

*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*

Hyperplasie épithéliale atypique du sein : y a-t-il une place pour un traitement médical ?

O. GRAESSLIN, M. DURIER *
(Reims)

Résumé

Le développement du dépistage du cancer du sein a conduit à l'augmentation de la découverte de lésions d'hyperplasie épithéliale atypique du sein comprenant 2 groupes formés par les hyperplasies canalaire atypiques et les néoplasies lobulaires. De diagnostic anatomopathologique difficile, bien que les classifications histologiques et moléculaires progressent, elles correspondent à des anomalies véhiculant un risque de découverte de cancer du sein concomitant ou d'évolution vers un cancer in situ ou invasif justifiant, lorsque ce diagnostic est fait sur une biopsie percutanée, une reprise chirurgicale associée à une surveillance. Les patientes présentant ce type de lésions à risques pourraient bénéficier d'un traitement préventif faisant intervenir le Tamoxifène ou le Raloxifène, et peut-être les inhibiteurs de l'aromatase dans le futur comme le suggèrent les études de chimioprévention du cancer du sein déjà publiées. L'utilisation de modèles prédictifs de risques pourrait permettre, en stratifiant de façon optimale les

* Centre hospitalier universitaire - Institut mère-enfant Alix de Champagne -
45 rue Cognacq-Jay - 51092 Reims cedex
Correspondance : ograesslin@chu-reims.fr

niveaux de risques, d'aider à la décision et d'engager des essais prospectifs susceptibles d'apporter des réponses claires.

Mots clés : hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique, sein, cancer, prédiction du risque, chimioprévention

Abstract

Small, asymptomatic breast tumours are increasingly detected through widespread use of screening and has led to a corresponding increase in the frequency of the detection of atypical epithelial hyperplasia raising the issue on its management. Pathological diagnosis of these lesions is difficult even if histological and molecular classifications progress. These lesions are benign but associated with an intermediate carcinologic risk and the existence of a concomitant more aggressive lesion should be suspected, thus justifying, when such lesions are found on percutaneous biopsy a surgical excision and regular supervision. Based on the results of several studies published on breast cancer chemoprevention, patients diagnosed with atypical hyperplasia of the breast could benefit from these therapies, including Tamoxifen, Raloxifen and perhaps Aromatase Inhibitors in a near future. Larger use of risk models leading to individual prediction should be encouraged, and could help making decision in this field of chemoprevention as well as responding to some residual questions by allowing better risk stratification in future prospective studies.

Keywords: atypical epithelial hyperplasia, breast, cancer, risk models, chemoprevention

INTRODUCTION

Le développement du dépistage organisé et individuel des cancers du sein s'est accompagné d'une augmentation de l'incidence des lésions infracliniques mammaires [1]. En 2004, on recensait plus de 49 000 nouveaux cas de cancer du sein en France ; il est cependant beaucoup plus difficile d'apprécier la fréquence de la pathologie mammaire bénigne et encore plus celle des lésions frontières, catégorie à laquelle appartiennent les lésions de type hyperplasie épithéliale atypique (HEA) du sein. Ces lésions qui comprennent à la fois les hyperplasies canalaire atypiques (HCA), les hyperplasies lobulaires atypiques (HLA) et les néoplasies

lobulaires (LIN) font l'objet de débats récurrents concernant leurs classification, diagnostic, pronostic et prise en charge même si les connaissances s'affinent avec le temps et que les progrès de la biologie moléculaire contribuent à clarifier ce débat [2, 3].

Ces lésions de type HEA représentent un vrai challenge pour les anatomopathologistes et les cliniciens confrontés à ce domaine de la pathologie mammaire. En effet, la reproductibilité diagnostique de telles lésions est très variable et leur signification clinique encore incertaine. Néanmoins, leur lien avec le cancer se précise grâce à l'étude des pièces opératoires suivant un diagnostic d'HEA sur micro- ou macrobiopsie du sein réalisée pour microcalcifications et grâce à la pathologie moléculaire [4-6].

Concernant la prise en charge de ces lésions, plusieurs questions se posent. Lorsque ce diagnostic est posé sur une biopsie de sein, y a-t-il aujourd'hui une alternative à la réexcision chirurgicale qui pourrait contraster avec la relative bénignité de cette affection ? Quel est le risque de sous-estimation de cancer en cas de diagnostic d'HEA fait sur micro- ou macrobiopsie ? Est-ce qu'un traitement médical pour des patientes ayant des lésions de type HEA peut avoir sa place dans la stratégie de prise en charge ? Envisager de traiter cette dernière question consiste bien évidemment à aborder la problématique de la chimioprévention du cancer du sein chez les patientes à risques.

1. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

La glande mammaire est constituée d'environ quinze unités glandulaires indépendantes, les lobes mammaires, divisés en lobules par des cloisons conjonctives. Les lobes comportent un système de galactophores qui se terminent par un canal unique s'abouchant au niveau du mamelon. Les galactophores se divisent selon leur calibre en galactophores principaux de premier ordre, galactophores de deuxième ordre ou interlobulaires et galactophores de troisième ordre pré et intralobulaires. Ces galactophores de troisième ordre se résolvent en une série de tubules se terminant en cul-de-sac qui en période de grossesse et surtout de lactation donneront les acini (unité terminale ducto-lobulaire). Les galactophores subissent des modifications suivant la période du cycle sous l'influence des hormones stéroïdes sexuelles. L'aréole est un disque de peau pigmentée contenant des poils, des glandes sudoripares et sébacées et des glandes mammaires accessoires

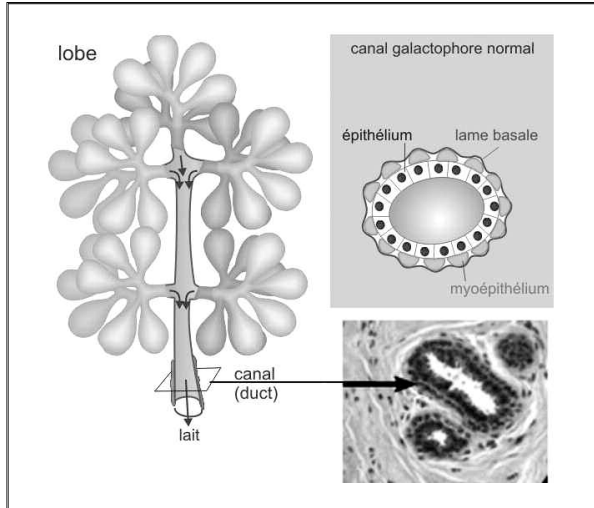
avec une surélévation centrale (le mamelon) où débouchent les quinze canaux galactophores de premier ordre.

Sur le plan histologique, la glande mammaire est formée (Figure 1) :
 – d’une part de tubes glandulaires ou galactophores, bordés d’une double couche cellulaire (le tout étant entouré de la membrane basale) :

1. interne : cellules épithéliales cylindriques ou cylindro-cubiques,
 2. externe : cellules myo-épithéliales,
- d’autre part, de tissu conjonctif qui se différencie en deux parties au moment de la puberté :
1. le tissu interstitiel banal qui constitue le support des lobes comportant de nombreux adipocytes,
 2. le tissu conjonctif lâche intralobulaire ou tissu palléal.

La plaque aréolo-mamelonnaire est tapissée par un épiderme plus ou moins pigmenté. Le derme sous-jacent comporte des annexes cutanées, un réseau lymphatique bien développé et de nombreux faisceaux musculaires lisses.

Figure 1 - Rappel histologique du sein : l’unité ductulo-lobulaire. (<http://www.cellbiol.net/layout/images/HER/groot/106%20maladie%20evolutive%20.jpg>)



2. LES HYPERPLASIES ÉPITHÉLIALES ATYPIQUES DU SEIN

Depuis la généralisation du dépistage mammographique, les pathologistes et les cliniciens sont confrontés au spectre des proliférations épithéliales canalaire et lobulaire du sein, et aux problèmes de leur signification et de leurs rapports avec les lésions invasives. Ces lésions sont à l'heure actuelle regroupées dans la classification internationale de l'OMS en néoplasies intracanales (DIN) et en lésions intraépithéliales lobulaires (LIN) [3].

2.1. Lésions canalaire pré-invasives

L'analyse des données de la littérature montre, depuis l'ère du dépistage, une augmentation significative de l'incidence des HEA et des carcinomes canalaire *in situ* (CCIS) pour toutes les tranches d'âge à partir de 40 ans [7, 8]. Cette augmentation concerne en particulier les CCIS de bas grade et les femmes jeunes [9].

L'hyperplasie canalaire atypique (HCA)

L'HCA, qui était observée exceptionnellement avant l'ère du dépistage, est présente sur 15 à 30 % des biopsies réalisées dans un contexte de microcalcifications [6]. Elle constitue un facteur de risque relatif de 4 à 5 de développer un carcinome invasif, voire davantage en cas d'antécédent familial au premier degré [10]. Quatre à 22 % des femmes porteuses d'une HCA développeront un cancer invasif dans un délai moyen de 8,3 ans [8, 11]. Les critères diagnostiques diffèrent selon les auteurs et sont générateurs d'une importante variabilité inter-observateurs. Il s'agit d'une lésion présentant certains aspects architecturaux et cytologiques du CCIS de bas grade. Selon Page, l'atteinte ne doit pas excéder deux canaux séparés et selon Tavassoli, elle doit être inférieure ou égale à 2 mm [3, 9, 11]. Cette notion de taille lésionnelle ou de lésion focale est souvent difficile à apprécier sur une biopsie.

D'un point de vue immunohistochimique, il n'y a ni surexpression de l'oncogène HER2-neu, ni mutation de P53, ni expression des cytokératines de haut poids moléculaire (CK5/6) contrairement à ce qui est observé dans les hyperplasies simples. Par contre, au sein de ces lésions, il y a une forte expression des récepteurs aux estrogènes (RE) et il existe une augmentation de l'expression de la cycline D1 dans 25 à 50 % des cas [2].

Sur le plan génétique et grâce à des analyses faites par CGH (Hybridation Génomique Comparative), l'HCA présente des pertes d'hétérozygotie semblables à celles observées dans les CCIS de bas grade, sur les chromosomes 16q, 17p et 11q13 [8]. Des remaniements sont observés dans 0 à 12 % des HCA lorsque l'on considère un seul locus et jusqu'à 42 % lorsque l'on en considère plusieurs.

Carcinome canalaire in situ (CCIS ou DCIS)

Le CCIS représente 15 à 20 % des carcinomes mammaires [12]. C'est une pathologie unicentrique, avec un mode d'extension le plus souvent continu, mais parfois discontinu surtout pour ceux de bas grade avec des intervalles de tissu sain allant en moyenne de 5 à 10 mm [9, 11]. La mortalité du CCIS est faible et la survie globale à 10 ans de plus de 97 %. Le pronostic dépend essentiellement de la qualité de l'exérèse qui conditionne le risque de récurrence locale [13].

Les classifications sont multiples, fondées sur l'aspect architectural, l'aspect cytonucléaire ou la présence ou non de nécrose. Le consensus de Philadelphie privilégie une classification en trois grades, essentiellement fondée sur l'aspect nucléaire. Les CCIS de bas grade sont constitués d'une population cellulaire dotée de noyaux monomorphes, à chromatine fine, et sans nucléole. Les CCIS de haut grade présentent un important pléiomorphisme nucléaire, avec des nucléoles et des mitoses. Le grade intermédiaire correspond à un aspect n'appartenant pas aux deux autres catégories. La présence de nécrose doit être stipulée, mais son importance est discutée. La polarisation cellulaire et l'architecture (cribriforme, papillaire, solide, micropapillaire et comédo) doivent également être mentionnées. Elles n'ont pas d'implication pronostique reconnue, bien que la forme comédo-carcinome appartienne au haut grade et que la forme micropapillaire pure soit souvent étendue, multifocale et multicentrique [7, 8, 11].

Sur le plan immunohistochimique, les récepteurs œstrogéniques sont exprimés dans 75 % des CCIS alors qu'HER2-neu n'est surexprimé que dans environ un tiers des cas et plus fréquemment dans les CCIS de haut grade [2, 14]. Il existe une mutation de P53 dans 5 % des CCIS de bas grade et 40 % des CCIS de haut grade. Les expressions des cytokératines sont identiques entre HCA et CCIS.

De nombreuses altérations génétiques ont été relevées dans les lésions de CCIS. Grâce à des techniques de FISH (Fluorescent *In Situ* Hybridization), on observe des polysomies des chromosomes 3 et 10 ainsi que des pertes au niveau des chromosomes 1, 16 et 18. La CGH (Comparative Genomic Hybridization) met en évidence des gains sur

1q, 5p, 6q, 8p, 7q, 19q, 20p, 20q, et Xq, ainsi que des pertes sur 2q, 5q, 6q, 8p, 9q, 11q, 13q, 14q, 16q, 17p et 22q.

L'OMS recommande l'utilisation de la classification en trois grades selon les aspects nucléaires. Cependant, elle introduit une nouvelle classification proposée par Tavassoli [3, 6, 15]. Cette classification réserve le terme de carcinome pour les lésions invasives et préfère, pour les lésions pré-invasives, la dénomination de ductal intraepithelial neoplasia (DIN) (Tableau 1). Elle s'inspire de celles déjà existantes pour le col utérin et la prostate et permet d'éviter la dichotomie cancer non-cancer. Elle permet également de diminuer l'impact psychologique généré par le terme carcinome. Elle regroupe l'HCA et le CCIS de bas grade et fait apparaître les atypies épithéliales planes. Elle a pour ambition de diminuer les variations diagnostiques inter-observateurs et d'éviter le surtraitement. Cependant, cette classification est contestée car pour de nombreux auteurs, elle s'appuie sur l'idée d'un continuum lésionnel dont l'existence est discutée et appelle différemment des entités anciennes et déjà mal codifiées.

Tableau 1 - Classification OMS : le concept de néoplasie ductale intraépithéliale (DIN) [11, 15]

Terminologie traditionnelle	Terminologie en néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire (DIN : Ductal Intraepithelial Neoplasia)
Hyperplasie canalaire simple	Hyperplasie canalaire simple (DIN bas risque)
Atypie épithéliale plane (métaplasie cylindrique atypique)	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 1A (DIN 1A) (flat type)
Hyperplasie canalaire atypique	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 1B (DIN 1B) (taille < ou égale à 2 mm)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> de bas grade	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 1C (DIN 1C) (taille > 2 mm)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> de grade intermédiaire	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 2 (DIN 2)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> de haut grade	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 3 (DIN 3)

2.2. Les néoplasies lobulaires

Il est reconnu que les néoplasies lobulaires sont un indicateur de risque de cancer invasif. Cependant, elles ne sont pas toujours

considérées comme de véritables précurseurs bien que certaines études remettent cette idée en cause [16-19].

D'un point de vue épidémiologique, l'incidence des néoplasies lobulaires (NL) augmente. Elle est difficile à évaluer car il s'agit d'une lésion n'ayant classiquement pas de traduction clinique, radiologique et même macroscopique. Son diagnostic est en général posé incidemment à l'occasion d'une biopsie réalisée pour une autre pathologie. Le dépistage de masse est en partie à l'origine de cette augmentation, de même qu'un meilleur échantillonnage des pièces opératoires et la multiplication des niveaux de coupe. Son incidence varie de 0,5 % à 3,8 % des biopsies [17]. Les NL touchent essentiellement les femmes de 40 à 50 ans, sont moins fréquentes après la ménopause et surviennent environ 10 ans plus tôt que le CCIS. Les lésions lobulaires sont multifocales dans 50 % des cas et bilatérales dans 30 % des cas [18].

Sur le plan histologique, les NL sont définies par une prolifération cellulaire monomorphe, siégeant dans les unités ductulo-lobulaires terminales. Les cellules sont petites, rondes. Le cytoplasme renferme parfois une vacuole ou une inclusion. Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé. Les noyaux sont ronds, à chromatine homogène, sans nucléole visible. Les mitoses, la nécrose et les calcifications sont rares. Il existe une perte de la cohésion cellulaire. La prolifération comble partiellement ou complètement les acini et peut les distendre. L'architecture glandulaire est respectée. Une diffusion pagétoïde des cellules néoplasiques dans les canaux est fréquente. Cet aspect a été qualifié de type A. Des noyaux plus volumineux, correspondant au type B, ont été décrits, de même que des formes à cellules en bague à chaton.

Enfin, il existe une forme dite « pléiomorphe » caractérisée par des atypies cytonucléaires plus marquées, avec des noyaux très volumineux souvent nucléolés, volontiers associée à des mitoses, de la nécrose centrale et des calcifications. Les types A et B restent descriptifs et n'impliquent pas de différence en termes pronostique ou prédictif. Les formes pléiomorphes et en bague à chaton seraient plus agressives et méritent d'être mentionnées [17]. Sur le plan génétique, il semblerait que ces différentes lésions sont porteuses des mêmes altérations génétiques (perte de matériel chromosomique sur 16p, 16q, 17p et 22q, ainsi qu'un gain sur 16q) et seraient donc à un même stade d'évolution [11, 15]. Cependant, ce terme recouvre une importante hétérogénéité lésionnelle morphologique. Certains auteurs ont donc proposé de différencier l'HLA et le CLIS [20].

Lorsque plus de la moitié des acini d'une entité est comblée et distendue par les cellules néoplasiques (avec au moins 8 cellules sur le diamètre d'un acinus), le diagnostic de CLIS peut être porté. Si les

acini sont en partie envahis, non ou peu distendus, avec une lumière encore visible, ou si moins de la moitié des acini d'une entité sont envahis, il s'agit d'une HLA. Cette classification a l'avantage de séparer l'HLA et le CLIS. En effet, ce dernier présente un risque de cancer invasif deux fois plus élevé que l'HLA. Mais se pose le problème de la variabilité inter-observateurs du fait que le degré de distension des acini, considéré comme un des critères discriminatifs, est quantitatif et subjectif [17, 20].

Tavassoli *et al.* ont proposé une classification en LIN (Lobular Intraepithelial Neoplasia) divisée en trois grades, fondée sur des critères morphologiques et évolutifs : LIN1 correspond aux lésions d'HLA sans distension des acini, LIN2 aux lésions d'HLA avec distension des acini ou aux lésions de CLIS, LIN3 à des entités particulières comme le type pléiomorphe, les lésions faites de cellules en bague à chaton et celles avec une nécrose centrale (Tableau 2) [15].

Pour Tavassoli *et al.*, le risque de cancer invasif augmente avec le grade. Les lésions entrant dans la catégorie LIN3 sont plus agressives et souvent déjà associées à un carcinome infiltrant. Elles justifient donc une prise en charge différente impliquant la multiplication des plans de coupe histologique sur biopsie, une zonectomie et des recoups chirurgicales, voire une reprise en cas de marges non saines.

Le besoin d'une classification précise des NL est d'autant plus justifié que de récentes études tendent à montrer que les lésions lobulaires seraient d'authentiques précurseurs de lésions invasives. Dix à 20 % des patientes porteuses de néoplasie lobulaire développent un carcinome invasif 15 à 25 ans plus tard. Selon les données actuelles, le carcinome invasif peut survenir dans le sein homolatéral ou controlatéral et peut être de type canalaire ou lobulaire.

Certaines altérations moléculaires sont communes aux néoplasies lobulaires et au carcinome lobulaire invasif : perte d'hétérozygotie sur les chromosomes 17p, 17q et 16q, gain en 1q, perte d'hétérozygotie en 16q [11, 18]. Enfin, tout comme au niveau des néoplasies lobulaires, les formes invasives sont souvent négatives après immunomarquage par l'anticorps anti-E-cadhérine. Une étude récente réalisée sur les lésions de CLIS retrouve des récepteurs positifs aux œstrogènes et à la progestérone dans 92 et 50 % des cas respectivement, ainsi qu'une surexpression de HER2-neu dans 25 % des cas [21].

Ces différentes constatations sont en faveur du fait que les lésions de néoplasie lobulaire sont non seulement des indicateurs de risque mais aussi des précurseurs de cancer invasif. Elles vont à l'encontre de l'idée d'un risque équivalent pour les deux seins. Ce risque existe, mais est prépondérant pour le sein homolatéral.

Tableau 2 - Classification OMS des lésions lobulaires en LIN (Lobular Intraepithelial Neoplasia) [11, 15]

Grade	Description	Équivalent
LIN 1	Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur d'un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.	HLA
LIN 2	Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.	HLA ou CLIS
LIN 3	Type 1. Prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluent. Le stroma interacineux est rarement visible (macroacinar LIN). Type 2. Cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléiomorphe. Dans ce cas-là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente (signet ring cell LIN, pleomorphic LIN). Type 3. Distension acineuse avec nécrose centrale (necrotic LIN).	CLIS

3. LE PROBLÈME DE LA SOUS-ESTIMATION DU RISQUE DE CARCINOME APRÈS BIOPSIE DU SEIN ÉVOCATRICE D'HEA

• Le problème de la prise en charge de ces lésions d'hyperplasie épithéliale atypique a été davantage exploré sur le versant de l'hyperplasie canalaire atypique [22-25].

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études, pour la plupart rétrospectives, ont démontré que, parmi les patientes présentant une hyperplasie canalaire atypique diagnostiquée par macrobiopsie, entre 7 à 36 % de ces patientes présentaient un carcinome, au minimum *in situ*, lors de l'exérèse chirurgicale [4, 26-31]. La difficulté est augmentée par le caractère fragmenté des prélèvements percutanés, le diagnostic différentiel reposant en partie sur l'extension des lésions et dépendant de la qualité et de la taille des prélèvements [32-34].

Ce taux de sous-estimation par macrobiopsie, en partie expliqué par les similitudes anatomopathologiques entre HCA et CCIS, justifie pour de nombreux auteurs une prise en charge chirurgicale secondaire systématique afin de ne pas méconnaître un processus néoplasique sous-jacent. Les recommandations pour la pratique clinique émises par le groupe Saint-Paul-de-Vence vont dans ce sens.

Certains auteurs ont proposé des critères cliniques et histologiques permettant d'identifier, parmi les patientes présentant une HCA diagnostiquée par macrobiopsie, celles pour lesquelles une chirurgie pourrait être évitée au profit d'une surveillance clinique et radiologique régulière mais ces critères ne sont pas à l'heure actuelle validés.

- En ce qui concerne les néoplasies lobulaires, une revue récente de la littérature réalisée par Cangiarella *et al.* retrouve des taux de sous-estimation variant de 6 à 67 % [35].

Bien que regroupés sous le terme de néoplasie lobulaire, le risque de cancer invasif semble différent entre HLA et CLIS, avec un risque évolutif 2 fois plus important pour les CLIS. Néanmoins, un cancer concomitant peut coexister avec des HLA et est détecté dans environ 15 à 20 % des tumorectomies réalisées pour néoplasie lobulaire [3-5]. Récemment, Chivukula *et al.* ont mis en évidence un risque de sous-estimation de carcinome lobulaire invasif dans 25 % des cas chez les patientes présentant une lésion de carcinome lobulaire *in situ* pléiomorphe à la macrobiopsie [21].

L'attitude thérapeutique vis-à-vis de ces patientes porteuses d'une hyperplasie épithéliale atypique est essentiellement basée sur l'évaluation de risque ultérieur de cancer du sein mais ne doit pas méconnaître la probabilité d'un cancer concomitant. Ce risque est fonction du diagnostic histologique précis, porté par la biopsie, et de l'association possible à d'autres facteurs, familiaux en particulier. L'étendue des lésions est également à prendre en compte. Un petit foyer de microcalcifications isolé ne sera pas traité de la même façon qu'une large plage de microcalcifications correspondant à des lésions proliférantes présentant des atypies envahissant la totalité de la biopsie. En règle générale, les hyperplasies lobulaires sont plus diffuses, purifocales (> 50 % des cas), voire bilatérales (30-40 % des cas), que les hyperplasies canalaire. Pour certains, les hyperplasies lobulaires moins fréquentes que les canalaire pourraient régresser après la ménopause. Les hyperplasies canalaire sont quant à elles parfois multicentriques (environ 30 %), rarement bilatérales (15-20 %).

Une étude regroupant 331 patientes présentant une hyperplasie atypique (canaire et lobulaire) du sein traitée par tumorectomie a répertorié des facteurs de risques indépendants de survenue de cancer du sein (tableau 3) [36].

À la lecture de ces différentes études, il apparaît clairement que les atypies épithéliales du sein diagnostiquées sur biopsies, si elles constituent indéniablement un facteur de risque de développement ultérieur d'un cancer du sein sont aussi un marqueur de risque d'un cancer du sein

Tableau 3 - Facteurs de risques associés de cancer du sein chez les patientes présentant une hyperplasie atypique (d'après [36])

Variable	Risque Relatif (95 % CI)
Ensemble des lésions atypiques	3,88 (3,00-4,94)
Âge au diagnostic d'HEA (ans)	
< 45	6,76 (3,24-12,40)
45-55	5,10 (3,33-7,48)
> 55	2,87 (1,94-4,10)
Focalité des lésions	
1	2,33 (1,49-3,46)
2	5,26 (3,29-7,96)
≥ 3	7,97 (4,87-12,30)
Calcifications	
Absente	3,21 (1,90-5,08)
Présente	4,21 (3,10-5,58)
Type histologique	
Lobulaire	3,67 (2,54-5,13)
Canalaire	3,83 (2,53-5,58)
Canalaire et lobulaire	7,10 (2,31-16,5)
Histoire familiale de cancer du sein	
Aucune	3,81 (2,60-5,37)
Faible	5,59 (3,20-9,09)
Forte	3,59 (1,96-6,03)
Indication initiale de la biopsie	
Masse palpable	4,55 (3,13-6,39)
Anomalies radiologiques	3,36 (2,30-4,74)

concomitant, de voisinage, et cet élément doit bien évidemment être intégré à la réflexion et aux décisions de prise en charge.

4. APRÈS DIAGNOSTIC D'UNE HEA DU SEIN, Y A-T-IL UNE PLACE POUR UN ÉVENTUEL TRAITEMENT MÉDICAL ?

Depuis quelques années, nous disposons de résultats d'essais de chimioprévention chez des femmes à risques de cancer du sein et qui peuvent constituer, bien que peu développée en France, une alternative intéressante à la seule surveillance des patientes pour lesquelles un diagnostic d'HEA a été fait.

La chimioprévention est définie par l'utilisation de molécules naturelles ou synthétiques destinée à prévenir, bloquer ou réguler le processus de cancérogenèse, mécanisme complexe qui au cours de multiples étapes aboutit à l'accumulation d'évènements génétiques à l'intérieur d'une cellule conduisant progressivement à sa transformation maligne.

Le rationnel de cette chimioprévention dans le cancer du sein repose en partie sur le fait que plus de 80 % des cancers du sein expriment les récepteurs hormonaux (RE et RP), suggérant leur utilisation précoce dans cette pathologie [37].

Depuis 1976, le Tamoxifène est très largement utilisé dans le cancer du sein ; son efficacité a conduit à le tester dans cette indication de prévention. D'autres molécules ont par la suite été proposées dans cette même indication.

L'analyse des différents essais publiés concernant l'utilisation du Tamoxifène ou d'autres SERMLs (tels que le Raloxifène) se heurte à une difficulté méthodologique de taille, à savoir la grande hétérogénéité des critères d'inclusion des patientes avec des niveaux de risque souvent établis selon des modèles mathématiques (modèle de Gail) mais pas toujours comparables. De la même façon, le nombre de femmes incluses et la durée du suivi sont assez hétérogènes.

4.1. La chimioprévention par Tamoxifène

Quatre grands essais utilisant du Tamoxifène ont été initiés [38-41] et les résultats de certains de ces essais ont été récemment actualisés [42-45].

L'essai anglais

Il a été conduit au Royal Marsden Hospital de Londres incluant 7 154 patientes jeunes (moyenne 47 ans) à risque principalement familial (97 % des patientes avaient au moins un antécédent familial du premier degré), randomisées entre Tamoxifène 20 mg durant huit ans (n = 3 579) et placebo (n = 3 575) [38]. La compliance a été correcte (60 et 69 % respectivement) et un traitement hormonal de ménopause pouvait être utilisé par les patientes.

Les résultats à 13 ans de suivi en moyenne montrent une diminution non significative du risque de cancer invasif (HR = 0,78), la significativité n'étant atteinte que pour les cancers du sein invasifs hormonodépendants (HR = 0,61), et cela quels que soient le statut hormonal initial, la prise ou non d'un THS et l'importance des antécédents familiaux [42]. Il n'a pas été montré de proportionnalité

dans le temps puisque les résultats à huit ans de suivi ne montrent pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin, la différence n'apparaissant qu'après les huit années de traitement (HR = 0,48, (95 % IC : 0,29-0,79)) pour les cancers hormonodépendants.

Au total, dans cet essai unicentrique, on observe chez des femmes jeunes à haut risque, surtout familial, une diminution du risque de cancer invasif exprimant les récepteurs aux œstrogènes (RE+) de 52 % après huit ans de prise de Tamoxifène.

L'essai italien

Cet essai a concerné 5 408 femmes issues de 55 centres, ayant pris du Tamoxifène 20 mg par jour ou un placebo, à risque relativement faible (âge moyen de 51 ans, 20 % au moins d'antécédents familiaux au premier degré, hystérectomisées dans 98,3 % des cas - avec l'impact connu de l'hystérectomie sur la production hormonale ovarienne par l'ischémie provoquée par les ligatures chirurgicales du pédicule utéro-ovarien) et ayant subi une annexectomie bilatérale (48,3 %) ou unilatérale (18,6 %) [39, 43]. La compliance était médiocre avec 26,3 % d'abandons : 1 422 femmes sont sorties de l'étude dont 754 la première année, principalement en raison de la mauvaise tolérance du Tamoxifène et le suivi porte sur près de sept ans.

Les résultats ne montrent pas de différence entre les deux groupes, tout au plus une diminution significative du nombre de cancers invasifs du sein chez les utilisatrices de traitement hormonal substitutif (6 cas de cancer sur 793 utilisatrices de traitement hormonal substitutif (THS) dans le groupe Tamoxifène contre 17 cas chez les 791 femmes substituées sous placebo, avec un HR = 0,43, IC 95 % : 0,20-0,95).

Sur les 15 décès observés (6 dans le groupe Tamoxifène et 9 dans le bras placebo), aucun n'était lié au cancer du sein. Les effets secondaires thromboemboliques étaient surreprésentés dans le groupe Tamoxifène (38 contre 18, donnant un risque relatif (RR) de 1,63) y compris thromboses profondes (6 contre 3). À l'identique, les manifestations cliniques (bouffées vasomotrices, troubles urinaires et pertes vaginales) ou biologiques (hypertriglycéridémie) ont contribué à cette observance moyenne, point crucial d'une politique de chimio-prévention.

L'essai nord-américain (NSABP P1)

Il est important en raison du nombre de patientes recrutées (5 799 sous Tamoxifène à la dose de 20 mg durant cinq ans et 5 676 patientes sous placebo) en permettant d'étudier des sous-groupes de patientes ayant un risque particulier (un groupe de mastopathies à risque avec

6,2 % des patientes ayant eu un CLIS et 9 % une HA dans cet essai) et avec un recul moyen de sept ans [40, 44]. Pour l'inclusion des patientes, un indice de Gail supérieur à 1,66 % (soit le risque d'une femme de plus de 60 ans) a été retenu.

La randomisation a été levée lors de l'analyse intermédiaire en raison de résultats en faveur de la chimioprévention. La compliance peut être qualifiée de moyenne.

L'analyse à sept ans confirme les résultats de l'analyse intermédiaire :

- un traitement par Tamoxifène durant cinq ans diminue le RR de cancer du sein invasif de 43 % ($p = 0,0001$) et de cancer *in situ* de 37 % ($p = 0,008$),
- le bénéfice est limité aux cancers RE+,
- ce bénéfice semble s'essouffler avec le temps (à la différence de l'essai anglais),
- ce bénéfice est d'autant plus marqué que l'indice de Gail est élevé,
- et ce bénéfice est d'autant plus important qu'existe une mastopathie à risque : les patientes ayant une hyperplasie épithéliale atypique ont un RR abaissé par rapport à celles qui n'ont pas d'antécédents connus (RR = 0,25 contre RR = 0,63), ce qui est aussi noté pour les carcinomes lobulaires *in situ* (RR = 0,54).

Le tableau est assombri par les effets indésirables du traitement par Tamoxifène : les accidents iatrogènes prennent une coloration particulière puisque les patientes traitées sont par définition en bonne santé. Ces accidents concernent aussi bien le cancer de l'endomètre (RR = 3,28) surtout chez les femmes au-delà de 50 ans et les évènements thromboemboliques (RR = 2,15). Quant à la mortalité par cancer, elle est identique entre les 2 groupes.

L'essai du Commonwealth (IBIS-I)

Cet essai multicentrique a inclus 3 579 patientes dans le bras Tamoxifène (durant cinq ans) et 3 575 dans le groupe témoin [41, 45]. La compliance a été moyenne (64 % et 74 % dans les deux bras) et le traitement hormonal substitutif de ménopause était autorisé (concernant 40 % des patientes). Le recrutement était basé sur le risque familial (97 % des patientes avaient au moins un antécédent familial) et le risque histologique (8 % des patientes).

- Les résultats de cet essai sont voisins des résultats déjà observés :
- diminution des risques de cancers du sein invasifs de 30 % environ,

- cette diminution est limitée aux cancers du sein invasifs RE+,
- il n’y a pas de bénéfice significatif sur les cancers *in situ* (RR = 0,62).

Il est important de souligner que le nombre de décès est plus élevé dans le bras Tamoxifène (25 contre 11) bien que la différence ne soit pas significative, cette surmortalité étant principalement liée aux accidents thromboemboliques veineux périopératoires.

4.2. La chimioprévention par Raloxifène

Le Raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) au même titre que le Tamoxifène, et est utilisé dans la prévention de l’ostéoporose. Dans le cadre des essais cliniques réalisés avec cette molécule, il a été mis en évidence un bénéfice potentiel en termes de prévention du cancer du sein.

L’essai Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation - Continuing Outcomes Relevant to Evista (MORE-CORE)

Cet essai a été désigné pour l’ostéoporose, s’adressant à des patientes dont la moyenne d’âge était de 67 ans et a priori à plus faible risque mammaire (l’ostéoporose étant corrélée à une faible exposition estrogénique). L’impact sur le sein a été analysé dans l’étude MORE (7 705 femmes randomisées entre Raloxifène 60 et 120 mg et placebo durant quatre ans) [46]. Cette étude a été poursuivie après un arrêt de 10,6 mois en moyenne et les patientes sous Raloxifène ont continué la prise pendant quatre ans supplémentaires à la dose de 60 mg, sans changement pour le groupe placebo (étude CORE) [47].

Les résultats sont en faveur de l’utilisation du Raloxifène en prévention du cancer du sein :

- la diminution du risque de cancer invasif est de 66 % en cumulant l’analyse des résultats des 3 essais MORE, CORE et MORE-CORE,
- cette diminution est limitée aux cancers invasifs hormono-dépendants,
- sans modification significative des chiffres après stratification selon l’indice de Gail.

Sur le plan des événements indésirables, on notait dans l’essai MORE une augmentation des TVP (thromboses veineuses profondes) et des EP (embolies pulmonaires) sous Raloxifène par rapport au placebo (0,7 *versus* 0,3 % et 0,2 *versus* 0,1 %) mais sans augmentation du risque endométrial.

L'essai Raloxifen Use for the Heart (RUTH)

L'objectif principal de cet essai était d'apprécier l'impact du raloxifène sur le risque cardiovasculaire, l'évaluation de l'impact de ce traitement sur le cancer du sein n'étant qu'un objectif secondaire [48]. Sur les 10 101 femmes randomisées (moyenne d'âge 67,5 ans et haut risque cardiovasculaire artériel) entre Raloxifène 60 mg et placebo durant quatre ans avec un recul de 5,6 ans ont été observées :

- une diminution du risque de cancer invasif du sein de 44 % sans augmentation du risque coronarien mais avec une augmentation du risque d'ATE (accident thromboembolique) et d'AVC (accident vasculaire cérébral),
- cette diminution était limitée de manière significative aux cancers invasifs estrogénodépendants (RE+) et quelle que soit la valeur de l'indice de Gail.

L'essai Study Of Tamoxifen And Raloxifen (STAR) (NSABP-P2)

Il a comparé l'utilisation de 20 mg de Tamoxifène et de 60 mg de Raloxifène durant cinq ans chez 9 872 et 9 875 femmes respectivement, ménopausées, à haut risque de cancer du sein (Gail = 4) [49]. Dans cet essai, il est intéressant de noter que 22 % des femmes avaient des antécédents de biopsie pour hyperplasie canalaire ou lobulaire atypiques et 9 % avaient eu un CLIS.

Les résultats de cet essai montrent :

- une efficacité comparable du Tamoxifène et du Raloxifène en termes de réduction du risque de cancer du sein invasif,
- une plus grande efficacité du Tamoxifène pour la réduction des cancers du sein non invasifs sans atteindre la significativité, en particulier chez les patientes avec un indice de Gail bas et sans lésion à risque histologique (hyperplasie atypique),
- les ATE sont moindres dans le groupe Raloxifène que dans le groupe Tamoxifène et il y a une réduction des fractures ostéoporotiques dans les 2 groupes,
- en termes de qualité de vie, les résultats sont comparables avec des effets secondaires plus importants chez les femmes ménopausées, avec davantage de troubles vasomoteurs, de troubles gynécologiques et urinaires, de crampes dans le groupe Tamoxifène et plus de douleurs musculosquelettiques, de prise de poids et de dyspareunie dans le groupe Raloxifène.

La méta-analyse des premiers essais de chimioprévention

En 2003, Cuzick a publié une méta-analyse de cinq essais de chimioprévention ayant utilisé le Tamoxifène et le Raloxifène [50]. Elle a inclus les résultats intermédiaires des essais de prévention par Tamoxifène et l'essai MORE. La baisse du risque observée est de 34 % pour le Tamoxifène, 64 % pour le Raloxifène, limitée aux cancers invasifs RE+ (48 %), à tout âge (+/- 50 ans) : ainsi pour 1 000 femmes suivies dix ans, 3,15 vies seront sauvées par cinq ans de traitement (le risque absolu passant de 17,25 à 14,10).

4.3. Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) interfèrent avec la capacité de l'organisme à produire des estrogènes à partir des androgènes en supprimant l'activité enzymatique de type aromatase [51]. Après la ménopause, l'aromatase des tissus adipeux et musculaires est responsable de l'essentiel des taux circulants d'estrogènes.

Le tissu mammaire est une cible des stéroïdes sexuels, estrogènes et progestérone en particulier. Les estrogènes stimulent la croissance des cellules mammaires, saines ou tumorales et semblent fortement impliqués dans la progression de lésions de type hyperplasie vers le CCIS [14]. Concernant les lésions de type CCIS, et à l'instar de ce qui est observé dans les cancers invasifs du sein, il a été montré que les estrogènes étaient activement synthétisés au sein même de ces lésions par l'aromatase présente *in situ*.

Les IA sont aujourd'hui devenu le gold standard pour l'hormonothérapie adjuvante des patientes ménopausées traitées pour cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux. Les IA de troisième génération (Letrozole, Anastrozole et Exemestane) ont une activité anti-aromatase plus élevée et un meilleur profil de tolérance que les IA de première et deuxième générations. Ces molécules sont également moins à risque sur le plan endométrial et thromboembolique que les SERMs mais augmentent le risque osseux (risque fracturaire). Les derniers résultats de l'étude ATAC ont montré, avec un recul de plus de 100 mois, la supériorité d'un traitement par IA par rapport au Tamoxifène pris pendant 5 ans dans la réduction du risque de cancer du sein controlatéral en cas de cancer du sein RH+ (HR = 0,60, IC 95 % : 0,42-0,85, p = 0,004).

Ces différents éléments constituent le rationnel de l'utilisation des IA dans la chimioprévention des cancers du sein.

Plusieurs essais sont en cours avec ces molécules (Anastrozole, Exemestane) : IBIS-II (International Breast Intrevention-Study II, MAP.3 (ExCel) et ApreS (Aromasine Prevention Study). Les résultats de ces essais ne sont pas encore connus, mais leur profil de tolérance et leur efficacité en font des candidats intéressants dans cette indication.

5. CHIMIOPRÉVENTION ET ÉVALUATION DU RISQUE

L'analyse de la littérature concernant l'utilisation des SERMs pour la chimioprévention du cancer du sein montre clairement le bénéfice de ces traitements pour la réduction du risque de cancer RH+, avec un effet plus marqué du Tamoxifène par rapport au Raloxifène sur la réduction des CIS (cancers *in situ*) néanmoins statistiquement non significatif. Cependant, l'hétérogénéité de ces essais, déjà soulignée, rend difficile la définition des patientes pour lesquelles la balance risques-bénéfices plaide en faveur de l'utilisation de ces molécules. Les niveaux de risque de ces patientes sont très variables d'une étude à l'autre et au sein même de certaines de ces études rendant la lecture des bénéfices potentiels complexe, même s'il apparaît assez clairement que le maximum de bénéfice revienne au groupe le plus à risque. Par ailleurs, le Tamoxifène semble produire le maximum de bénéfice clinique chez les femmes préménopausées à haut risque, le Raloxifène n'ayant été testé que chez les femmes ménopausées. Un autre point mérite d'être souligné en particulier : celui de l'interaction possible entre Tamoxifène, Raloxifène et un Traitement Hormonal Substitutif (THS) (dont le type et les doses ne sont en général pas connues) pris par un certain nombre de patientes incluses dans ces études. Enfin, une stratégie de chimioprévention doit mesurer les risques qui, avec les molécules utilisées dans cette indication, se concentrent sur le plan endométrial et thromboembolique en particulier pour le Tamoxifène.

Il faut certainement insister sur la notion de risque individuel et s'intéresser à un modèle de risque proposé par le Breast Cancer Risk Assessment Working Group (Tableau 4) [52]. Ce type de stratification du risque permettrait, dans de futurs essais de chimioprévention, d'être plus robuste dans l'analyse des résultats et de mieux intégrer la balance bénéfices-risques à la prise de décision. En isolant des facteurs de risque liés à des catégories histologiques spécifiques, il serait aussi possible d'avoir des réponses claires concernant ces pathologies, ce qui est à l'heure actuelle difficile. Il resterait ensuite à démontrer que ce

type de traitement préventif a un avantage réel en termes de réduction de la mortalité par rapport à d'autres stratégies, ce qui n'a pour l'instant pas été montré tout en sachant que l'objectif fixé de réduction du nombre de cancers du sein est atteint. Enfin, la sélection des femmes susceptibles de bénéficier d'une chimioprévention devrait également passer par la réduction maximale des risques endométriaux et thromboemboliques (exclusion des femmes à risques, mesures prophylactiques...).

Tableau 4 - Catégories de risques de survenue d'un cancer du sein (classification du Breast Cancer Risk Assessment Working Group) [52]

Risque moyen (RR < 1,5)	Risque selon le modèle de Gail < 1,7 % Biopsie mammaire avec une hyperplasie épithéliale simple
Risque élevé (RR entre 1,5 et 5)	Risque selon le modèle de Gail > 1,7 % Biopsie mammaire avec HCA ou HLA Deux (ou plus) antécédents familiaux de cancer du sein en préménopause Prise de THS > 10 ans (E + P)
Risque très élevé (RR > 5)	Antécédents personnels de cancer du sein (infiltrant ou <i>in situ</i>) Biopsie mammaire avec HCA/HLA et un antécédent familial de CS Mutation BRCA1/2 Irradiation thoracique avant l'âge de 20 ans (Hodgkin)

Il y a plusieurs modèles mathématiques permettant de calculer le risque individuel de cancer du sein [53]. Ces modèles sont en général basés sur une combinaison de différentes variables comprenant l'âge, l'histoire familiale et reproductive, le statut hormonal, la race, et les antécédents de pathologie mammaire. Ce risque doit être réévalué périodiquement car il change avec le temps pour une patiente donnée (augmentation du risque avec l'âge). La mise à disposition de ces prédicteurs en ligne permet un accès de plus en plus facile aux cliniciens. Néanmoins, il faut tenir compte, dans l'évaluation du risque par ces modèles, de leur qualité intrinsèque en termes de discrimination et de calibration. La communication faite aux patientes à risques doit également tenir compte des limites de ces modèles et aborder clairement la problématique du bénéfice/risques de ces stratégies de traitement préventif en s'aidant d'outils visuels. Dans tous les cas, un effort de communication doit être fait dans ce domaine afin de proposer une éventuelle chimioprévention en rapport avec le niveau de risques des patientes.

6. PERSPECTIVES

Les SERMs ont montré leur efficacité quant à la réduction du risque de cancer hormonodépendant, mais sont néanmoins inefficaces sur la prévention des cancers n'exprimant pas les RH. Plusieurs molécules se sont révélées intéressantes sur des modèles animaux pour prévenir les cancers du sein RH- : les rétinoïdes et réxinoïdes (acide 9-cis-rétinoïque, bexarotène), les cox-2-inhibiteurs et les inhibiteurs de la tyrosine kinase (gefitinib et lapatinib) [53]. Il est possible que dans les essais futurs de chimioprévention du cancer du sein, ces molécules soient testées en combinaison avec les SERMs ou les IAs dans l'espoir de réduire à la fois les cancers RH+ et les cancers RH-.

CONCLUSION

La découverte de lésions de type HEA sur une biopsie percutanée ou une pièce opératoire pose de nombreuses questions. Parmi celles-là, quel est le risque évolutif de ce type d'anomalies histologiques, à l'échelle d'une population mais aussi à l'échelon individuel ? Quel est le risque de cancer concomitant lorsque ces lésions sont diagnostiquées à partir d'une biopsie percutanée ? La littérature scientifique nous permet progressivement d'apporter des réponses claires à ces questions. L'utilisation de nouvelles classifications histologiques, plus en lien avec le risque évolutif et aidées par les apports de la biologie moléculaire, pourrait aussi participer à cette clarification.

Les résultats des essais de chimioprévention déjà publiés et concernant l'utilisation du Tamoxifène ou du Raloxifène laissent entrevoir une place pour ces molécules chez ces patientes porteuses de lésions de type HEA et à risques de cancer du sein. Les essais avec les inhibiteurs de l'aromatase sont en cours. Il est néanmoins indispensable d'évaluer la balance bénéfiques/risques dans ce type de stratégie. L'utilisation de modèles prédictifs de risques pourrait faciliter cette prise de décision et ils devraient être utilisés par les cliniciens, mais il est également important d'en connaître les limites. De nouveaux essais de chimioprévention, basés sur une meilleure stratification du risque, et s'intéressant spécifiquement à ces lésions histologiques particulières, devraient apporter des réponses complémentaires sur l'attitude à avoir dans ces situations et sur les propositions à faire à ces patientes.

Il reste des incertitudes et de nombreux points méritent d'être explorés : la durée optimale de traitement, les doses utilisées (efficacité/ réduction des effets indésirables des faibles doses), la date de mise en place optimale du traitement (pré- ou postménopause), l'impact du traitement préventif chez les sujets issus des minorités peu recrutés dans les essais occidentaux, le choix optimal de la molécule en fonction de l'âge.

Bibliographie

- [1] Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers du sein en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer. *Bull Cancer* 2008;95:5-10.
- [2] Zagouri F, Sergeantanis TN, Zografos GC. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World J Surg Oncol* 2007;5:57.
- [3] De Mascarel I, MacGrogan G. Prise en charge des atypies épithéliales du sein. *Ann Pathol* 2007;27:182-94.
- [4] Graesslin O, Antoine M, Chopier J, Seror JY, Flahault A, Callard P, Daraï E, Uzan S. Histology after lumpectomy in women with epithelial atypia on stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2009, in press.
- [5] Lavoué V, Graesslin O, Classe JM, Fondrinier E, Angibeau H, Levêque J. Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast* 2007;16:533-9.
- [6] Bricou A, Delpech Y, Barranger E. Hyperplasies atypiques du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:814-9.
- [7] Arnould L, Caron Y, Sigal-Zafrani B. La prise en charge des carcinomes canauxaires in situ par les pathologistes : questions d'actualité. *Ann Pathol* 2003;23:534-46.
- [8] Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)-current definitions and classification. *Breast Cancer Res* 2003;5:254-7.
- [9] Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch* 2001;438:221-7.
- [10] Hartmann L, Sellers T, Frost M et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229-237.
- [11] Tavassoli FA, Hoeffler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ et al. Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2003.
- [12] Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2008,111:1-10.
- [13] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de Lafontan B, Giard S, Meunier A et al. Breast conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for DCIS: French Survey Experience. *Br J cancer* 2009;100:1048-54.
- [14] Sasano H, Miki Y, Shibuya R, Suzuki T. Aromatase and in situ estrogen production in DCIS of human breast. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009, in press.
- [15] Tavassoli FA. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathologie* 2008; 29:107-111.
- [16] Lakhani SR. *In situ* lobular neoplasia: time for awakening. *Lancet* 2003;361:96.
- [17] Simpson PT, Gale T, Fulfor LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease. Pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res* 2003;5:258-62.
- [18] Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:125-9.
- [19] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
- [20] Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A, Penault-Llorca F, Sastre-Garau X. Néoplasies lobulaires. *Ann Pathol* 2003;23:547-643.
- [21] Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ. Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1721-6.
- [22] Ma L, Boyd NF. Atypical hyperplasia and breast cancer risk: a critique. *Cancer Causes Control* 1992;3:517-525.
- [23] Dupont WD and Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N engl J Med* 1985;312:146-151.
- [24] Carter CL, Corle DK, Micozzi MS et al. Prospective study of the development of breast cancer in 16 692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988;128:467-477.
- [25] Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ and Colditz GA. Risk of breast cancer associated with atypical

hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:297-301.

[26] Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology* 2002;224:548-54.

[27] Jackman RJ, Burbank F, Parker SM et al. Accuracy of sampling ductal carcinoma *in situ* by three stereotactic breast biopsy methods. *Radiology* 1998;209:197-8.

[28] Jackman R, Burbank F, Parker S et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge directional vacuum assisted biopsy. *Radiology* 1997;204:484-8.

[29] 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. *American Journal of Surgery* 2008;196:339-45.

[30] Sneige N, Lim SC, Withman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003;119:248-53.

[31] Wagoner MJ, Laronga C, Acs G. Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma *in situ* in subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 2009;131:112-21.

[32] Barlier-Pagel C, Matthieu MC. Les mastopathies bénignes sous l'angle anatomopathologique. *La lettre du sénologue* 2001;13:27-30.

[33] Plantade R, Hammou JC, Fighiera M. Sous-estimation du cancer du sein par les macrobiopsies stéréotaxiques 11 gauges assistées par le vide. *J Radiol* 2004;85:391-401.

[34] Darling ML, Smith DN, Lester SC et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma *in situ* as revealed by large core needle breast biopsy: results of surgical excision. *Am J Roentgenol* 2000;175:1341-6.

[35] Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Sinsir A et al. Is surgical excision necessary for the management of

atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ* diagnosed on core needle biopsy? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:979-83.

[36] Denigm 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* 2007; 25:2671-7.

[37] Love RR. The National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial Revisited. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:403-7.

[38] Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.

[39] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian tamoxifen prevention study. *Lancet* 1998; 352:93-7.

[40] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.

[41] Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.

[42] Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:283-90.

[43] Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonnani B, Boyle P, Viale G et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian randomised tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:727-37.

[44] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.

[45] Cuzik J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96 month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:272-82.

[46] Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.

[47] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.

[48] Barrett-Conor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;35:125-37.

[49] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN et al.

Effects of tamoxifen versus Raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of tamoxifen and Raloxifen (STAR) p-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.

[50] Cuzik J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.

[51] Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract* 2007;61:2051-63.

[52] Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M, Francescatti DS, O'Shaughnessy JA, Hartman AR et al. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg* 2004;187:349-62.

[53] Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M Collyar D et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Guideline update on the use of pharmacologic interventions including Tamoxifene, Raloxifene and Aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-58.