

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Hyperplasies atypiques : facteur de risque ou lésion précancéreuse ?

M. ANTOINE, M.F. TEILHAC, B. POULET, J. CROS *
(Paris)

Résumé

Le risque histologique est un facteur de risque modéré de voir survenir un cancer du sein, en comparaison du risque héréditaire. Ce risque histologique ici défini est limité aux hyperplasies atypiques. Ce risque, évalué par le risque relatif, a été déterminé par des études épidémiologiques de type cohortes rétrospectives ou cas témoins. La variabilité de ce risque sera décrite en fonction du type histologique de la lésion : canalaire ou lobulaire, de la durée du suivi, de l'âge et du statut ménopausique, des antécédents familiaux, et de la diffusion des lésions atypiques. Seront aussi définies les caractéristiques du cancer invasif observées chez ces patientes : le délai de survenue, le type histologique, la latéralité. Les facteurs limitants de ces différentes études et postulats sont liés à la difficulté diagnostique de ces lésions, au type de population étudiée : avant ou depuis le dépistage, et à la qualité de l'échantillonnage histologique des biopsies d'exérèse.

*Hôpital Tenon - APHP - Service d'anatomie-pathologique - 4 rue de la Chine -
75020 Paris
Correspondance : martine.antoine@tnn.aphp.fr

Ces études observationnelles fournissent-elles des arguments pour définir si ces lésions atypiques sont des étapes préneoplasiques ? Il existe également des arguments chronologiques, histologiques mais aussi biologiques pour aborder ce concept de filiation tumorale. Ils seront exposés en arguments morphologiques, phénotypiques, génétiques, et génomiques.

Mots clés : hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique, facteur de risque, lésion préneoplasique, cancérogenèse

Abstract

Atypical hyperplasia: risk factor or precancerous lesion?

Histological risk is a moderate risk factor in view of breast cancer. This histological factor is essentially the fact of atypical hyperplasia. This risk, evaluated by relative risk, was determined by epidemiological studies as retrospective cohort, or case control studies. The variability of this relative risk will be described in relation with the type of hyperplasia: ductal or lobular, the length of follow-up, the age and premenopausal status, the familial history, and the diffusion of epithelial atypia. The characteristics of subsequent invasive carcinomas will be also detailed as delay of onset, histological type, and laterality. However, the difficulty of differential diagnosis of these lesions for the pathologist, as the variability of the reference population (before or since screening mammography) and the difference of rate slides sampling of surgical biopsy may explain some discordance in the estimation of these factors.

Are these epidemiological studies providing some arguments to postulate that these atypical hyperplasia are precancerous lesions? Evidence as morphological, phenotypic, genetic and genomic arguments are suggesting this hypothesis of breast cancer progression.

Keywords: atypical ductal hyperplasia, atypical lobular hyperplasia, risk factor, precancerous lesion, cancerogenesis

INTRODUCTION

Alors que des progrès ont été réalisés dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein, l'attention a été portée plus récemment sur la mise en évidence de facteurs de risque et les stratégies de prévention. Ces facteurs de risque, quoique multiples et bien connus, peuvent être difficilement contrôlés. Leur poids en est variable. Parmi eux, les facteurs de risque histologiques représentent un facteur de risque modéré ou fort de voir survenir un cancer du sein invasif selon que l'on parle des lésions épithéliales atypiques (ou hyperplasies atypiques) ou des carcinomes *in situ*, en particulier en comparaison des autres facteurs de risque à l'exception des risques héréditaires.

L'évaluation du risque relatif repose sur des études épidémiologiques, mais la notion de risque attribuable est en relation avec la fréquence de ces lésions atypiques et de la maladie cancéreuse. Ces deux estimations se sont modifiées en fonction des pratiques de dépistage et de la multiplicité des gestes diagnostiques ces dernières années.

Le diagnostic de ces lésions atypiques, outre les problèmes de terminologie et de reproductibilité posés aux pathologistes, impose en pratique une conduite à tenir immédiate si le diagnostic est porté sur des prélèvements biopsiques à l'aiguille, du fait de risque de sous-estimation en comparaison de la chirurgie : reprise par biopsie chirurgicale. Elle confère aussi à la patiente un sur-risque évolutif justifiant une surveillance dont les modalités doivent être précisées, voire un traitement préventif médicamenteux dans le cadre de protocoles. Cette prévention ne sera à l'avenir possible que par le démantèlement des mécanismes contribuant à la transformation néoplasique, à un stade précoce, avant que la tumeur n'ait acquis sa diversité génétique et ses potentialités invasives.

Existe-t-il des arguments pour affirmer que ces lésions sont précancéreuses ? Si certaines de ces lésions sont non seulement un facteur de risque mais une étape prénéoplasique avérée, l'exérèse chirurgicale peut-elle avoir un rôle dans la prévention de la transformation de ces lésions ?

TERMINOLOGIE : QUELLES SONT LES DÉFINITIONS ?

Hyperplasies atypiques et lésions atypiques : les hyperplasies atypiques sont définies [1] comme des lésions proliférantes canalaire ou lobulaires évoquant un carcinome *in situ* de bas grade mais n'ayant pas tous les critères architecturaux et cytologiques [2]. Les critères architecturaux font référence à l'intensité de la prolifération épithéliale (hyperplasie), au mode de regroupement des cellules entre elles, traduisant le degré de différenciation (élaboration de glandes au sein de la prolifération intraluminale), et à la diffusion de la lésion à une partie ou à la totalité du canal ou du lobule. Les critères cytologiques font référence à la taille des noyaux, à leur irrégularité (anisocaryose), et à la polarisation (orientation) des cellules par rapport à la membrane basale et en regard de la lumière du canal, du lobule ou des néoglandes. Le diagnostic de ces lésions est histologique (biopsie) et non cytologique (ponctions). Il s'agit des lésions d'hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire. Ce sont essentiellement ces deux types de lésions qui ont été étudiées en épidémiologie. Il existe toutefois d'autres lésions non carcinomateuses en pathologie mammaire qui sont qualifiées d'atypiques : adénose en métaplasie cylindrique atypique (MCA) encore dénommée atypie épithéliale plane, et métaplasie apocrine atypique. Leur étude est parcellaire soit du fait de leur fréquence moindre (métaplasie apocrine atypique), soit du fait du manque de recul épidémiologique (MCA). Enfin, un autre ensemble de lésions sans caractère atypique histologique (lésions n'évoquant pas un carcinome *in situ*) sont des lésions à risque car elles ont été étudiées en épidémiologie et affectées d'un risque relatif (exemple : adénose sclérosante). En 1998, une revue des différentes publications a permis de définir un tableau consensuel des différentes lésions bénignes et atypiques et du facteur de risque qui leur a été attribué, classé en trois niveaux : pas d'augmentation de risque, risque faible (x 1,5 à 2) ; risque modéré (x 4 à 5) [3]. Les lésions à risque modéré sont représentées par les hyperplasies canalaire atypiques (HCA) et hyperplasies lobulaire atypiques (HLA). Les lésions canalaire ayant tous les critères d'un carcinome canalaire *in situ* de bas grade, mais dont la taille est inférieure à 2 canaux [2] ou 2 mm [4] sont regroupées dans les hyperplasies canalaire atypiques pour des raisons de reproductibilité. Ces lésions sont de diagnostic difficile avec une mauvaise reproductibilité intra et interobservateur (κ de l'ordre de 0,3 à 0,4) même si cette reproductibilité peut être améliorée par une éducation des pathologistes et une meilleure description des lésions ou

l'emploi de techniques complémentaires (immunohistochimie). Ces difficultés ont amené certains pathologistes à proposer une nouvelle terminologie, parallèle à celle utilisée pour d'autres organes (col, prostate), à type de néoplasie intraépithéliale (ductal: DIN or lobular: LIN), classification validée par la parution du fascicule de l'OMS en 2003 [5]. Cette classification ne fait pas l'unanimité au sein des pathologistes.

Lésion frontière : cette dénomination [6] est utilisée à la fois en termes de lésion préneoplasique et en termes de lésion ambiguë sur le plan morphologique posant un problème de diagnostic différentiel avec les lésions carcinomateuses. Dès 1916, Bloodgood introduisait le terme de lésion frontière pour souligner le diagnostic difficile des lésions atypiques : « In breast lesions, when good pathologists disagree as to malignancy, the patient lives, when there is agreement, there is always a large percentage of deaths from cancer ».

Lésion précancéreuse : une lésion précancéreuse est une lésion qui, laissée en place, peut se transformer en carcinome invasif en lieu et place de la lésion initiale. Bien que non obligatoire, certains carcinomes mammaires invasifs se développent à partir de différentes étapes ou lésions préneoplasiques définies comme les hyperplasies atypiques et les carcinomes *in situ*.

Facteur de risque : le risque est la probabilité de survenue d'un événement à un moment donné ou pendant un intervalle de temps. Le risque peut varier en fonction de certaines caractéristiques : les facteurs de risque. Le facteur de risque est ainsi toute variable liée statistiquement à l'événement étudié. Ce n'est pas parce qu'un facteur est lié statistiquement à l'événement étudié qu'il en est la cause. La notion de causalité implique :

- 1- qu'une modification de la fréquence du facteur de risque modifie la fréquence de la maladie, de même que sa suppression a un effet sur la maladie ;
- 2- une séquence dans le temps entre facteur de risque et maladie ;
- 3- une constance d'association et reproductibilité (différentes populations, différentes conditions) ;
- 4- une relation dose-effet ;
- 5- une cohérence avec les connaissances ou encore plausibilité biologique.

Certains de ces critères sont de nature logique : critère temporel, relation dose-effet, effet de l'intervention ; d'autres sont de nature statistique : force de la relation ; d'autres sont de bons sens : plausibilité biologique et constance de la reproductibilité. Tous ces critères ne se retrouvent que rarement dans la même enquête épidémiologique. La force statistique est évaluée par le calcul du risque relatif (incidence des sujets exposés/incidence des sujets non exposés) et de l'odds-ratio dans les études cas-témoins. Le facteur de risque est modifiable par l'homme [7].

Risque absolu et risque relatif : le risque relatif va dépendre de l'incidence du cancer dans la population étudiée mais aussi dans la population de référence. Le risque absolu de cancer du sein est la probabilité pour la femme de développer un cancer du sein pendant toute sa vie [8].

Marqueur de risque : le marqueur de risque est un paramètre non modifiable de l'environnement ou une caractéristique non modifiable d'un individu, dont la présence s'accompagne d'une augmentation de la probabilité. Ils sont corrélés à la survenue de la maladie, mais leur correction n'aura aucun effet sur le développement de la maladie. Il n'y a pas de relation causale [9].

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La mise en évidence de facteurs de risque histologique a reposé initialement sur plusieurs types d'étude : fréquence de lésions masto-siques sur les séries de femmes autopsiées [10], lésions bénignes associées au cancer sur les pièces de mastectomies [11], antécédents biopsiques de femmes opérées pour cancer du sein, mais ce type d'études est biaisé.

Les méthodes d'étude sont des études observationnelles et non expérimentales, épidémiologiques de type cohorte historique rétrospective, ou de type études cas-témoins (Tableau 1). Certaines initiées en période de prédépistage ont été réactualisées au fil du temps. Quels sont les éléments que ces études permettent de préciser ?

Tableau 1 - Risque relatif de cancer invasif en relation avec la présence de lésions d'hyperplasie atypique sur la biopsie mammaire

Référence	Type étude	Nbre cas	Durée suivi années	% atypies	% cancers	Risque relatif	Période
Page Dupont 1985 [12]	Cohorte Nashville	3 303	17	3,6	4,1	5,3	1950-1968
Carter 1988 [13]	Cohorte BCDDP	485	8,3	7,8	2,9	3	1973-1986
London 1992 [14]	Cas contrôles NHS	121/488	9			3,7	1976-1986
Dupont 1993 [15]	Cas contrôles BCDDP	95/227		13		4,3	1973-1983
Bodian 1993 [16]	cohorte	1799	20,6	19 mais 4 *	8,7	3,9	1930-1982
Marshall 1997 [17]	Cas contrôles NHS	174/682	10	23		3,4 2,4 HCA 5,3 HLA	1976-1988
Shaaban 2002 [18]	Cas contrôles	120/382	6	5,83 8,33		2,09 HCA 4,87 HLA	1979-1999
Hartmann 2005 [19]	Cohorte MBBDC	9 000	15	4	19	4,24	1967-1991
Collins 2006 [20]	Cas contrôles NHS	395/1610	9,1	9		3,09 HCA 5,49 HLA	1976-1995
De Mascarel 2007 [21]	Cohorte	2 833		23			1975-2002
Denigm 2007 [22]	Cohorte MBBDC	9 376	13,7	3,5		3,88	1979-1999

* équivalent atypie Page, HCA : hyperplasie canalaire atypique, HLA : hyperplasie lobulaire atypique, NHS : Nurses' Health Study, Boston, BCDDP : Breast Cancer Detection Demonstration Project, Nashville, Bethesda, MBBDC : Mayo Benign Breast Disease Cohort, Rochester

Fréquence de ces lésions et niveau de risque : la première étude qui a étudié les lésions bénignes mammaires de façon précise et le risque de cancer est une cohorte rétrospective [12]. Dans ce travail (groupe de Nashville), les lames d'une cohorte de plus de 3 300 femmes biopsiées pour lésions bénignes, et suivies en moyenne 17 ans, ont été revues et le risque évalué en fonction d'une classification histologique. Les lésions atypiques représentaient à cette époque 3,6 % des lésions (2,1 % HCA, 1,6 % HLA) fréquence double de celle des carcinome *in situ* pendant la même période, et le risque relatif des lésions atypiques était de 4,4, alors que celui des carcinomes *in situ* de 8. Le niveau de risque est assez superposable dans les autres études (Tableau 1) [12-22]. La fréquence de ces lésions dans ces études initiales, la plupart réalisées avant la pratique de dépistage, est faible : 1,7 % à 8,3 % [23, 13, 15,

Krieger, 17, 18, 22] sauf dans une série [16] : 19,9 %, regroupant toutefois des atypies « légères, modérées et sévères ». Avec la réalisation de biopsies pour signal calcique, la fréquence de ces lésions atypiques s'accroît : 10 [25] à 15 % [15] dans le cadre de dépistage et de lésions infracliniques, voire 23 % [21] et 26,5 % [26]. Mais la fréquence de ces lésions est également fonction de l'échantillonnage de la biopsie chirurgicale, c'est-à-dire du nombre de lames confectionnées et de l'éventuelle inclusion en totalité du fragment [27] ainsi que du regroupement lésionnel : HCA et HLA uniquement, ou avec MCA [26, 27], voire néoplasie lobulaire [27].

Type de lésion atypique : le risque est plus important pour les lésions lobulaires que pour les lésions canalaire dans la plupart des études : 5,3 *versus* 2,4 [17], 4,55 *versus* 2,03 [18], 5,49 *versus* 3,09 [20], surtout si la lésion intéresse à la fois les lobules et la paroi des canaux [28]. Ceci n'est pas retrouvé dans la cohorte de Nashville : 4,2 et 4,3 [1] et la cohorte de la Mayo Clinic [22].

Temps écoulé depuis la biopsie : le risque ne reste pas constant selon la durée écoulée : il est maximum entre 10 ans et 20 ans après le diagnostic de la lésion atypique, puis diminue ensuite [14, 24] en particulier pour les lésions lobulaires ; ce risque perdure pour certains [20], parfois pendant 25 ans mais diminue progressivement [19], ou persiste avec une incidence cumulative [22], et ne décroît pas avec le temps. Mais les lésions canalaire atypiques donnent des cancers invasifs dans un délai plus court [1, 22].

Statut ménopausique : le risque varie en fonction de l'âge et du statut pré ou postménopausique ; il est plus important en période préménopausique : 12 *versus* 3,3 [15], 5,3 *versus* 3,7 [17] et 6,99 avant 45 ans et 3,37 après 55 ans [19], cette différence étant retrouvée par la plupart des auteurs avec des niveaux variables [18, 20, 22] surtout pour HLA.

Histoire familiale du cancer du sein : les antécédents familiaux (ATCD) de cancer du sein sont dans 2 études considérés comme augmentant le facteur de risque [1, 15], mais ce risque n'est peut-être pas constant au cours du temps : plus élevé en préménopause qu'en postménopause [29]. Cette influence des facteurs héréditaires n'est toutefois pas retrouvée dans des articles plus récents [19] : pas de risque augmenté dans cette cohorte de 9 000 femmes, avec niveau de risque similaire ($\times 4$) et fréquence de lésions atypiques similaire (4 %) en

comparaison de la cohorte de Nashville, mais fréquence d'ATCD familiaux plus importante : 45 % (20 % fort) *versus* 10 % [1] ; ce risque n'est pas retrouvé augmenté par les ATCD familiaux dans deux autres études [20, 22]. Les lésions atypiques sont prises en compte dans le modèle de Gail, qui évalue le risque de cancer du sein, mais ce modèle est critiqué pour la prise en compte de ce facteur de risque histologique [30].

Traitement hormonal substitutif : la prise de traitement hormonal substitutif augmente le risque de cancer du sein, en particulier des formes lobulaires invasives [31], mais il n'est pas démontré que ce traitement augmente le risque chez les patientes présentant des lésions d'hyperplasie épithéliale atypique [24, 29, 32]. Par ailleurs, le risque associé aux lésions atypiques est dans beaucoup d'études moins élevé après la ménopause.

Étendue des lésions et caractéristiques biologiques associées : l'extension des lésions lobulaires dans la paroi des canaux serait un facteur de risque majoré [28] ; l'hyperplasie canalaire atypique associée à une hyperplasie canalaire régulière floride a un moindre risque [1, 2] mais la multifocalité des lésions canalaire atypiques induit un risque supplémentaire : RR = 7,97 pour plus de 3 foyers avec un risque absolu à 50 ans qui rejoint celui des mutations de BRCA1, RR = 5,26 pour 2 foyers et RR = 2,3 pour 1 foyer [22]. Le degré de prolifération estimé par le marquage en IHC du Ki 67 est un facteur de risque de cancer invasif, mais pour les cancers précoces, survenant dans les 10 ans [33], ne dépendant pas du type d'atypie (cut-off de 2 %). La surexpression de la cyclo-oxygénase-2 est également un facteur de risque. La surexpression est plus fréquente dans les lésions de type HLA, est corrélée au nombre de foyers atypiques et à l'âge de la patiente (> 45 ans) [34]. Enfin, le degré d'involution lobulaire normalement lié à l'âge, traduisant l'absence d'influence hormonale, est un facteur protecteur dans 3 études [35-37].

Type de cancer associé à un antécédent de lésion atypique et latéralité : le type histologique de cancer invasif est différent après HCA ou HLA. Les cancers apparus après HCA sont plutôt de type canalaire alors que les cancers apparus après HLA sont plus souvent de type lobulaire [1]. Le temps moyen d'apparition est de 10 ans [19], 8,2 ans pour HCA [1] et 11,9 ans pour HLA [1]. Il semble que les types d'hyperplasie atypique canalaire comme lobulaire voient apparaître des lésions aussi bien ipsilatérales que controlatérales [1, 19] avec des

différences non significatives. Il y aurait toutefois un risque ipsilatéral plus important pour l'HCA [1, 4] dans les 10 premières années [22] en particulier si la lésion est multifocale. La mortalité de ces cancers après lésion atypique n'apparaît pas différente [1]. Ces lésions ont donc un comportement différent des carcinomes canauxaires *in situ* de bas grade qui récidivent au même endroit, si non traités [38, 39].

Rôle de l'échantillonnage : « The most direct relationship of incidence was to slide rating » [1]. Il est certain que l'échantillonnage du prélèvement chirurgical et que les multiples niveaux de coupe des biopsies à l'aiguille multiplient le risque de découvrir ces lésions atypiques, dont la fréquence augmente, sans que le risque se majore. Ce niveau de risque est-il identique dans les différentes séries compte tenu de ces variabilités d'échantillonnage ? Ce nombre moyen de lames n'est que rarement précisé : [21, 27] ; il s'élève à 2 en 1950 avec une incidence 0,88 % et à 6 en 1968 avec une incidence de 5,3 % [1] ; ce nombre moyen de lames est de 1 à 5 pour les séries historiques ou cas contrôlés, 1,6 par cm [4], 3,2 [22], mais atteint 26 lames (2 à 180) dans une étude récente [21].

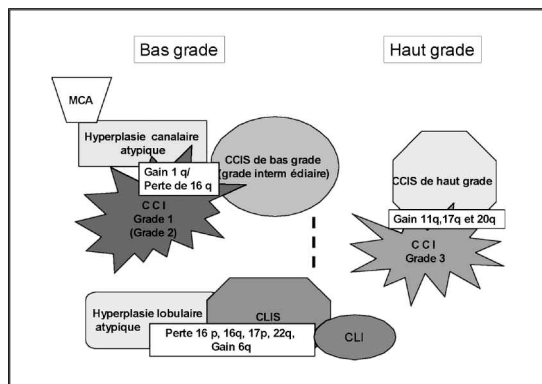
Diversité des lésions retenues : malheureusement, ces études sont également assez diverses en ce qui concerne la définition des lésions étudiées ou de l'objectif. Si la plupart des études se réfèrent aux définitions de Page pour la description des lésions atypiques [1, 12-15, 17, 19, 22], d'autres utilisent des critères voisins [4], ou plus difficilement superposables [16]. Certaines études regroupent les lésions de néoplasies lobulaires définies dans l'OMS, qui incluent le carcinome lobulaire *in situ*, lésion exclue dans la cohorte de Nashville [12], ce qui augmente probablement la fréquence de ces lésions [21]. Enfin, certains considèrent comme objectif le carcinome invasif, quand d'autres incluent les carcinomes *in situ*, en précisant toutefois que les résultats sont voisins en ne retenant que les carcinomes invasifs. Ce n'est que récemment que les lésions de MCA (ou atypies épithéliales planes) ont été listées dans ces travaux [18, 21, 40] et il n'existe pas pour le moment assez d'argument pour déterminer leur signification en tant que facteur de risque. Il semblerait qu'il soit faible en l'absence d'HCA associée [40].

LÉSION PRÉCANCÉREUSE : QUELS SONT LES ARGUMENTS POUR UNE FILIATION TUMORALE ?

Le modèle classique de progression tumorale dans le cancer du sein est représenté par une transformation linéaire en plusieurs étapes correspondant à des séquences lésionnelles identifiées : des altérations moléculaires de l'épithélium normal donnent naissance à la lésion d'hyperplasie canalaire atypique, la première étape précancéreuse sur laquelle des altérations moléculaires successives vont donner naissance au carcinome canalaire *in situ* (CCIS), enfin au carcinome invasif, puis métastatique (Figure 1) [41] avec un délai estimé de 14 à 18 ans entre HCA et CCIS, et de 10 ans entre CCIS et carcinome invasif [42]. Il existe différents types d'arguments pour évoquer cette filiation tumorale entre hyperplasie atypique et carcinome *in situ* et invasif. Ces arguments sont :

- 1- chronologiques : âge moyen des femmes avec lésions atypiques plus jeune que l'âge moyen de survenue des carcinomes *in situ*, puis de l'âge moyen de survenue des carcinomes invasifs ;
- 2- épidémiologiques : identité des facteurs de risque entre lésion préneoplasique et lésion néoplasique ;
- 3- statistiques : études de cohortes et cas-témoins précédemment décrites.

Figure 1 - Altérations moléculaires communes (CGH et LOH) définissant les néoplasies de bas grade : canalaire et lobulaire, et les néoplasies canalaire de haut grade



MCA : métaplasie cylindrique atypique, CCIS : carcinome canalaire *in situ*, CCI : carcinome canalaire invasif, CLIS : carcinome lobulaire *in situ*, CLI : carcinome lobulaire invasif, grade : grade histopronostic de Elston et Ellis

Il existe également des arguments morphologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire en faveur d'un continuum évolutif.

Il a été mentionné les difficultés de diagnostic morphologique différentiel entre les lésions atypiques et le carcinome *in situ* de bas grade. Il n'existe pas de marqueur immunohistochimique (IHC) pour différencier une lésion atypique d'un carcinome *in situ*. Par contre, l'emploi de cytokératines de haut poids moléculaire (ck 5/6) améliore le diagnostic différentiel de ces lésions vis-à-vis des lésions hyperplasiques [43] car ces dernières sont des lésions hétérogènes constituées d'une population cellulaire mixte (ck 5/6+ et ck 5/6-) exprimant aussi de façon très inégale le récepteur aux œstrogènes, de façon assez superposable à l'épithélium normal. Les lésions hyperplasiques atypiques et carcinomateuses *in situ* de bas grade expriment au contraire de façon comparable et homogène ces récepteurs hormonaux [44]. Les carcinomes *in situ* de haut grade comme les carcinomes invasifs peu différenciés (grade histopronostic 3) sont récepteurs hormonaux (RH) négatifs. On retrouve ainsi sur le plan phénotypique les différentes classes de tumeurs pour les carcinomes *in situ* et invasifs en fonction de l'expression des RH, et de la surexpression ou l'amplification de l'oncogène HER2 :

- 1- tumeurs RH+ de meilleur pronostic,
- 2- tumeurs RH-/HER2-,
- 3- tumeurs HER2+, de plus mauvais pronostic.

Les fréquences respectives de ces catégories ne sont toutefois pas superposables selon le stade, en particulier pour le statut HER2+, plus fréquent pour les carcinomes *in situ*.

Les carcinomes *in situ* auraient pour origine l'unité terminale ductulo-lobulaire [45], ou TDLU, correspondant à la terminaison des canaux galactophoriques et leur jonction avec les lobules, dont le phénotype glandulaire n'est réellement présent qu'au moment de la grossesse et de la lactation. C'est également à ce niveau en constant remaniement du fait des influences hormonales cycliques que se développent les lésions fréquentes d'adénose en métaplasie cylindrique parfois atypique (MCA), révélées par des calcifications, et considérées comme un précurseur des lésions néoplasiques (voir plus loin). Cette jonction est caractérisée par la présence d'une cellule suprabasale exprimant la cytokératine 19 qui est à l'origine des unités terminales ductulo-lobulaires (culture cellulaire). 90 % des cancers invasifs sont ck 19 positifs et seraient développés à partir de ce progéniteur [46]. Par

ailleurs, des études en immunofluorescence, grâce à l'aide de différents ck et marqueurs des cellules myoépithéliales [47] ont montré la présence de cellules épithéliales lumbales exprimant les ck de type luminal : ck 7, ck 8, et ck 18, et la présence de cellules épithéliales basales exprimant les ck de type basal : ck 5/6, ck 14, ck 17, moins nombreuses, associées aux cellules myoépithéliales plus périphériques exprimant aussi la ck 5/6 ainsi que l'actine musculaire lisse. La coexpression dans certaines cellules épithéliales de ck basales, ou marqueurs myoépithéliaux, et de ck lumbales a permis d'évoquer la localisation au niveau du TDLU de cellules souches mammaires, permettant le renouvellement des différents types de cellules. La lésion qui prend naissance au niveau du TDLU peut se différencier selon un aspect canalaire ou lobulaire, présentant alors des caractéristiques topographiques mais aussi morphologiques. Ces caractéristiques morphologiques (aspect et regroupement des cellules) permettent l'identification du type cellulaire, même en situation ectopique, et sont confirmées par des caractéristiques immunohistochimiques : E-cadherine exprimée en membranaire dans les lésions canalaires et absente des lésions lobulaires, *in situ* aussi bien qu'invasives, corrélées à des anomalies génétiques : perte fréquente du bras 16q dans les lésions lobulaires, sur lequel se situe le gène de l'E-cadherine.

Ces dernières années, les techniques de microdissection, indispensables pour isoler ces lésions très localisées et microscopiques du tissu mammaire environnant, associées aux techniques de pertes d'hétérozygotie, d'hybridation génomique comparative [48] puis de profil d'expression génomique [49] ont montré qu'il n'existe pas de relation entre les lésions prolifératives sans atypie et les lésions carcinomateuses *in situ* ou invasives, mais une filiation entre hyperplasie atypique et carcinome *in situ* et invasif [48, 50, 51]. Tout en confirmant le modèle linéaire cité, ces études ont apporté des arguments pour évoquer un modèle de progression avec plusieurs cheminements [52, 53]. Il existe une communauté d'altérations géniques (pertes ou gains de fragments de bras chromosomique) entre les lésions canalaires atypiques, les lésions de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) de bas grade, certains CCIS de grade intermédiaire ainsi que les lésions de carcinome canalaire invasif (CCI) de grade histopronostique 1 ou certains CCI de grade 2 : perte de 16q et gain de 1q, ainsi qu'avec les lésions de MCA [54-56]. Le gain de 1q associé à une perte de 11q est plus fréquemment observé dans les CCIS de grade intermédiaire. Il existe également une communauté d'altérations entre les CCIS de haut grade et les CCI de grade 3 : gain 17q et 20q, avec amplification de 17q12 (Her2) et 11q13

(cycline D1), souvent associé à des altérations génomiques plus complexes : pertes 8p, 11q, 13q, 14q et gains 1p, 5p, 8q et 17q. Cette voie de cancérogenèse des lésions de haut grade pourrait aussi regrouper des lésions prénéoplasiques très rares : l'adénose microglandulaire, de phénotype RH-, comportant des altérations génétiques communes à cette voie : gain 8q et perte 14q [57]. Enfin, des altérations géniques communes regroupent les lésions atypiques et carcinomateuses lobulaires (HLA, CLIS, et CLI) : perte 16p, 16q (gène de l'E-cadhérine, impliquée dans les systèmes de jonction intercellulaire), 17p, 22q et gain 6q. Les autres altérations sont moins spécifiques, portées par le gène 1q et 8q. Ces altérations sont additives, augmentant en nombre entre carcinomes *in situ* et invasifs durant la progression tumorale [58], en particulier pour les lésions de haut grade [49]. De même que l'expression des marqueurs en IHC (RE, RP, HER2, KI 67 et p53) est corrélée au grade et non au stade [59], il y aurait ainsi une filiation moléculaire initiale plutôt par type (canaulaire, lobulaire) et surtout grade histologique (bas grade CCIS- grade 1/2 des carcinomes invasifs *versus* haut grade CCIS- grade 2/3 des carcinomes invasifs) que par stade (*in situ*, invasif) [53].

D'autres constatations morphologiques étayées par de la biologie moléculaire argumentent cette filiation : dans les tumeurs associant un contingent *in situ* et invasif, ces 2 contingents sont à la fois de même type (canaulaire et lobulaire) et de même grade. Il en est de même pour les récives invasives de carcinome *in situ* : récive avec un grade identique à la lésion initiale. Enfin, il a été montré la fréquence d'association morphologique de lésions de bas grade : préinvasives de type MCA, HCA, HLA/CLIS, et invasives bien différenciées de type carcinome tubuleux, tubulo-lobulaire et lobulaire invasif constituant la famille des néoplasies de bas grade [60]. Ces constatations sont étayées par les études de profils d'expression génomique [49, 61] qui montrent que le gène est corrélé au type et au grade (lobulaire *versus* canalaire, bas grade *versus* haut grade) et non au stade (CIS *versus* invasif), et confirment l'intérêt du grading morphologique (CCIS et carcinomes invasifs). Il existe toutefois pour les carcinomes de haut grade un groupe de gènes qui est quantitativement plus exprimé dans les cancers invasifs que dans les carcinomes *in situ*, en faveur d'un lien entre grade et progression tumorale. Il s'agit des gènes impliqués dans le cycle cellulaire, la fonction du centrosome, et la réparation de l'ADN [49]. Ceci est en accord avec la description morphologique de fréquente association de foyers invasifs dans les CCIS de haut grade. Les profils d'expression moléculaire décrits dans les carcinomes invasifs [62] :

luminal, basal, et HER2+, et ayant comme postulat la naissance à partir des différents types cellulaires provenant de la cellule souche, sont retrouvés dans les carcinomes *in situ* [63]. Les gènes associés au récepteur aux œstrogènes sont présents dans les CCIS de bas grade (corrélé au phénotype en IHC), alors que les gènes associés à la prolifération et au cycle cellulaire sont exprimés dans les CCIS de haut grade (et corrélés à l'expression du KI67 en IHC), de façon identique à ce qui a été décrit pour les carcinomes invasifs [62]. Les CCIS de grade intermédiaire [49, 62] montrent un profil complexe associant des gènes impliqués dans les lésions de bas grade et dans les lésions de haut grade, de façon assez similaire à ce qui a été décrit pour les carcinomes invasifs de grade 2 [64], mais l'expression des gènes de l'amplicon HER2 (gain 17q12) est caractéristique des lésions de haut grade. Les mécanismes de cancérogenèse ne sont pas les mêmes dans les lésions de bas grade et de haut grade. La fréquence de survenue de CCIS chez les femmes avec mutation de BRCA1/BRCA2 en comparaison des femmes non mutées est appréciée de façon diverse dans la littérature, mais il s'agit de CCIS de haut grade RH négatif, en accord avec ce qui est décrit pour les cancers invasifs des femmes mutées, en particulier pour BRCA1 [65]. L'ensemble des travaux décrits suggère une relation clonale entre les différents stades.

CONCLUSION

Il n'est pas possible d'opposer les lésions d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique. Ces deux lésions se comportent plus comme un marqueur de risque du fait de la survenue presque équivalente de cancers invasifs homo- ou controlatéraux. Les lésions lobulaires atypiques seraient plus alarmantes chez la femme jeune préménopausique, et les lésions canalaire atypiques à l'origine de cancers invasifs précoces, dans les 10 ans, en particulier lors de foyers multiples. Toutefois, la démonstration d'altérations moléculaires communes entre ces lésions atypiques, les carcinomes *in situ* de bas grade d'une part, et les carcinomes invasifs bien différenciés d'autre part, implique une voie de cancérogenèse commune dans le cadre des néoplasies de bas grade, mais dont les modalités dans le temps sont vraisemblablement lentes. Il n'est pas pour le moment clairement établi quelle est la lésion précurseur des néoplasies de haut grade. La pratique d'un échantillonnage extensif de tout prélèvement biopsique siège de

lésions atypiques permet probablement, par la mise en évidence de carcinomes *in situ* ou invasifs bien différenciés associés, de prévenir la survenue ultérieure de ces cancers invasifs, surtout si ce prélèvement a été réalisé en raison de signal infraclinique. 20 % des femmes ont une biopsie en pratique de dépistage [66].

Un cancer du sein survient chez moins de 10 % des femmes porteuses de lésions atypiques, mais seulement 30 % à 41 % des femmes qui ont un cancer du sein ont un facteur de risque reconnu, quelle qu'en soit sa nature [67, 68]. Ce facteur est rarement de nature histologique. Ces estimations font craindre une faible efficacité de prévention si celle-ci est limitée aux femmes ayant des lésions à risque. Par ailleurs, la notion de filières distinctes, bas grade et haut grade, plaident pour des attitudes préventives et thérapeutiques ciblées selon le type de cancérogenèse : antiœstrogènes et aromatasase des lésions œstrogéno-dépendantes, anti COX2, anti EGFR des lésions œstrogéno-insensibles ?

Bibliographie

- [1] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. *Cancer* 1985;55:2698-2708.
- [2] Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Human Path* 1992;23:1095-1097.
- [3] Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast change and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1053-5.
- [4] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65:518-529.
- [5] Tavassoli FA, Devilee P. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs: IAPS Press; 2003.*
- [6] Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991;15:209-221.
- [7] http://test.kitweb.uvsq.fr/projets_2005/EpidEAO.
- [8] Dupont WD, Plummer WD. Understanding the relationships between relative and absolute risk. *Cancer* 1996;77:2193-2199.
- [9] Boissel JP, Brodin M. Concepts et outils. *Médecine* 2005;1:132-4.
- [10] Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR, Teaf SR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer: a forensic autopsy study. *Cancer* 1987;60:2751-2760.
- [11] Kern WH, Brooks RN. Atypical hyperplasia associated with breast cancer and fibrocystic disease. *Cancer* 1969;24:668-675.
- [12] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New Eng J Med* 1985;312:146-151.
- [13] 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;128:467-477.
- [14] London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Coditz GA. A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267:941-4.
- [15] Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-1265.
- [16] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993;71:3896-3907.
- [17] Marshall LM, Hunter DJ, Conolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, Colditz GA. Risk of Cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:297-301.
- [18] Shaaban AM, Sloane JP, West CE, Moore FR, Jarvis C, Williams EMI, Foster CS. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer. Case-Control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26:421-430.
- [19] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, S Pankratz V, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Joseph Melton III L, Visscher DW. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *New Eng J Med* 2005;353:229-237.
- [20] Collins LC, Baer HJ, Tamini RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia. Results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109:180-187.
- [21] De Mascarel I, Mac Grogan G, Mathoulin-Pélissier S, Vincent-Salomon A, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM, Mauriac L. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch* 2007; 451:1-10.
- [22] Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, De Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton III

- LJ, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of Breast Cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2671-2677.
- [23] Kodlin, D, Winger EE, Morgenstern NL, Chen U. Chronic mastopathy and breast cancer: a follow up study. *Cancer* 1977;39:2603-2607.
- [24] Dupont WD, Page DL Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. *Human Path* 1989;20:723-72.
- [25] Rubin E, Visscher DW, Alexander RW, Urist MM, Maddox WA. Proliferative disease and atypia in biopsies performed for non palpable lesions detected mammographically. *Cancer* 1988;61:2077-2082.
- [26] Manfrin E, Mariotto R, Remo A, Reghellin D, Falsirollo F, Dalfior D, Bricolo P, Piazzola E, Bonetti F. Benign breast lesions at risk of developing cancer - A challenging problem in breast cancer screening programs. *Cancer* 2009;1:499-507.
- [27] De Mascarel I, Mac Grogan G, Vincent Salomon A, Mathoulin Pelissier S, Brouste V, Debled M, Mauriac L, Tunon de Lara C. Epithelial atypia: a marker risk of concomitant or subsequent breast carcinoma? *J Clin Oncol* 2008;26:4514-4526.
- [28] Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990;66:1326-1335.
- [29] Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:836-841.
- [30] Pankratz VS, Hartmann LC, Denigm AC, Vierkant RA, Gosh K, Vachon CM, Frost MH, Maloney SD, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the accuracy of the gail model in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol* 2008;5374-5379.
- [31] Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative retroanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [32] Byrne C, Connolly JL, Colditz GA et al. Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones and breast carcinoma risk. *Cancer* 2000;89:2046-52.
- [33] Santisteban M, Reynolds C, Barr Fricther EG, Frost MH, Vierkant RA, Anderson SS, Denigm AC, W Visscher DW, Pankratz VS, Hartmann LC. Ki 67: a time-varying biomarker of risk of breast cancer in atypical hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* online pub September 2009.
- [34] Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimaki A, Vierkant RA, Lingle WL, Hartmann LC. Association between Cyclo-oxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:421-427.
- [35] Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Denigm AC, Vachon CM, Reynolds C, Thompson RA, Melton III JL, Goode EL, Visscher DW. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1600-7.
- [36] Baer HJ, Collins LC, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt ST, Tamimi RM. Lobule type and subsequent breast cancer risk: results from the Nurse's Health Study. *Cancer* 2009;115:1404-11.
- [37] McKian KP, Reynolds CA, Visscher DW, Nassar A, Radisky DC, Vierkant RA, Denigm AM, Boughey JC, Ghosh K, Anderson SS, Minot D, Caudill JL, Vachon CM, Frost MH, Pankratz VS, Hartman LC. Novel breast tissue feature strongly associated with risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 online pub Oct 2009.
- [38] Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49:751-758.
- [39] Eusebi V, Feudale E, Foshini MP, Micheli A, Conti A, Riva C et al. *Sem Diag pathol* 1994;11:223-35.
- [40] Boulos FI, Dupont WD, Simpson JF, Schuyler PA, Sanders ME, Page DL. Histologic associations and long-term cancer risk in columnar cell lesions of the breast. A retrospective cohort and a nested case control study. *Cancer* 2008;113:2415-21.
- [41] Lakkhani SR. The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol* 1999;187:272-278.
- [42] Kellof GJ, Sigman CC. Assessing intraepithelial neoplasia and drug safety in cancer-preventive drug development. *Nature Rev Cancer* 2007;7:508-518.

- [43] Mac Grogan G, Arnould L, De Mascarel I et al. Diagnostic agreement in non invasive proliferative breast lesions: impact of immunohistochemical markers, ck 5/6 and E-cadherin. *Mod Pathol* 2005;18:41A-177.
- [44] Ellis IA, Pinder SE, Lee AHS, Elston CW. A critical reappraisal of existing classification system and in situ neoplasia of the breast with proposals for future methods of categorization: what are we going? *Seminars Diag Pathol* 1999;16:202-208.
- [45] Wellings SR, Alpers CE. Quantitative analysis of preneoplastic lesions of the breast: a basis for computer modelling. *Surgical Pathology* 1994;5:371-382.
- [46] Petersen OW, Gudjonsson T, Villadsen R, Bissell MJ, Ronnov-Jessen L. Epithelial progenitor cell lines as models of normal breast morphogenesis and neoplasia. *Cell Prolif* 2003;36:33-44.
- [47] Boecker W, Buerger H. Evidence of progenitors cells of glandular and myoepithelial cell lineages in the human adult female breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept. *Cell Prolif* 2003;36:73-84.
- [48] Larson PS, de Las Morenas A, Cerda SR, Benett SR, Cupples LA, Rosenberg CL. Quantitative analysis of allele imbalance supports atypical ductal hyperplasia lesions as direct precursors. *J Pathol* 2006;209:307-316.
- [49] Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, Mc Quarry P, Payette T, Pistone M, Stecker K, Zhang BM, YX Zhou, Varholt H, Smith B, Gadd M, Chatfield E, Kessler J, Baer TM, Erlander MG, Sgroi DC. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *PNAS* 2003;100:5974-5979.
- [50] Chuaqui RF, Zhuang ZP, Emmert-Buck MR et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gain and losses of genetic materials in breast neoplasia. *Am J Pathol* 1997;50:293-303.
- [51] O'Connell P, Pekkel V, Fuqua S et al. Molecular genetic studies of early breast cancer evolution. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32: 5-12.
- [52] Buerger H, Otterbach F, Simon R et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast-evidence of multiple genetic pathways. *J Pathol* 1999; 187:396-402.
- [53] Moulis S, Sgroi DC. Re-evaluating early breast neoplasia. *Breast Cancer Res* 2008; 10:302-5.
- [54] Moinfar F, Man YG, Bratthauer GL, Ratshek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary intraepithelial flat atypia (Clinging ductal carcinoma in situ). A simulator of normal mammary epithelium. *Cancer* 2000;88:2072-81.
- [55] Simpson PT, Gale T, Reis-Filho G, Jones C, Parry S, Sloane JP, Hanby A, Pinder SE, Lee AHS, Humphreys S, Ellis IA, Lakhani SR. Columnar cell lesions of the breast: the missing link to cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:734-746.
- [56] Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, Peng Y, Swalsky P, Finkelstein S. Molecular alterations in columnar cell lesions. *Mod Pathol* 2006;19:344-349.
- [57] Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, Jayanthan J, Reid L, Lakhani SR, Rosen PP. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:496-504.
- [58] Yao J, Weremowicz S, Feng B et al. Combined cDNA array comparative hybridization and serial analysis of gene expression analysis of breast tumor progression. *Cancer Res* 2006;66:4065-4078.
- [59] Warnberg F, nordgren H, Bergvist L, Holmberg L. Tumors markers in breast carcinomas correlate with grade rather than with invasiveness. *Br J Cancer* 2001;85:869-874.
- [60] Abdel-Fatah TMA, Powe DG, Hodi Z, Lee AHS, Reiss-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:417-426.
- [61] Porter D, Lahti-Domenici J, Keshaviah A et al. Molecular markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Mol Cancer Res* 2003;1:362-375.
- [62] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-10874.
- [63] Vincent-Salomon A, Luhsei C, Gruel N, Raynal V, Pierron G, Goudefroye R, Royal F, Radvanyi F, Salmon R, Thiery JP, Sastre-Garrau X, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Delattre O. Integrated genomic and transcriptomic analysis

of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2008;14:1956-1965.

[64] Sotiriou C, Neo SY, Mc Shane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-10398.

[65] Palacios J, Robles-Fria MJ, Castilla MA, Lopez-Garcia MA, Benitez J. The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiology* 2008;75:85-94.

[66] Elmore JG, Gigerenzer G. Benign breast disease - The risks of communicating risk. *New Eng J Med* 2005;21(353):297-299.

[67] Seidman H, Stellman SJ, Mushinski MA. A different perspective on breast cancer risk factors: some implications of the non attributable risk. *CA Cancer J Clin* 1982;32:301-13.

[68] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Hoover RN. Proportion of breast cancer in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;15:1681-5.