58
≥ 12	25	62.5	23	92.0	2	8.0	0,036
≥ 12 <u>ou</u> ≥ 6 de 8G	30	75.0	26	86.7	4	13.3	0.09
Modalité de Guidage							
Echographie	8	20.0	5	62.5	3	37.5	0.32
Radiographie	32	80.0	27	84.4	5	15.6	0.32
IRM	0	0					

Tableau 7. Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des modalités de prélèvement

4. Facteurs de risque histologiques

Les taux d'UGC de « atypies » vers carcinome en fonction des données histologiques sont détaillés dans le **Tableau 8**.

Nous rappelons qu'en l'absence d'atypie épithéliale sur les macrobiopsies, aucun UGC en carcinome n'est survenu contre 8 UGC en présence d'atypies (20%). Le risque n'était pas significativement différent entre les différents types d'atypies même pour l'HCA ($p = 0,22$). En outre, le surrisque n'était pas significativement augmenté lorsqu'il y avait ≥ 3 foyers d'atypies ($p = 0.66$) ou ≥ 3 foyers d'HCA ($p = 0.44$).

	Total		Upgrading de « atypies » vers carcinome				P (Fisher)
	N(40)	%	0		1		
			N(32)	%	N(8)	%	
Atypies épithéliales	40	100.0	32	80.0	8	20.0	
Types d'atypies							
MCA	25	62.5	22	88.0	3	12.0	0.13
HCA	25	62.5	18	72.0	7	28.0	0.22
HLA	12	30.0	10	83.3	2	16.7	1
CLIS	3	7.5	3	100.0	0	0.0	1
Extension des atypies							
≥ 3 foyers d'atypies	29	72.5	24	82.8	5	17.2	0.66
≥ 3 foyers d'HCA	15	37.5	11	73.3	4	26.7	0.44

Tableau 8. Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en fonction des données histologiques

5. Facteur de risque radio-histologique combiné

Dans notre série, la présence simultanée de microcalcifications en mammographie et de ≥ 3 foyers d'atypies épithéliales sur les biopsies n'augmentait pas le risque d'UGC en carcinome par rapport à l'ensemble des macrobiopsies avec atypies ($p = 0.44$) (Tableau 9).

	Total		Upgrading de « atypies » vers carcinome				P (Fisher)
	N(40)	%	0		1		
			N(32)	%	N(8)	%	
≥ 3 foyers d'atypies + calcifications	25	62.5	21	84.0	4	16.0	0.44

Tableau 9. Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en cas de présence simultanée de microcalcifications et de ≥ 3 foyers d'atypies

6. Facteur de risque lié à la corrélation radio-histologique

Les CR/LSC considérées comme des incidentalomes radio-histologiques avaient un taux d'UGC de « atypies » vers carcinome plus faible (8.7%) que les CR/LSC « cibles » présentant une traduction propre en mammographie (35.3%), avec une différence à la limite de la significativité (OR = 0.175 IC95% [0.030 – 1.014] ; $p = 0.0518$) (Tableau 10).

	Total		Upgrading de « atypies vers carcinome »				p (Fisher)
	N(40)	%	0		1		
			N(32)	%	N(8)	%	
Incidentalome radio-histologique	23	57.5	21	91.3	2	8.7	0,05
CR/LSC « cible »	17	42.5	11	64.7	6	35.3	

Tableau 10. Taux d'UGC de "atypies" vers carcinome en cas d'incidentalome radio-histologique

IV. FACTEURS DE RISQUE D'UPGRADING EN ATYPIES EN CAS DE BIOPSIE BENIGNE

1. Facteurs de risque cliniques

Les taux d'UGC de « bénin » en atypies en fonction des données cliniques sont résumés dans le **Tableau 11**. Ils n'étaient pas significativement différents selon le statut ménopausique, la présence d'antécédents personnels ou familiaux de néoplasie mammaire ou d'une anomalie à l'examen clinique.

	Total		Upgrading « bénin » vers atypies				p
	N(48)	%	0		1		
			N(32)	%	N(16)	%	
Ménopause	15	31.3	8	53.3	7	46.7	0.19
ATCD de cancer du sein	9	18.8	5	55.6	4	44.4	0.46
Anomalie clinique	6	12.5	4	66.7	2	33.3	1

Tableau 11. Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en fonction des données cliniques

2. Facteurs de risque radiologiques

Les taux d'UGC de « bénin » en atypies en fonction des données radiologiques sont détaillés dans le **Tableau 12**.

La taille mammographique n'était pas statistiquement associée au risque d'UGC de « bénin » vers atypies ($p \gg 0.05$).

Le risque d'UGC en atypies n'était pas non plus différent selon le type de présentation mammographique.

Pour les présentations « DA isolée », « DA + microcalcifications » et « microcalcifications isolées », la présence d'une anomalie non masse en échographie était associée à une tendance non significative à la réduction du risque d'UGC en atypies (OR = 0.354 ; IC95% [0.102 – 1.220] ; $p = 0.0999$).

Seulement 15 des patientes opérées à la suite d'une biopsie bénigne avaient bénéficié d'une IRM préopératoire, ce qui ne permet pas de réaliser une analyse statistique. Dans ce sous-groupe très limité, la présence d'un rehaussement en IRM ne semblait pas induire de surrisque d'UGC en atypies.

	Total		Upgrading « bénin » vers atypies				p
	N (48)	%	0		1		
			N(32)	%	N(16)	%	
Taille mammographique (mm)							
≤ 10							
Non	42	87.5	28	66.7	14	33.3	1
Oui	6	12.5	4	66.7	2	33.3	
≥ 21							0.41
Non	22	45.8	16	72.7	6	27.3	
Oui	26	54.2	16	61.5	10	38.5	
Présentation mammographique							
DA + Microcalcifications	18	37.5	12	66.7	6	33.3	1
Microcalcifications isolées	5	10.4	2	40.0	3	60.0	0.32
DA isolée	17	35.4	12	70.6	5	29.4	0.67
Autres	8	16.7	6	75.0	2	25.0	0.70
Présence d'une DA	38	79.2	26	68.4	12	31.6	0.71
Présence de microcalcifications	25	52.1	15	60.0	10	40.0	0.31
Anomalie échographique							
Masse	4	8.3	2	50.0	2	50.0	0.59
Non masse	29	60.4	22	75.9	7	24.1	0.095
Rehaussement IRM							
NA ^a	33	68.7	22	66.7	11	33.3	1
Absent	2	4.2	1	50	1	50.0	
Présent	13	27.1	9	69.2	4	30.8	

^a Non applicable en l'absence d'IRM réalisée en pré-opératoire

Tableau 12. Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en fonction des données radiologiques

3. Facteurs de risque liés aux modalités de prélèvement

Les taux d'UGC de « bénin » en atypies en fonction des modalités de prélèvement sont résumés dans le **Tableau 13**.

Le taux d'UGC était plus élevé lorsque les macrobiopsies avaient été réalisées sous guidage radiographique ($p = 0.03$) avec un OR = 3.857 (IC95% [1.082 – 13.751] ; $p = 0.0374$). A noter également qu'aucune des 4 lésions prélevées sous IRM n'a été upgradée en atypies.

Un calibre d'aiguille de 11 G était associé à un plus grand risque d'UGC en atypies que les calibres plus larges (10 ou 8 G) ($p = 0.042$) avec un OR = 4.333 (IC95% [1.155 – 16.258] ; $p = 0.0297$).

	Total		Upgrading Bénin vers Atypies				p
	N(48)	%	0		1		
			N(32)	%	N(16)	%	
Taille de l'aiguille (G)							
8	5	10.4	5	100.0	0	0.0	0.042
10	29	60.4	21	72.4	8	27.6	
11	14	29.2	6	42.9	8	57.1	
Nombre de fragments							
≥ 6	35	72.9	24	68.6	11	31.4	0.74
≥ 6 de 8G	5	10.4	5	100.0	0	0.0	0.15
≥ 12	16	33.3	8	50.0	8	50.0	0.08
≥ 12 <u>ou</u> ≥ 6 de 8G	18	37.5	10	55.6	8	44.4	0.21
Modalité de guidage							
Echographie	27	56.3	20	74.1	7	25.9	0.23
Radiographie	17	35.4	8	47.1	9	52.9	0.03
IRM	4	8.3	4	100.0	.	.	0.29

Tableau 13. Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en fonction des modalités de prélèvement

4. Facteur de risque lié à la corrélation radio-histologique

Les taux d'UGC de « bénin » en atypies étaient comparables parmi les CR/LSC considérées comme des incidentalomes radio-histologiques et les CR/LSC « cibles » (Tableau 14).

	Total		Upgrading « bénin » vers atypies				p
	N (48)	%	0		1		
			N(32)	%	N(16)	%	
Incidentalome radio-histologique	10	20.8	6	60.0	4	40.0	0.71
CR/LSC « cible »	38	79.2	26	68.4	12	31.6	

Tableau 14. Taux d'UGC de "bénin" vers atypies en cas d'incidentalome radio-histologique

V. SUIVI : RISQUE ULTERIEUR DE DEVELOPPER UN CARCINOME MAMMAIRE

A partir de notre population totale (n = 174), nous avons exclu 34 patientes ayant un carcinome sur la biopsie initiale, 8 patientes upgradées en carcinome après la chirurgie, 17 ayant un ATCD personnel de cancer du sein et une patiente mutée BRCA1. Parmi les 114 patientes restantes, nous en avons exclu 20 supplémentaires pour lesquelles nous ne disposons d'aucun suivi.

L'analyse du risque ultérieur de développer un carcinome mammaire portait donc sur 94

patientes. 63 avaient des biopsies « bénignes » et 31 avaient des biopsies « avec atypies ».

La durée médiane du suivi était de 51 mois IC 95% [42,0 – 63,0] : 51 mois min-max [1 – 128] chez les patientes avec biopsies « bénignes » et 54 mois min-max [1 - 116] chez les patientes avec atypies.

Les patientes opérées (n = 61) et non opérées (n = 33) présentaient des médianes de suivi respectives de 59 mois min-max [1 – 128] et 45 mois min-max [6 – 109], avec des durées moyennes similaires (respectivement 55,5 et 51,9 mois).

Lors du suivi, 6 carcinomes mammaires sont survenus (6,4%) : 2 carcinomes infiltrants TNS, 2 carcinomes infiltrants lobulaires et 2 CCIS (**Tableau 15**).

	CI ^a TNS	CI ^a TNS	CI ^a Lobulaire	CCIS	CCIS	CI ^a Lobulaire
Grade	III	II	I	Haut	Intermédiaire	II
Délai (mois)	9	13	17	30	40	83
Côté	Gauche	Gauche	Gauche	Gauche	Gauche	Droit
Quadrant	Union des quadrants inférieurs, sillon sous-mammaire (à 51 mm du site de biopsie)	-	Union des quadrants supérieurs (à 37mm du site de biopsie)	Quadrant supéro-externe	Union des quadrants supérieurs	-
Côté initial CR/LSC	Gauche	Droit	Gauche	Gauche	Gauche	Gauche
Quadrant initial CR/LSC	Union des quadrants externes	Union des quadrants supérieurs	Union des quadrants supérieurs	Quadrant supéro-externe	Rétro-aréolaire	Union des quadrants externes
Calibre aiguille (G)	10	11	11	11	11	11
Nombre fragments	4	18	12	12	12	12
Statut biopsie	Bénigne	Avec atypies	Bénigne	Bénigne	Avec atypies	Avec atypies
Chirurgie	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Age au diagnostic (ans)	50	53	50	46	44	60

^aCI = Carcinome infiltrant

Tableau 15. Description des 6 carcinomes survenus dans le suivi

Trois carcinomes (50%) sont survenus chez des patientes avec biopsies bénignes soit 4,8% de cette sous-population, et 3 (50%) chez des patientes avec atypies soit 9,7% de cette sous-population.

D'autre part, 3 (50%) sont survenus chez des patientes opérées soit 4,9% de cette sous-population et 3 (50%) chez des patientes non opérées soit 9,1% de cette sous population (**Figure 20**). Néanmoins, la probabilité globale de survenue d'un carcinome dans le suivi n'était pas différente chez les patientes opérées et non opérées (p = 0,39).

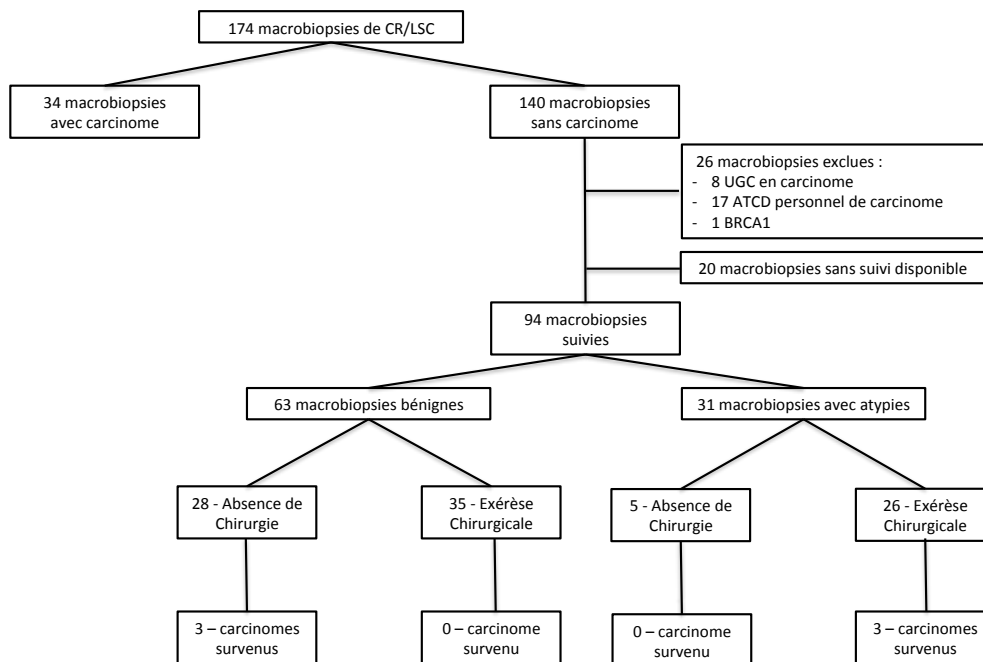


Figure 20. Flow chart - Survenue de carcinomes durant le suivi

Le délai médian de survenue était de 23.5 mois min-max [9 – 83] avec une moyenne de 32 mois. Trois carcinomes sont survenus dans les 2 premières années suivant la biopsie (50%) et 3 après 2 ans de suivi.

Chez les patientes non opérées, les carcinomes sont survenus après des intervalles respectifs de 9, 17 et 30 mois. Chez les patientes opérées, ils sont survenus après des intervalles respectifs de 13, 40 et 83 mois (**Figure 21**).

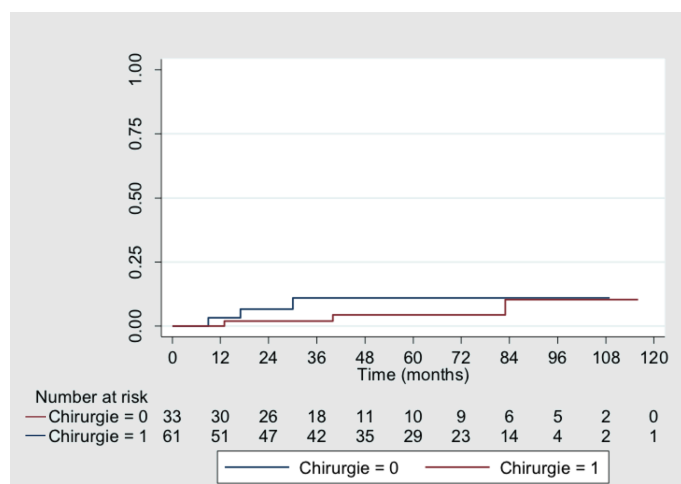


Figure 21. Probabilité de survenue d'un carcinome au cours du suivi chez les patientes opérées (rouge) et non opérées (bleu)

I. DISCUSSION DES RESULTATS

1. Population et taux d'intervention chirurgicale

Avec 88 CR/LSC opérées dont 48 biopsies « bénignes », il s'agit de la seconde plus grande série de CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV après celle de Miller [26]. En outre, à notre connaissance, il s'agit de la seule série homogène incluant exclusivement des CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV.

Pour vérifier la représentativité de notre échantillon et l'applicabilité de nos résultats à la pratique clinique, nous avons comparé les caractéristiques générales de notre population à celles des cohortes précédemment étudiées dans la littérature.

L'âge moyen de nos patientes (53,4 ans) est similaire à celui des séries antérieurement publiées [27,50,72,74].

Dans notre population totale (n = 174) et dans le sous-groupe sans carcinome opéré (n = 88), une anomalie clinique était présente chez respectivement 10,3% (18/174) et 10,2% (9/88) des patientes. Ceci est comparable aux données de la littérature où la proportion varie entre 6% et 23,7% [26–28,41,47,51,52]. Contrairement à certaines équipes [74], pour être plus représentatifs de la pratique courante, nous avons choisi de ne pas exclure les patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux de néoplasie mammaire. Dans notre cohorte totale et dans le groupe sans carcinome opéré, ils étaient présents chez respectivement 33,9% (59/174) et de 20,5% (18/88) des femmes, les taux de la littérature étant très hétérogènes, allant de 8,3% et 31,8% [26,47,52,53].

En revanche, chez nos patientes, la taille mammographique médiane de 20 mm apparaît plus importante que dans la plupart des études récentes qui rapportent des moyennes entre 6 mm et 14 mm [27,28,50,72,75].

Dans notre série, le taux de chirurgie seconde était de 62,6% pour les biopsies sans carcinome. Les taux retrouvés dans les études similaires varient de 49% à 80%, mais avoisinent le plus souvent les 75% [4,13,26,27,50,51,74,75].

Sur le plan histologique, 40 des 88 macrobiopsies suivies d'une chirurgie contenaient des atypies épithéliales (45,4%) ce qui est élevé par rapport aux proportions retrouvées dans la littérature (entre 13,6% et 32,4%) [15,16,18,26].

A noter enfin que dans notre cohorte totale de 174 CR/LSC, 107 étaient considérées comme des incidentalomes radio-histologiques (61.5%), dont 33 parmi les 88 biopsies sans carcinome

opérées (37.5%). Ces proportions sont comparables à celles retrouvées par Li [51] mais supérieures à celles retrouvées par Conlon [53] et Donaldson [50] (respectivement 34% et 19% de leur population).

2. Upgrading chirurgical de « bénin » vers carcinome

En l'absence d'atypie épithéliale sur les macrobiopsies (n = 48), aucun UGC en carcinome n'est survenu dans notre série. Ce résultat est en accord avec la revue de littérature qui retrouve des taux d'UGC nuls ou quasi nuls en l'absence d'atypie, lorsque l'on considère uniquement les macrobiopsies avec SASV (**Tableau 16**). En effet, seuls 4 cas prouvés d'UGC sont rapportés dans la littérature dans les mêmes conditions.

Le premier cas est rapporté par Linda et col. en 2010. Malgré le prélèvement sous stéréotaxie de 13 fragments de 11 G avec un SASV [47], un CCIS de bas grade de 5 mm a été retrouvé sur la pièce d'exérèse. Selon l'auteur, cet UGC était lié à un mauvais ciblage radiologique. En effet, les radiographies des prélèvements ne retrouvaient qu'une proportion très faible des microcalcifications ciblées.

Le second cas rapporté par Nassar et col. en 2015 [72] concerne une DA de 13 mm. Un CCIS apocrine de bas grade a été retrouvé sur la pièce d'exérèse alors que la CR/LSC était considérée comme isolée sur les macrobiopsies réalisées sous IRM avec un SASV et une aiguille de 9 G (12 prélèvements). L'auteur ne donne pas d'explication sur les raisons de cet UGC. On sait toutefois que sous IRM, la balistique est plus incertaine, et qu'on ne peut pas contrôler l'échantillonnage en cours de procédure (pas de radiographie de carottes).

Le troisième cas est rapporté par Conlon et col. en 2015 [53]. L'image cible était un petit amas de microcalcifications de 5 mm. Seulement 9 fragments avaient été prélevés avec une aiguille de 11 G et un SASV. Le mode de guidage n'est pas renseigné. Sur la pièce opératoire, un CCIS a été retrouvé à plus de 5 mm de la cicatrice de biopsie.

Enfin, le quatrième cas est rapporté par Kim et col. en 2016 [75]. La lésion ciblée était une DA de 17 mm. La pièce opératoire a retrouvé un CCIS dont le grade n'est pas précisé par l'auteur. Seulement 5 fragments avaient été prélevés sous IRM avec une aiguille de 9 G. Or, plusieurs publications antérieures recommandent de prélever au moins 12 fragments [15,18,73].

Deux autres cas plus incertains d'UGC en CCIS sont rapportés en 2013 par Andacoglu et col. [28]. L'auteur affirme qu'il s'agissait de macrobiopsies (9 – 11 G) sans indiquer le calibre exact de l'aiguille. Il ne précise pas non plus le mode de guidage, si un SASV a été utilisé et le nombre de fragments prélevés (on sait par contre que ce nombre est < 12). Par ailleurs, il ne renseigne pas la taille et le grade des CCIS retrouvés sur les pièces opératoires, ni la présentation mammographique des lésions ciblées.

Ainsi, à notre connaissance, les rares cas d'UGC de la littérature sont tous des CCIS, sans aucun cas rapporté de carcinome infiltrant.

	Nombre biopsies CR/LSC	Nombre CR/LSC opérées	Type de biopsies	Calibre aiguille (G)	Nombre CR/LSC opérées	Taux d'UGC vers carcinome		
						UGC de «atypies» en carcinome n (%)	UGC de «bénin» en carcinome n (%)	UGC en carcinome global n (%)
Philpotts et col. (2000)[24]	9	8	Micro	14	4	0/1 (0)	0/3 (0)	0/4 (0)
			Macro-SASV	11	4	0/1 (0)	0/3 (0)	0/4 (0)
Apestequia et col. (2002)[25]	2	2	Macro-SASV	11	2	-	0/2 (0)	0/2 (0)
Brenner et col. (2002)[15]*	157	102	Micro	12-14	65	1/7 (14,3)	5/58 (8,6)	6/65 (9,2)
			SASV	14-11	92	7/22 (31,8)	0/70 (0)	7/92 (7,6)
Becker et col. (2006)[18]*	161	90	Micro	14	124	6/24 (25)	5/100 (5)	11/124 (8,9)
			Macro-SASV	11	37	2/12 (16,7)	0/25 (0)	2/37 (5,4)
Resetkova et col. (2008)[16]	80	19	SASV	9-11	19	0/9 (0)	0/10 (0)	0/19 (0)
Linda et col. (2010)[47]	62	62	Micro	14	43	-	4/43 (9)	4/43(9)
			Macro-SASV	11	19	-	1/19 (5)	1/19 (5)
Flegg et col. (2010)[76]	18	18	Micro et Macro-SASV	NR ^a	18	-	0/18 (0)	0/18 (0)
Sohn et col. (2010)[77]	28	28	Micro	14	1	NR ^a	NR ^a	0/1 (0)
			Macro-SASV	8-11	27	NR ^a	NR^a	0/27(0)
Osborn et col. (2011)[41]	110	110	Micro et Macro-SASV	NR ^a	110	4/15 (26,7)	7/95 (7,4)	11/110 (10)
Linda et col. (2012)[49]	NR ^a	54	Micro	14	41	NR ^a	NR ^a	2/41 (4,9)
			Macro-SASV	11	13	NR ^a	NR ^a	0/13 (0)
Andacoglu et col. (2013)[28]	67	67	Micro	12-18	27	-	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)
			Macro	9-11	40	-	2/40 (5)	2/40 (5)
Miller et col. (2014)[26]	156	124	Micro	14	50	0/1 (0)	2/49 (4,1)	2/50 (4)
			Macro-SASV	9-11	96	3/24 (12,5)	0/72 (0)	3/96 (3,1)
Nassar et col. (2015)[72]	100	38	Micro	14-16	27	-	3/27 (11,1)	3/27 (11,1)
			Macro-SASV	9-11	9	-	1/9 (11,1)	1/9 (11,1)
			NR ^a	NR ^a	2	-	0/2 (2)	0/2 (2)
Matrai et col. (2015)[52]	77	77	Micro	14-22	16	-	0/16 (0)	0/16 (0)
			Macro-SASV	7 - 11	29	-	0/29 (0)	0/29 (0)
			NR ^a	NR ^a	21	-	0/21 (0)	0/21 (0)
Conlon et col. (2015)[53]*	53	48	Micro	14	25	-	0/25 (0)	0/25 (0)
			Macro-SASV	9-11	26	-	1/26 (3,8)	1/26 (3,8)
			NR ^a	NR ^a	2	-	0/2 (0)	0/2 (0)
Kim et col. (2016)[75]	88	63	SASV	8-14	63	-	1/63 (1,6)	1/63 (1,6)
Li et col. (2016)[51]	403	220	Micro, Macro + rares SASV	9-14	220	-	2/220 (0,9)	2/220 (0,9)
Donaldson et col. (2016)[50]	57	37	Micro et Macro-SASV	9-14	37	-	0/37 (0)	0/37 (0)
Hou et col. (2016)[74]	81	40	Micro	14	32	-	0/32 (0)	0/32 (0)
			Macro-SASV	8	8	-	0/8 (0)	0/8 (0)
Ferreira er col. (2017)[27]*	113	89	Micro	NR ^a	88	-	12/88 (13,7)	12/88 (13,7)
			Macro	8-11	25	-	0/25 (0)	0/25 (0)
Notre étude	120	88	Macro-SASV	8-11	88	8/40 (20)	0/48 (0)	8/88 (9,1)

^a Non renseigné par l'auteur

* Ces auteurs n'indiquent pas la proportion de micro et macrobiopsies au sein de leur sous-groupe « patientes opérées ». Ils calculent alors les taux d'UGC sur le nombre total de patientes biopsiées et pas seulement sur les patientes opérées.

Tableau 16. Revue de la littérature : taux d'UGC en carcinome rapportés dans les études incluant des CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV

3. Upgrading chirurgical de « atypies » vers carcinome

a. Taux d'upgrading chirurgical de « atypies » vers carcinome

Parmi les 88 macrobiopsies « sans carcinome » opérées, 8 ont été upgradées en carcinome soit un taux de 9,1%. Ce résultat est similaire à celui de Brenner [15] qui rapporte 8% d'UGC en carcinome dans une population hétérogène mêlant micro et macrobiopsies sans et avec atypies (13/157).

Nos 8 UGC sont tous survenus chez des patientes présentant des atypies épithéliales sur les biopsies soit 20% de cette sous-population (n = 40). Ce chiffre est inférieur aux taux de la littérature qui fluctuent autour de 27% [13,15,23,24,41,53,78]. Ceci est principalement dû au fait que ces études comprennent à la fois des microbiopsies et des macrobiopsies, avec une forte proportion de microbiopsies. En effet, dans ces mêmes études, si on considère uniquement les CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV, les taux sont comparables au nôtre, variant entre 12,5% et 31.8% (**Tableau 16**) [15,18,26].

On peut légitimement penser que ces UGC en carcinomes sont en grande partie imputables aux atypies associées aux CR/LSC car le taux que nous retrouvons est proche des taux d'UGC rapportés dans la littérature pour les atypies épithéliales isolées [67].

Plusieurs auteurs observent que les UGC en carcinomes se font principalement vers des CCIS de grade nucléaire bas ou intermédiaire [47,53,70,79]. Nous avons fait le même constat puisque 75% de nos UGC en carcinomes correspondaient à des CCIS (6/8) dont 62.5% de grade bas ou intermédiaire (5/8). Cela pose la question d'un possible sur-diagnostic de lésions lentement évolutives qui n'auraient peut-être jamais progressé vers un stade infiltrant. Dans le cas où l'on surseoirait à la chirurgie au profit d'une surveillance et qu'un éventuel CCIS était diagnostiqué plus tardivement, au cours du suivi, le pronostic de ces patientes n'en serait vraisemblablement pas impacté [34].

En revanche, comme dans la majorité des séries [15,26–28,53,72], dans notre étude, aucun des 8 carcinomes retrouvés sur pièce opératoire (UGC) n'était de type tubuleux. Cependant, certains auteurs ont rapporté une proportion importante de carcinomes tubuleux parmi leur cas d'UGC : 45% pour Rakha (5/11) [70] et 50% pour López-Medina (4/8) [13]. Etant donnée la proximité morphologique de la CR/LSC et du carcinome tubuleux en histologie, on peut supposer que dans ces 2 séries, ces proportions étonnamment élevées sont plutôt dues à une erreur d'interprétation initiale qu'à de véritables UGC. Surtout que López-Medina et col. [13] précisent, que pour 2 de leurs 4 cas, la pièce opératoire ne retrouvait qu'un carcinome tubuleux isolé, sans CR/LSC. Cette hypothèse est renforcée par le fait que ces deux études portaient sur des microbiopsies (14 G) n'ayant fait l'objet d'aucune relecture histologique. Ainsi, Osborn et col. [41] ont signalé que pour leur cas d'UGC en carcinome tubuleux, la relecture de la microbiopsie a rétrospectivement retrouvé un petit carcinome tubuleux de grade I, non identifié initialement.

Par ailleurs, parmi nos 34 carcinomes sur macrobiopsies, 19 étaient des carcinomes infiltrants dont 3 carcinomes tubuleux (soit 8.8% des carcinomes et 15.8% des carcinomes infiltrants). Dans la population générale, la proportion de carcinomes tubuleux est évaluée à moins de 2% des carcinomes infiltrants [80]. Mais du fait de leur présentation spiculée et de leur bonne visibilité en mammographie, elle peut aller jusqu'à 9 voire 19% dans les séries de dépistage mammographique [81–83]. Par rapport à ce qui aurait pu être attendu dans la population générale, les carcinomes tubuleux n'étaient donc pas surreprésentés dans notre échantillon de patientes porteuses de CR/LSC.

b. Facteurs prédictifs d'upgrading chirurgical en carcinome en cas d'atypies sur la biopsie

Dans notre cohorte, les variables cliniques étudiées n'étaient pas significativement différentes chez les patientes upgradées et non upgradées (statut ménopausique, antécédents personnels et familiaux de néoplasie mammaire et anomalie clinique).

La majorité des équipes ayant étudié ce sujet font le même constat. On peut tout de même citer Manfrin [7], Andacoglu [28] et Li [51] qui ont retrouvé un âge plus élevé chez les patientes upgradées ($p < 0,05$). Néanmoins, ce dernier ne distinguait pas les UGC vers carcinome et les UGC vers atypies.

Dans notre étude, les UGC de « atypies » vers carcinome étaient plus rares parmi les incidentalomes radio-histologiques comparativement aux CR/LSC cibles ($p = 0.05$). Dans la littérature, nombreux sont les auteurs qui remettent en question la significativité de ces incidentalomes en observant que les UGC en carcinomes surviennent uniquement pour des CR/LSC « cibles » [50–53].

Ce constat est vraisemblablement en partie lié à la différence de taille lésionnelle en histologie. En effet, selon certaines équipes, les CR/LSC de très petite taille histologique, correspondant le plus souvent à des incidentalomes, sont plus rarement upgradées que les CR/LSC de grande taille [13,21]. Par exemple, dans la série de Lee [21], aucune CR/LSC microscopique n'était associée à un carcinome sur pièce opératoire. Plus récemment, López-Medina et col. [13] ont noté que les CR/LSC upgradées avaient une taille histologique moyenne supérieure aux CR/LSC non upgradées (22 mm versus 14 mm). Ils précisent qu'en cas de carcinome associé sur pièce opératoire, la CR/LSC mesurait toujours plus de 10 mm.

Mais comme la majorité des auteurs, nous avons choisi de ne pas étudier la taille histologique de la CR/LSC car, contrairement à sa taille mammographique, elle n'est pas mesurable de manière fiable et reproductible. En effet, la CR/LSC est le plus souvent incomplètement emportée par les carottes biopsiques qui ne contiennent donc que des fragments lésionnels. En outre, quand 2 carottes successives contiennent de la CR/LSC, il est impossible de savoir de quelle distance elles étaient séparées dans le sein. De la même manière, sur la pièce opératoire, la CR/LSC est « amputée » de la partie emportée par les biopsies. On ne pourra donc pas la mesurer dans son intégralité. Ainsi, López-Medina et col. ont rapporté de faibles taux de corrélation ($r = 0,38$) et de concordance entre la taille mesurée en mammographie et celle mesurée en histologie, la première étant grossièrement le double de la deuxième [13].

Nous avons donc étudié la taille mammographique, aisément accessible en pratique clinique. Comme ceux de Brenner [15], nos résultats ne permettent pas d'affirmer que le risque d'UGC en carcinome est significativement accru lorsque l'anomalie mammographique mesure > 10 mm ou ≥ 21 mm. En revanche, nous avons constaté que le risque d'UGC de « atypies » vers carcinome augmentait avec la taille mammographique ($p = 0,03$). Manfrin l'avait déjà évoqué en 2008, mais dans sa cohorte, la différence n'était pas significative [7]. Cette association statistique est vraisemblablement le reflet indirect du risque lié à la taille histologique. Néanmoins, l'extension des atypies épithéliales pourrait également être en cause. En effet, dans leur étude portant uniquement sur des atypies, Forgeard et col. [67], ont rapporté un lien significatif entre la taille mammographique et le risque d'UGC en carcinome ($OR = 0.5$ pour les lésions < 21 mm ; $p < 0.05$).

Dans notre série, aucune des 19 CR/LSC ayant une présentation mammographique typique, à savoir, une DA isolée (sans masse ni calcification) n'a fait l'objet d'UGC en carcinome, même en cas d'atypies sur les macrobiopsies ($n = 2$). Par contre, quand la DA était associée à des microcalcifications, le risque d'UGC était plus grand ($OR = 5.952$; $p = 0.035$). Plusieurs auteurs avaient déjà constaté que la présence de calcifications augmentait ce risque d'UGC [26,27,51,70]. En revanche, dans notre étude comme dans celle de Brenner [15], quand les calcifications étaient isolées, le taux d'UGC en carcinome était significativement plus faible ($OR = 0.098$; $p = 0.0393$). Ceci peut, à première vue, paraître contradictoire, mais peut être expliqué par le fait que dans ces cas, les CR/LSC retrouvées sur les biopsies correspondaient à des incidentalomes radio-histologiques de très petite taille donc sans signal radiologique propre.

D'autres équipes ont noté un plus grand taux d'UGC en carcinome quand la présentation mammographique correspondait au groupe « masse » [18] ou au groupe « masse et/ou DA » [26,84]. Néanmoins, selon la majorité des auteurs, les données mammographiques et/ou échographiques ne permettent pas de préjuger de la présence d'un éventuel carcinome associé [13,15,28,47,51,74].

Tous ces résultats soulignent l'importance majeure de la concordance radio-histologique en sénologie. Ainsi, quand une biopsie cible une DA isolée, la découverte d'une CR/LSC apparaît concordante. C'est aussi le cas quand une biopsie ciblant des microcalcifications isolées retrouve des atypies épithéliales. En revanche, en l'absence de concordance parfaite entre l'imagerie et l'histologie, les biopsies ne doivent pas être considérées comme contributives. Il est alors impératif que ces dossiers soient discutés en RCP en vue d'explorations complémentaires (autre examen d'imagerie, nouvelle série de biopsies, si possible de plus gros calibre ou biopsie chirurgicale). D'ailleurs, Miller [26] insiste sur l'importance de vérifier cette concordance en observant que pour leur seul cas d'UGC de « bénin » vers carcinome infiltrant, la discordance radio-histologique était manifeste.

Un autre élément important est la corrélation clinico-radiologique. Dans notre étude, en l'absence d'anomalie clinique, la présence d'une DA mammographique ≥ 25 mm était

associée à une réduction significative du risque d'UGC en carcinome (OR = 0.054 ; p = 0.0195). Cette constatation est facilement explicable. Devant une DA mammographique, le principal diagnostic différentiel de la CR/LSC est le carcinome infiltrant dans sa forme spiculée. En effet, cette présentation n'est généralement pas celle d'un CCIS qui se manifeste plutôt sous la forme de microcalcifications. Or, en dehors de certains cas particuliers (topographie très profonde ou volume mammaire particulièrement important), un carcinome infiltrant mesurant > 25 mm en mammographie est palpable. Par conséquent, l'absence d'anomalie palpatoire pour une DA mammographique de grande taille est peu évocatrice de malignité.

En ce qui concerne la présentation en échographie, selon nos résultats et en accord avec la littérature [28,47,51], elle ne permet pas de préjuger d'un éventuel UGC en carcinome (p = 0.34).

Seulement 23 patientes avaient bénéficié d'une IRM préopératoire (26.1%), ce qui ne permet pas une analyse statistique précise. Toutefois, on note qu'aucune des 4 lésions non rehaussées en IRM n'a été upgradée en carcinome, bien que 3 d'entre elles mesuraient ≥ 20 mm en mammographie et que 2 d'entre elles présentaient des atypies épithéliales étendues sur les biopsies : respectivement 5 foyers d'atypies dont 4 d'HCA et 4 foyers d'atypies dont 3 d'HCA. Ce résultat illustre bien la très haute VPN de malignité de l'IRM, qui atteint 100% en l'absence de rehaussement [48,49].

Dans notre série, les calibres d'aiguille de 11 G, 10 G et 8 G, n'étaient pas associés à des risques d'UGC significativement différents. Cela pourrait être surprenant à première vue, mais est vraisemblablement en partie dû au fait que lorsque les radiologues utilisaient une aiguille plus fine, ils avaient tendance à prélever plus de fragments. En effet, selon le test non paramétrique de Kruskal-Wallis, le nombre de prélèvements réalisés était dépendant du type d'aiguille utilisé (p < 0.001), avec une médiane de 12 fragments [6 – 24] pour un calibre de 11 G, de 6 fragments [3 – 18] pour un calibre de 10 G (correspondant souvent aux macrobiopsies sous échographie) et de 8 fragments [6 – 24] pour un calibre de 8 G. En revanche, nous avons montré qu'en macrobiopsies (≥ 11 G), le fait de prélever au moins 12 fragments permettait une diminution significative du risque d'UGC de « atypies » en carcinome (p = 0.036). Ceci est en accord avec l'étude de Brenner [15] qui prétend qu'en l'absence de discordance radio-histologique et d'atypie épithéliale sur une biopsie réalisée avec SASV, le fait d'avoir prélevé au moins 12 fragments permet de surseoir à la chirurgie au profit d'une surveillance radio-clinique. Le même constat a ensuite été fait par d'autres équipes [18,27,73]. Ferreira et col. [27] ajoutent que pour un nombre de fragments < 12, le risque d'UGC diminue de 20% pour chaque fragment supplémentaire prélevé (p = 0.02). Par contre, Lomoschitz a montré que le risque de sous-estimation histologique minimal était atteint avec 12 prélèvements macrobiopsiques avec SASV et qu'il n'y avait pas de bénéfice à en faire plus [73].

L'impact du volume lésionnel échantillonné semble logique puisque comme nous l'avons déjà mentionné, en cas de carcinome associé, le volume de CR/LSC concerné ne dépasse pas 16.2% (8,3% en moyenne) [13]. Par ailleurs, Douglas-Jones et col. [79] ont montré qu'en cas

d'UGC, le foyer carcinomateux retrouvé sur pièce opératoire est en moyenne à 5 mm du site de biopsie et à < 6 mm dans 82% (9/11), d'où l'intérêt de multiplier les prélèvements.

Concernant les facteurs prédictifs histologiques, nous n'avons eu aucun cas d'UGC en carcinome parmi les biopsies bénignes contre 8 cas parmi les biopsies avec atypies. Cela confirme, en accord avec la littérature, que la présence d'atypies épithéliales est un facteur de risque indiscutable [15,17,26,27,67,70,78,85,86] avec un OR estimé autour de 10 [27]. Par contre, dans notre étude, contrairement à ce qu'a rapporté Forgeard [67], un nombre de foyers atypiques ≥ 3 n'augmentait pas significativement le risque d'UGC.

Les biopsies avec atypies contenant de l'HCA présentaient une tendance plus importante à l'UGC, bien que cette différence n'était pas significative ($p = 0.22$). Plusieurs auteurs ont signalé un sursisque lié à l'HCA comparativement aux autres types d'atypies [15,70]. Cela est assez facile à comprendre quand on sait que la majorité des UGC se font vers des CCIS de grade bas ou intermédiaire. En effet, sur le plan qualitatif, l'HCA et le CCIS de grade bas ou intermédiaire présentent les mêmes aspects cytologiques et architecturaux (atypies nucléaires de grade bas ou intermédiaire, architecture micro-papillaire et/ou cribriforme, polarisation cellulaire). Quand ces critères architecturaux sont présents, la distinction entre les deux entités ne se fait que sur un critère quantitatif : une prolifération épithéliale continue sur > 3 mm pose alors le diagnostic de CCIS. Du fait d'un volume tissulaire limité et fragmenté, ce critère quantitatif peut donc faire défaut sur des prélèvements biopsiques, et n'être retrouvé que sur la pièce d'exérèse chirurgicale.

4. Upgrading chirurgical de « bénin » vers atypies

c. Taux d'upgrading chirurgical de « bénin » vers atypies

Dans notre série, le taux d'UGC de « bénin » en « atypies » était de 33.3% (16/48). Ce taux apparaît plus élevé que dans la littérature où il est estimé entre 12% et 33,3% [13,16,24,41,51–53,72,74,76]. Mais ces études étaient menées sur des populations hétérogènes comprenant à la fois des microbiopsies et macrobiopsies.

Il faut préciser que ce type d'UGC en atypies n'a que peu d'intérêt en pratique clinique puisque, comme nous allons l'expliquer, il ne change pas la prise en charge des patientes.

Les recommandations nationales actuelles sont en faveur d'une chirurgie systématique pour toutes les CR/LSC diagnostiquées par biopsies percutanées, mêmes bénignes (grade C). L'abstention chirurgicale peut éventuellement être envisagée après concertation pluridisciplinaire, dans le cas précis d'une CR/LSC bénigne diagnostiquée par macrobiopsies avec disparition complète du signal radiologique sur les clichés post-biopsie [85]. Si la pièce d'exérèse confirme la nature bénigne de la CR/LSC, la surveillance radiologique

post-opératoire n'est pas spécifique (mammographies biennales si âge compris entre 50 et 75 ans). En revanche, en cas d'UGC en atypies, un suivi rapproché (c'est à dire annuel) est indiqué pendant 10 ans. En effet, les atypies sont un facteur de risque avéré de cancer du sein, avec un RR évalué autour de 4 [1,59–64]. Leur exérèse n'éliminant pas le risque ultérieur, elle ne permet pas de déroger au suivi rapproché. En revanche, même si l'exérèse n'est pas *in sano*, il n'y a pas d'indication à réaliser une éventuelle reprise chirurgicale.

Si comme nous le préconisons, on choisit de surseoir à la chirurgie au profit d'une surveillance rapprochée pour toutes les CR/LSC bénignes sans discordance radio-histologique, le fait de méconnaître d'éventuelles atypies n'entraîne aucune perte de chance. En effet, il n'y a aucun cas d'UGC en carcinome et les patientes porteuses d'atypies méconnues (qui auraient été upgradées en cas de chirurgie) n'auraient pas bénéficié d'une surveillance différente si elles avaient été opérées.

En revanche, cette stratégie permet de leur éviter une chirurgie diagnostique et les inconvénients que cela implique : anesthésie générale, résultat esthétique variable, anxiété liée au geste et aux résultats anatomopathologiques définitifs etc.

Ainsi, pour une patiente porteuse de CR/LSC bénigne, il n'y a pas de bénéfice évident à pratiquer une biopsie chirurgicale à la recherche d'atypies puisque cela ne permet ni de réduire son risque ultérieur de carcinome, ni de l'affranchir d'un suivi post-opératoire. En revanche, la surveillance clinico-radiologique d'un sein opéré peut devenir plus complexe. En effet, après chirurgie, des asymétries de densités, DA et calcifications dystrophiques peuvent apparaître faussement inquiétantes dans les premiers temps du suivi, et mener à la réalisation de biopsies itératives. Au contraire, des anomalies cliniques et radiologiques peuvent être banalisées à tort, et mises sur le compte des remaniements cicatriciels post-opératoires.

En l'absence d'UGC en atypies, la chirurgie pourrait présenter comme seul avantage d'affranchir la patiente du suivi annuel ultérieur au profit d'un suivi biennal classique. Le bénéfice escompté est donc faible et incertain, ce qui ne semble pas recevable pour une prise en charge invasive comme la chirurgie. D'autant plus que, même en l'absence de recommandation officielle dans ce sens, la plupart des équipes appliquent un suivi rapproché à toutes les CR/LSC, y compris celles qui ont été opérées sans UGC, puisqu'elles sont également considérées comme un facteur de risque indépendant de carcinome, bien que le surrisque soit moins important que pour les atypies (RR et OR évalués entre 1,6 et 1,8 selon les études) [8,58].

Une femme pourrait éventuellement tirer un bénéfice de cet UGC si une hormonothérapie préventive était mise en place. Néanmoins, cette pratique n'est pas recommandée en France.

d. Facteurs prédictifs d'upgrading chirurgical en atypies en cas de biopsie « bénigne »

Concernant les variables cliniques et radiologiques étudiées, il n'y avait pas de différence significative entre les patientes upgradées et non upgradées. Ceci est en accord avec les constatations de la plupart des équipes [47,74]. On peut tout de même noter quelques éléments relevés dans la littérature.

Tout d'abord, pour certains auteurs [51,52], les femmes upgradées en atypies avaient un âge moyen plus élevé, mais Li [51] ne faisait pas la distinction entre UGC en carcinome et UGC en atypies.

Pour Nassar [72], le taux d'UGC en atypies avait tendance à être plus important pour les lésions > 1 cm. Concernant la présentation radiologique, en regroupant les UGC en atypies et les UGC en carcinome, Ferreira [27] et Miller [26] ont noté une augmentation du risque d'UGC en présence de microcalcifications. Nous avons également retrouvé un taux d'UGC en atypies plus important en présence de microcalcifications (40% contre 26,1%), bien que cette différence n'était pas significative ($p = 0,31$). Ce résultat était attendu puisque les microcalcifications sont le mode de présentation typique des atypies épithéliales en mammographie, et dans ce cas, les CR/LSC découvertes sur la biopsie ne sont que des incidentalomes radio-histologiques.

Concernant les modalités de prélèvement, le taux d'UGC de « bénin » vers atypies était plus élevé lorsque les macrobiopsies avaient été réalisées sous guidage radiographique ($p = 0.03$) avec un OR = 3.857 (IC95% [1.082 – 13.751] ; $p = 0.0374$) par rapport aux guidages échographiques et IRM. Néanmoins, ce résultat est à la limite de la significativité (borne inférieure de l'IC95% proche de 1). Une telle différence n'a d'ailleurs jamais été rapportée dans la littérature [15,26,47].

A noter également qu'aucune des 4 lésions prélevées sous IRM n'a été upgradée en atypies. Ce résultat est vraisemblablement en rapport avec leur présentation en imagerie (deux correspondaient à des DA isolées dont une associée à un RNM en IRM, les deux autres à des RNM sans anomalie mammographique). Ces présentations sans calcification étaient en effet associées à un plus faible risque d'UGC en atypies, d'autant plus qu'un nombre de fragments relativement important avait été prélevé avec un calibre d'aiguille élevé (8 G avec respectivement 8, 13, 16 et 24 fragments).

Un calibre de 11 G était associé à un plus grand risque d'UGC en atypies par rapport aux plus gros calibres (10 et 8 G) avec un OR = 4.333 IC95% [1.155 – 16.258] ; $p = 0.0297$). A notre connaissance, aucune étude n'a comparé entre eux les différents calibres de macrobiopsies. En revanche, plusieurs équipes [15,18,27,74] ont constaté une diminution du risque de sous-estimation histologique avec les macrobiopsies par rapport aux microbiopsies. Ceci est en accord avec ce que nous avons déjà mentionné, à savoir que plus le volume lésionnel échantillonné est important, plus il est représentatif et moindre est le risque de sous-estimation histologique.

5. Suivi : risque ultérieur de développer un carcinome mammaire

La durée médiane du suivi de nos patientes était de 51 mois IC95% [42 – 63]. Cette durée est globalement supérieure aux études similaires à la nôtre, ayant pour objectif principal d'étudier le risque d'UGC, avec des moyennes allant de 22 à 53,5 mois [15,26,27,50]. En revanche, certaines équipes ont étudié en objectif principal ce risque de développer un carcinome mammaire sur des périodes de suivi beaucoup plus longues allant de 5.7 à 20,4 ans [7,34,35,57,58].

Durant notre suivi, 6 patientes sur 94 ont développé un carcinome mammaire (6,4%). La comparaison de ce taux brut avec ceux de la littérature n'est pas pertinente puisque les périodes de suivi sont très hétérogènes.

Notre délai médian de survenue de carcinome de 23,5 mois min-max [9 – 83] a tendance à être inférieur mais est comparable aux médianes rapportées par Donaldson[50] et Miller[26] (respectivement 44 mois min-max [16 – 72] et 42 mois min-max [30 – 62]).

Le carcinome le plus précoce est survenu après un intervalle de 9 mois. Il s'agissait d'un carcinome infiltrant TNS homolatéral de 15mm. Malgré ce court délai, on peut assurer qu'il ne s'agit pas d'un cas de sous-estimation histologique initiale car il correspondait à une masse mammo-échographique apparue très à distance du site de macrobiopsies.

Deux autres carcinomes sont survenus dans le sein controlatéral à 13 et 83 mois.

Enfin, les 3 derniers sont apparus après un long délai de surveillance (17, 30 et 40 mois) et à distance de la CR/LSC antérieurement biopsiée, ce qui n'est pas en faveur d'une éventuelle sous-estimation histologique initiale.

Durant notre suivi, 4,8% des patientes avec biopsies bénignes ont développé un carcinome mammaire contre 9,8% des patientes avec atypies. Cette différence est logique puisque les atypies sont un facteur de risque reconnu de cancer du sein [2,34,58,65–67]. Pourtant, la majorité des patientes avec atypies avaient été opérées (83,9% contre 55,5% pour les biopsies bénignes), ce qui confirme que la chirurgie n'a pas eu de rôle protecteur quant au risque ultérieur de cancer du sein, y compris pour les patientes avec atypies.

Dans notre étude, l'absence de perte de chance pour les patientes non opérées est confirmée par le fait que chez elles, la probabilité de développer un carcinome au cours du suivi n'était pas différente des patientes opérées ($p = 0,39$). Dans leurs cohortes respectives, Donaldson[50] et Miller[26] retrouvaient également des taux de carcinomes similaires dans le suivi des patientes opérées et non opérées.

En effet, les patientes porteuses de CR/LSC ont des « seins à risque », généralement siège de plusieurs PMB prolifératives sans ou avec atypies, fréquemment multifocales, bilatérales et associées entre elles. Le risque de développer un carcinome n'est donc pas uniquement dû à l'existence de la CR/LSC, ni limité au site lésionnel. Il s'agit au contraire d'un risque mammaire global, sur lequel un traitement local comme la chirurgie a peu d'impact. L'hypothèse selon laquelle les CR/LSC seraient des précurseurs carcinomateux apparaît donc

peu probable puisque le risque ultérieur de cancer n'est pas réduit quand on les opère. Elle est d'ailleurs largement remise en cause dans la littérature récente, d'autant plus que les cas d'UGC sont très rares en cas d'échantillonnage lésionnel représentatif et de concordance radio-histologique vérifiée.

Ces résultats doivent néanmoins être pondérés par le fait que les patientes non opérées correspondent fréquemment aux biopsies bénignes sans atypie, donc à moindre risque.

II. LIMITES DE L'ETUDE

La première limite de notre étude est son caractère rétrospectif et observationnel. Afin de montrer qu'il n'y a pas de perte de chance pour les patientes non opérées, une étude interventionnelle prospective avec un groupe « chirurgie » et un groupe « suivi clinico-radiologique » aurait eu plus de puissance statistique. Néanmoins, un tel design aurait entraîné une confusion entre le risque lié à la sous-estimation histologique initiale par les macrobiopsies et le risque ultérieur de développer un carcinome mammaire. Par ailleurs, notre travail visant à évaluer la fiabilité diagnostique des macrobiopsies avec SASV, sa confrontation au gold standard (la chirurgie) semble indispensable.

Le caractère unicentrique de cette étude menée dans un centre de référence en pathologies mammaires est également une limite et peut constituer un biais. En effet, la qualité des prélèvements et de la corrélation radio-clinique et radio-histologique peut être variable entre un centre expert et un centre moins spécialisé. Néanmoins, notre étude est assez représentative de la pratique puisque les macrobiopsies sont uniquement réalisées après validation en RCP, dans des centres spécialisés et relativement peu nombreux.

Du fait du caractère unicentrique de notre étude et de la faible prévalence des CR/LSC, notre cohorte est assez limitée en taille, bien qu'à notre connaissance, il s'agisse de la seule série homogène de CR/LSC diagnostiquées exclusivement par macrobiopsies avec SASV disponible dans la littérature et de la seconde plus grande série de CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV, après celle de Miller (qui mêle micro et macrobiopsies) [26]. En outre, les événements étudiés (UGC) sont rares. L'analyse des facteurs de risque d'UGC est donc complexe car les moyens statistiques sont restreints (pas d'analyse multivariée possible) et des différences existantes peuvent être indétectables dans ces conditions. Néanmoins, le fait de choisir une période d'inclusion encore plus longue (avant 2008) n'aurait pas permis d'augmenter significativement la taille de notre échantillon puisqu'avant cette date, les macrobiopsies étaient rarement pratiquées. En effet, le système de prélèvement assisté par le vide (Mammotome™) a été élaboré en 1993 aux Etats-Unis et utilisé pour la première fois en 1994. La pratique s'est ensuite progressivement développée en France au cours des années 2000. Ainsi, l'étude des facteurs de risque d'UGC nécessiterait une plus grande cohorte d'origine multicentrique, avec plus d'évènements recueillis.

Pour certaines patientes, le bilan d'imagerie initial avait parfois été réalisé hors de notre centre mais on disposait dans tous les cas de compléments d'imagerie réalisés à l'Institut Bergonié nous permettant de recueillir convenablement les variables étudiées en imagerie.

La relecture histologique des biopsies n'a été réalisée que pour les biopsies avec atypies. Les biopsies bénignes n'ont donc pas été revues. Cependant, cela n'aurait vraisemblablement pas apporté d'information supplémentaire et beaucoup d'équipes n'ont procédé à aucune relecture histologique.

Enfin, bien qu'il ne s'agisse que d'un objectif secondaire, la durée médiane du suivi à 51 mois est également une limite dans notre étude.

III. OUVERTURE

Dans notre cohorte, peu de patientes avaient bénéficié d'une IRM mammaire pré-opératoire, ce qui est représentatif de la pratique courante. Néanmoins, compte tenu de sa très haute VPN de malignité [47,48], on peut penser que l'IRM permettrait une sélection encore plus étroite des lésions à risque d'UGC, afin d'éviter la chirurgie chez un nombre encore plus important de patientes.

Néanmoins, l'IRM est plus coûteuse et moins accessible que les examens d'imagerie sénologique conventionnelle (mammographie et échographie). En outre, il s'agit d'un examen très sensible mais dont la spécificité est moindre, avec découverte fréquente d'images fortuites équivoques entraînant la réalisation de prélèvements percutanés et la mise en place d'une surveillance rapprochée et prolongée, potentiellement anxiogène pour les patientes, ce qui va à l'encontre de notre objectif de désescalade thérapeutique.

Par conséquent, la place de l'IRM nécessiterait d'être spécifiquement étudiée afin de l'intégrer à l'arbre décisionnel pour les cas les plus complexes, sans alourdir ni retarder la prise en charge des autres patientes.

CONCLUSION

La nature exacte des relations entre CR/LSC et carcinome mammaire est encore mal comprise. En l'état actuel des connaissances, on sait que les CR/LSC sont associées à un surrisque de développer un carcinome mammaire même s'il est difficile de savoir s'il s'agit d'un facteur de risque indépendant ou si ce risque est lié à leur fréquente association avec d'autres PMB prolifératives sans et avec atypies.

Concernant le risque initial de sous-estimation histologique des CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies avec SASV, nous avons confirmé que les atypies épithéliales constituaient un facteur de risque indiscutable d'UGC en carcinome. La conduite à tenir est donc différente selon qu'elles sont ou non présentes sur les biopsies.

Nous avons démontré qu'en l'absence d'atypie épithéliale, les macrobiopsies avec SASV permettaient d'exclure de manière fiable un carcinome *in situ* ou invasif. Dans ce cas, après vérification de la concordance radio-histologique, on peut donc surseoir à l'exérèse chirurgicale au profit d'un suivi-clinico-radiologique rapproché.

En cas, de CR/LSC avec atypies, les facteurs de risque additionnels à prendre en compte sont le caractère cible de la CR/LSC (par opposition aux incidentalomes radio-histologiques), la présentation mammographique et un nombre de fragments prélevés < 12. En l'absence de ces facteurs de risque additionnels, la chirurgie peut également être évitée au profit d'une surveillance rapprochée. Dans les autres cas, la biopsie chirurgicale reste préférable afin d'exclure un éventuel carcinome associé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:146-51.
2. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007;25:2671-7.
3. Morgan C, Shah ZA, Hamilton R, Wang J, Spigel J, Deleon W, et al. The radial scar of the breast diagnosed at core needle biopsy. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* 2012;25:3-5.
4. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, Yang WT. Multidisciplinary considerations in the management of high-risk breast lesions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;198:W132-140.
5. Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH, Cederbom GJ. Radial scar of the breast: radiologic-pathologic correlation in 22 cases. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 1999;19 Spec No:S27-35; discussion S36-37.
6. 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. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2004;30:1065-8.
7. Manfrin E, Remo A, Falsirollo F, Reghellin D, Bonetti F. Risk of neoplastic transformation in asymptomatic radial scar. Analysis of 117 cases. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;107:371-7.
8. 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;340:430-6.
9. Vega A, Garijo F. Radial scar and tubular carcinoma. Mammographic and sonographic findings. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 1993;34:43-7.
10. Inoue S, Inoue M, Kawasaki T, Takahashi H, Inoue A, Maruyama T, et al. Six cases showing radial scar/complex sclerosing lesions of the breast detected by breast cancer screening. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2008;15:247-51.
11. Mokbel K, Price RK, Mostafa A, Williams N, Wells CA, Perry N, et al. Radial scar and carcinoma of the breast: microscopic findings in 32 cases. *Breast Edinb. Scotl.* 1999;8:339-42.
12. Linell F, Ljungberg O, Andersson I. Breast carcinoma. Aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl.* 1980;1-233.
13. López-Medina A, Cintora E, Múgica B, Operé E, Vela AC, Ibañez T. Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. *Eur. Radiol.* 2006;16:1803-10.
14. Coutant C, Canlorbe G, Bendifallah S, Beltjens F. [Benign proliferative breast disease with and without atypia]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2015;44:980-95.
15. Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, Evans WP, Philpotts L, Deutch BM, et al. Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002;179:1179-84.

16. Resetkova E, Edelweiss M, Albarracin CT, Yang WT. Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum-assisted core needle biopsy: recommendations for excision based on seven years' of experience at a single institution. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;127:335-43.
17. Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, Hill P, Balasubramaniam G, Henderson M. Fourteen-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars: is excision necessary? *Cancer* 2003;97:345-51.
18. Becker L, Trop I, David J, Latour M, Ouimet-Oliva D, Gaboury L, et al. Management of radial scars found at percutaneous breast biopsy. *Can. Assoc. Radiol. J. J. Assoc. Can. Radiol.* 2006;57:72-8.
19. Dahlstrom JE, Jain S, Sutton T, Sutton S. Diagnostic accuracy of stereotactic core biopsy in a mammographic breast cancer screening programme. *Histopathology* 1996;28:421-7.
20. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer* 2007;109:487-95.
21. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997;202:849-54.
22. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, DiPiro PJ, Denison CM, Harvey SC, et al. Large-needle core biopsy: nonmalignant breast abnormalities evaluated with surgical excision or repeat core biopsy. *Radiology* 1998;206:717-20.
23. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999;210:799-805.
24. Philpotts LE, Shaheen NA, Jain KS, Carter D, Lee CH. Uncommon high-risk lesions of the breast diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: clinical importance. *Radiology* 2000;216:831-7.
25. Apesteguía L, Mellado M, Sáenz J, Cordero JL, Repáraz B, De Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. *Eur. Radiol.* 2002;12:638-45.
26. Miller CL, West JA, Bettini AC, Koerner FC, Gudewicz TM, Freer PE, et al. Surgical excision of radial scars diagnosed by core biopsy may help predict future risk of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;145:331-8.
27. Ferreira AI, Borges S, Sousa A, Ribeiro C, Mesquita A, Martins PC, et al. Radial scar of the breast: Is it possible to avoid surgery? *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2017;43:1265-72.
28. Andacoglu O, Kanbour-Shakir A, Teh Y-C, Bonaventura M, Ozbek U, Anello M, et al. Rationale of excisional biopsy after the diagnosis of benign radial scar on core biopsy: a single institutional outcome analysis. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013;36:7-11.
29. Hamperl H. [Radial scars (scarring) and obliterating mastopathy (author's transl)]. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* 1975;369:55-68.
30. Eusebi V, Grassigli A, Grosso F. [Breast sclero-elastotic focal lesions simulating infiltrating carcinoma]. *Pathologica* 1976;68:507-18.
31. Schnitt SJ, Connolly JL. *Pathology of benign breast disorders.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996;34-35.
32. Rosen P. *Rosen's Breast Pathology.* Second edition. Philadelphia: 1997.

33. Rakha EA, Ahmed MA, Aleskandarany MA, Hodi Z, Lee AHS, Pinder SE, et al. Diagnostic concordance of breast pathologists: lessons from the National Health Service Breast Screening Programme Pathology External Quality Assurance Scheme. *Histopathology* 2017;70:632-42.
34. Sanders ME, Page DL, Simpson JF, Schuyler PA, Dale Plummer W, Dupont WD. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. *Cancer* 2006;106:1453-61.
35. Jacobs TW, Schnitt SJ, Tan X, Brown LF. Radial scars of the breast and breast carcinomas have similar alterations in expression of factors involved in vascular stroma formation. *Hum. Pathol.* 2002;33:29-38.
36. Iqbal M, Shoker BS, Foster CS, Jarvis C, Sibson DR, Davies MPA. Molecular and genetic abnormalities in radial scar. *Hum. Pathol.* 2002;33:715-22.
37. Wolters KL, Ang D, Warrick A, Beadling C, Corless CL, Troxell ML. Frequent PIK3CA mutations in radial scars. *Diagn. Mol. Pathol. Am. J. Surg. Pathol. Part B* 2013;22:210-4.
38. Nielsen M, Jensen J, Andersen JA. An autopsy study of radial scar in the female breast. *Histopathology* 1985;9:287-95.
39. Bhathal PS, Brown RW, Lesueur GC, Russell IS. Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br. J. Cancer* 1985;51:271-8.
40. Nielsen M, Christensen L, Andersen J. Radial scars in women with breast cancer. *Cancer* 1987;59:1019-25.
41. Osborn G, Wilton F, Stevens G, Vaughan-Williams E, Gower-Thomas K. A review of needle core biopsy diagnosed radial scars in the Welsh Breast Screening Programme. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2011;93:123-6.
42. Wallis MG, Devakumar R, Hosie KB, James KA, Bishop HM. Complex sclerosing lesions (radial scars) of the breast can be palpable. *Clin. Radiol.* 1993;48:319-20.
43. Tabár L, Dean PB. Teaching atlas of mammography. Second revised edition. N. Y. Georg Thieme Verl. 1985;87-136.
44. Burnett SJ, Ng YY, Perry NM, Gilmore OJ, Allum WH, Carpenter R, et al. Benign biopsies in the prevalent round of breast screening: a review of 137 cases. *Clin. Radiol.* 1995;50:254-8.
45. Patel A, Steel Y, McKenzie J, Letcher M, Della Rovere GQ, Morgan MW. Radial scars: a review of 30 cases. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 1997;23:202-5.
46. Tabar M. L. Teaching Course in Diagnostic Breast Imaging - Diagnosis and in Depth Differential Diagnosis of Breast Diseases. Mammography Education Inc; 2004.
47. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P, et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010;194:1146-51.
48. Perfetto F, Fiorentino F, Urbano F, Silecchia R. Adjunctive diagnostic value of MRI in the breast radial scar. *Radiol. Med. (Torino)* 2009;114:757-70.
49. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M, Londero V, Girometti R, et al. Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;198:272-80.

50. Donaldson AR, Sieck L, Booth CN, Calhoun BC. Radial scars diagnosed on breast core biopsy: Frequency of atypia and carcinoma on excision and implications for management. *Breast Edinb. Scotl.* 2016;30:201-7.
51. Li Z, Ranade A, Zhao C. Pathologic findings of follow-up surgical excision for radial scar on breast core needle biopsy. *Hum. Pathol.* 2016;48:76-80.
52. Matrai C, D'Alfonso TM, Pharmer L, Drotman MB, Simmons RM, Shin SJ. Advocating Nonsurgical Management of Patients With Small, Incidental Radial Scars at the Time of Needle Core Biopsy: A Study of 77 Cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015;139:1137-42.
53. Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB, Bowser ZL, Cordero A, Brogi E, et al. Radial Scar at Image-guided Needle Biopsy: Is Excision Necessary? *Am. J. Surg. Pathol.* 2015;39:779-85.
54. de Korvin B, Tas P, Mesbah H, Le Lay S. Analyse de la quantite de tissu prelevee par les aiguilles de macrobiopsies mammaires. *J. Radiol.* 2006;87:1556.
55. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am. Surg.* 1996;62:738-44.
56. Berg JC, Visscher DW, Vierkant RA, Pankratz VS, Maloney SD, Lewis JT, et al. Breast cancer risk in women with radial scars in benign breast biopsies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;108:167-74.
57. Bunting DM, Steel JR, Holgate CS, Watkins RM. Long term follow-up and risk of breast cancer after a radial scar or complex sclerosing lesion has been identified in a benign open breast biopsy. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2011;37:709-13.
58. Aroner SA, Collins LC, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ, Rosner BA, et al. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;139:277-85.
59. 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;353:229-37.
60. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55:2698-708.
61. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.* 1988;128:467-77.
62. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-65.
63. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941-4.
64. Krieger N, Hiatt RA. Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. *Am. J. Epidemiol.* 1992;135:619-31.
65. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993;71:3896-907.
66. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 1997;6:297-301.

67. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C, et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am. J. Surg.* 2008;196:339-45.
68. Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989;63:948-57.
69. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Plummer WD, Schuyler PA, Kasami M, et al. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999;85:1277-83.
70. Rakha EA, Lee AHS, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. 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;129:1417-24.
71. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P-H, Lansac J, Lefranc J-P, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull. Cancer (Paris)* 2004;91:219-37.
72. Nassar A, Connors AL, Celik B, Jenkins SM, Smith CY, Hieken TJ. Radial scar/complex sclerosing lesions: a clinicopathologic correlation study from a single institution. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015;19:24-8.
73. Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M, Pfarl G, Linnau KF, Stadler A, et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology* 2004;232:897-903.
74. Hou Y, Hooda S, Li Z. Surgical excision outcome after radial scar without atypical proliferative lesion on breast core needle biopsy: a single institutional analysis. *Ann. Diagn. Pathol.* 2016;21:35-8.
75. Kim EMH, Hankins A, Cassity J, McDonald D, White B, Rowberry R, et al. Isolated radial scar diagnosis by core-needle biopsy: Is surgical excision necessary? *SpringerPlus* 2016;5:398.
76. Flegg KM, Flaherty JJ, Bicknell AM, Jain S. Surgical outcomes of borderline breast lesions detected by needle biopsy in a breast screening program. *World J. Surg. Oncol.* 2010;8:78.
77. Sohn VY, Causey MW, Steele SR, Keylock JB, Brown TA. The treatment of radial scars in the modern era--surgical excision is not required. *Am. Surg.* 2010;76:522-5.
78. Dillon MF, McDermott EW, Hill AD, O'Doherty A, O'Higgins N, Quinn CM. Predictive value of breast lesions of « uncertain malignant potential » and « suspicious for malignancy » determined by needle core biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2007;14:704-11.
79. Douglas-Jones AG, Denson JL, Cox AC, Harries IB, Stevens G. Radial scar lesions of the breast diagnosed by needle core biopsy: analysis of cases containing occult malignancy. *J. Clin. Pathol.* 2007;60:295-8.
80. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999;17:1442-8.
81. Meyer JS. Cell kinetics of histologic variants of in situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 1986;7:171-80.
82. Patchefsky AS, Shaber GS, Schwartz GF, Feig SA, Nerlinger RE. The pathology of breast cancer detected by mass population screening. *Cancer* 1977;40:1659-70.

83. Rajakariar R, Walker RA. Pathological and biological features of mammographically detected invasive breast carcinomas. *Br. J. Cancer* 1995;71:150-4.
84. Rohan TE, Miller AB. Hormone replacement therapy and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* 1999;8:123-30.
85. El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AHS, Evans AJ, Ellis IO. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology* 2008;53:650-7.
86. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology* 2011;58:626-32.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS

MANAGEMENT OF RADIAL SCARS/COMPLEX SCLEROSING LESIONS OF THE BREAST DIAGNOSED BY VACUUM ASSISTED LARGE-CORE BIOPSY: IS SURGERY ALWAYS NECESSARY?

Introduction: Diagnosis of radial scars and complex sclerosing lesions (RS/CSL) by percutaneous biopsy carries a risk of histological underestimation. Consequently, surgical excision is often performed in order to exclude a possible associated malignancy. The aim of this study was to assess the rate of “upgrade to carcinoma” upon subsequent surgical excision of RS/CSLs diagnosed by vacuum-assisted large-core biopsy (VALCB). We also analyzed the risk factors for upgrade in order to determine a subset of patients who could avoid surgery and benefit from a conservative management with clinical and imaging follow-up.

Material and methods: This is a retrospective observational single-center study on 174 consecutive RS/CSL diagnosed by VALCB from May 2008 to October 2015. Univariate analysis was performed to identify clinical, radiological and histological risk factors for upgrade.

Results: Surgical excision was performed following VALCB diagnosis of 88 RS/CSL with or without associated atypia. The overall rate of surgical upgrade to carcinoma was 9.1% (8/88). None of the benign biopsies without atypia were surgically upgraded. In addition to atypia, risk factors for upgrade were mammographic size, mammographic appearance and number of fragments obtained during the biopsy procedure ($p < 0.05$).

Conclusion: We demonstrate that VALCB revealing RS/CSL is reliable to exclude malignancy when there is no associated atypia and when radiological and histological findings are concordant. In such cases, surgery can be avoided in favour of a clinical and imaging follow-up. When RS/CSL is associated with atypia, the decision to perform surgical excision depends on other associated risk factors.

KEYWORDS: Radial Scar, Complex sclerosing lesion, vacuum-assisted large core biopsy, surgical excision, surgical upgrade, atypia

TITRE ET RESUME EN FRANÇAIS

PRISE EN CHARGE DES CICATRICES RADIAIRES ET LÉSIONS SCLÉROSANTES COMPLEXES DU SEIN DIAGNOSTIQUÉES PAR MACROBIOPSIES ASSISTÉES PAR LE VIDE : L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE EST-ELLE TOUJOURS NECESSAIRE ?

Introduction : Les cicatrices radiaires et lésions sclérosantes complexes (CR/LSC) sont considérées comme des lésions à risque de sous-estimation histologique. Par conséquent, quand elles sont diagnostiquées par biopsies percutanées, une exérèse chirurgicale est souvent pratiquée afin d'exclure un éventuel carcinome associé (= phénomène d'upgrading chirurgical). Notre objectif était de déterminer le taux d'upgrading chirurgical des CR/LSC diagnostiquées par macrobiopsies assistées par le vide et d'évaluer les facteurs de risque d'upgrading afin de déterminer les cas où la chirurgie pourrait être évitée au profit d'un suivi clinico-radiologique.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude unicentrique rétrospective observationnelle menée sur 174 CR/LSC consécutives diagnostiquées par macrobiopsies assistées par le vide, entre mai 2008 et octobre 2015. Une analyse multivariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs de risque d'upgrading cliniques, radiologiques et histologiques.

Résultats : Quatre-vingt-huit macrobiopsies révélant une CR/LSC isolée ou associée à des atypies épithéliales ont été suivies d'une exérèse chirurgicale. Le taux d'upgrading total était de 9,1% (8/88). Aucune des biopsies bénignes sans atypie n'a été upgradée en carcinome. En plus des atypies, les autres facteurs de risque d'upgrading étaient le caractère cible de la CR/LSC (par opposition à une découverte fortuite), le type de présentation mammographique et le nombre de fragments prélevés ($p < 0,05$).

Conclusion : En cas de CR/LSC, les macrobiopsies assistées par le vide permettent d'écarter de manière fiable un carcinome associé en l'absence d'atypie épithéliale ou de discordance radio-histologique. Dans ces cas, l'exérèse chirurgicale peut être remplacée par un suivi clinico-radiologique rapproché. En présence d'atypies épithéliales, la décision de pratiquer ou non une exérèse chirurgicale dépend des autres facteurs de risque associés.

MOTS-CLES : Cicatrice radiaire, Lésion sclérosante complexe, macrobiopsies assistées par le vide, exérèse chirurgicale, atypies

DISCIPLINE : Radiodiagnostic et imagerie médicale

UNIVERSITE DE BORDEAUX – UFR des SCIENCES MEDICALES