



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : **2014**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Néoplasie lobulaire, étude de cohorte monocentrique de 113 cas : aspect
radiologique, traitement et évolution*

Présentée et soutenue publiquement le 21/11/2014 à 16 h

Au Pôle Formation

Par Alice PHAM BECKER

Jury

Président : Monsieur le Professeur Bonneterre

Assesseurs : Monsieur le Professeur Hebbar

Monsieur le Professeur Aubert

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Chauvet

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

NL : Néoplasie lobulaire

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

HLA : Hyperplasie lobulaire atypique

CCIS : Carcinome canalaire in situ

HCA : Hyperplasie canalaire atypique

Table des matières

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 13 |
| GENERALITES | 14 |
| 1) Cancers du sein lobulaire in situ | 14 |
| 2) Diagnostic radiologique | 15 |
| MATERIELS ET METHODES | 18 |
| ANALYSE STATISTIQUE | 22 |
| RESULTATS | 24 |
| 1) Données épidémiologiques | 24 |
| 2) Modalités diagnostiques | 25 |
| 3) Aspects radiologiques | 25 |
| 4) Caractéristiques anatomo pathologiques des biopsies | 28 |
| 5) Prise en charge | 31 |
| a) Patientes opérées | 31 |
| b) Patientes sous estimées | 32 |
| c) Patientes non opérées..... | 36 |
| 6) Evolution | 38 |
| a) Événements précoces | 39 |
| b) Événements tardifs | 39 |
| c) Comparaison : patientes opérées/patientes non opérées | 41 |
| 7) Caractéristiques des cancers invasifs | 43 |
| 8) Analyse de survie de l'ensemble des patientes | 44 |
| DISCUSSION | 46 |
| 1) Radiologie | 46 |
| 2) Examen anatomo pathologique | 47 |
| 3) Risque de cancer invasif ultérieur | 49 |
| 4) Risque de sous estimation | 51 |

| | |
|---|-----------|
| 5) Prise en charge de la NL..... | 52 |
| CONCLUSION | 54 |
| BIBLIOGRAPHIE | 55 |

INTRODUCTION

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) a été décrit pour la 1^{ère} fois en 1941 par Foote et Stewart (1). Il s'agit d'une pathologie rare. Le CLIS représente 10-15% des carcinomes in situ soit 0.5-3.8% des cancers du sein (2).

Le terme de néoplasie lobulaire (NL) est utilisé depuis 2003 (3). Il s'agit d'une prolifération de cellules épithéliales dans la lumière des acini des lobules. Cette prolifération cellulaire peut distendre plus ou moins les acini. Le terme de NL regroupe les CLIS et les hyperplasies lobulaires atypiques (HLA).

Dans la littérature, le risque relatif de cancer invasif ultérieur dans le cadre du CLIS est évalué à 11 (4). Le risque cumulé de développer un cancer invasif après un CLIS est de 7.1% à 10 ans (5). Ce risque est plus élevé pour les CLIS pléomorphes qui sont souvent associés à des cancers invasifs.

La prise en charge des CLIS ne fait pas l'objet de recommandations claires, étant donné le peu de données disponibles dans la littérature. En France, les recommandations (6) préconisent une prise en charge chirurgicale des CLIS. Est-il raisonnable d'opérer toutes les patientes ? La question du « sur-traitement » se pose pour certaines d'entre elles.

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective uni centrique évaluant les patientes du Centre Oscar Lambret (COL) ayant présenté des lésions de type NL entre 2000 et 2010.

Le premier objectif de notre étude était de déterminer les caractéristiques des patientes ayant une NL, d'en décrire les aspects cliniques et radiologiques ainsi que leur évolution vers un cancer invasif. Le second objectif était d'évaluer le bénéfice d'une exérèse chirurgicale après le diagnostic de NL sur une biopsie. Est-il nécessaire d'opérer toutes les patientes ? Et quels sont les critères pouvant nous aider à prendre cette décision ?

GENERALITES

1) Cancers du sein lobulaire in situ

Les cancers du sein in situ regroupent les carcinomes canauxiaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS).

Les CCIS représentent 85% à 90% des cancers in situ. Ils correspondent à une prolifération de cellules tumorales confinées à l'intérieur de l'arbre galactophorique. La membrane basale est respectée. La taille de la lésion doit être supérieure à 2mm. Les CCIS sont caractérisés par un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95%. Mais le taux de récurrence invasive peut atteindre 13% selon le traitement (7) (8) (9). La prise en charge initiale est donc capitale. Une exérèse complète est importante, afin d'éviter une récurrence invasive.

Le CLIS représente 10-15% des carcinomes in situ soit 0.5-3.8% des cancers du sein (2). Il s'agit d'une prolifération de cellules épithéliales dans la lumière des acini des lobules. On distingue :

- Hyperplasie lobulaire atypique (HLA) : 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 unité est envahie
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS) : plus de la moitié des acini d'une unité est comblée et distendue par des cellules anormales.

Les techniques immuno histochimiques mettent en évidence l'absence d'expression de l'E-cadhérine dans la majorité des lésions. La plupart des néoplasies lobulaires expriment des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.

2) Diagnostic radiologique

Les circonstances de diagnostic d'un cancer du sein in situ sont souvent la réalisation d'une mammographie de dépistage. Il se révèle exceptionnellement par un nodule palpable. La mammographie est une radiologie des seins. 3 incidences sont nécessaires : face, profil et oblique. Le radiologue a la possibilité de réaliser des clichés centrés et agrandis pour une meilleure analyse d'une lésion. On utilise la classification de l'ACR (American College of Radiology). Les lésions sont classées de 1 à 5.

| | | |
|-------|---|--|
| ACR 0 | Attente d'un second avis ou d'un complément d'imagerie | Investigations complémentaires nécessaires |
| ACR 1 | Mammographie normale | |
| ACR 2 | <ul style="list-style-type: none">- Opacité ronde avec macro calcifications, opacité ronde correspondant à un kyste typique en échographie- Macro calcifications sans opacité, micro calcifications annulaires ou arciformes, semi lunaires, sédimentées, rhomboédrique, calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses- Ganglion intra mammaire- Image de densité grasseuse ou mixte- Cicatrice connue et calcifications sur | Anomalie bénigne ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire |

| | matériel de suture | |
|-------|---|--|
| ACR 3 | <ul style="list-style-type: none"> - Micro calcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ; petit amas rond ou ovale de calcifications amorphes, peu nombreuses - Opacité bien circonscrite, ronde, ovale ou discrètement polycyclique sans micro lobulation, non calcifiée, non liquidienne en échographie - Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse | Anomalie probablement bénigne, surveillance à court terme conseillée |
| ACR 4 | <ul style="list-style-type: none"> - Micro calcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales; micro calcifications pulvérulentes groupées et nombreuses; micro calcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses - Image spiculée sans centre dense - Opacité non liquidienne ronde ou ovale aux contours lobulés, ou masqués, ou | Anomalie indéterminée ou suspecte indiquant une biopsie |

| | | |
|-------|---|-----------------------------|
| | <p>ayant augmenté de volume</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable - Asymétrie ou surcroît de densité localisé à limites convexes ou évolutif | |
| ACR 5 | <ul style="list-style-type: none"> - Micro calcifications vermiculaires, arborescentes ou micro calcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées; groupement de micro calcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique; micro calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité; micro calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou micro calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes - Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers - Opacité spiculée à centre dense. | Anomalie évoquant un cancer |

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective uni centrique reprenant l'ensemble des patientes pour lesquelles le diagnostic de NL a été posé sur une biopsie, toutes modalités et indications confondues, entre 2000 et 2010 au COL.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie bilatérale. La classification ACR (American College of Radiology) a été utilisée. En cas d'examen mammographique classé ACR 4 ou 5, une biopsie était proposée à la patiente. Dans certains cas, des lésions classées ACR 3 (indication de surveillance rapprochée) ont bénéficié d'une biopsie en cas d'antécédents personnels ou familiaux.

113 femmes ont présenté une NL diagnostiquée sur une macro biopsie, une micro biopsie ou une biopsie chirurgicale effectuées au COL entre 2000 et 2010.

Les macro biopsies ont été réalisées par Mammotome*(Mammo-test Plus Ethicon Endo-Surgery* Johnson and Johnson) sur une table dédiée à cet effet, à l'aide d'une aiguille 11 ou 8 Gauge. En cas d'exérèse complète, un clip était mis en place au niveau du site biopsié. Un contrôle mammographique était systématiquement réalisé 1 semaine après la procédure, afin d'en vérifier la position. Une exérèse complète est définie par l'absence de micro calcifications au niveau de la mammographie de contrôle. Une exérèse incomplète ou subtotale est définie par la présence de micro calcifications résiduelles selon l'appréciation du radiologue.



Figure 1. Macro biopsies

Les micro biopsies ont été réalisées sous contrôle échographique, à l'aide d'une aiguille 14 à 18 Gauge.

Les biopsies chirurgicales ont été réalisées au bloc opératoire par un chirurgien après repérage radiologique.

Après chaque biopsie, les fragments étaient placés dans des bio cassettes et fixés dans du formol. Les prélèvements étaient envoyés au laboratoire d'anatomo pathologie. L'analyse a été réalisée par une équipe entraînée d'anatomo pathologistes, référentes dans la région. Dans notre étude, nous avons utilisé la classification WHO. Lorsque la classification de Tavassoli était utilisée, nous avons réalisé une relecture anatomo pathologique. La distinction entre CLIS pléomorphe ou non pléomorphe a été réalisée à partir de 1996 (10). L'immuno histochimie (avec l'E cadhérine) a été utilisée au COL à partir de mai 2006. La recherche d'une cicatrice de macro biopsie sur la pièce opératoire a été systématiquement réalisée au COL à partir de 2005. Elle se traduit par la présence de matériel cicatriciel ou inflammatoire. Les berges de la lésion étaient notées : berges saines, envahies ou limites (berge inférieure à 2mm).

Après le diagnostic d'une NL, une biopsie chirurgicale a été systématiquement proposée au COL à partir de 2002. Les patientes ont été opérées par les chirurgiens séniors du département de Sénologie du COL. L'exérèse était toujours précédée d'un repérage pré opératoire percutané en échographie ou par stéréotaxie. Les patientes ont bénéficié en majorité d'une mastectomie partielle. Un contrôle radiologique per opératoire était systématique, afin de contrôler la présence de la cible. Selon notre protocole, une reprise chirurgicale n'était pas réalisée en cas de berges atteintes sur la pièce opératoire.

Le recueil de données est basé sur la liste des résultats anatomo pathologiques de toutes les biopsies (macro biopsie, micro biopsie ou biopsie chirurgicale) réalisées au COL entre 2000 et 2010.

Les critères d'inclusion étaient : patiente ayant été prise en charge pour une NL (CLIS ou HLA), éventuellement associé à des lésions bénignes ou des lésions de risque moindre par rapport au CLIS (fibro adénome, dystrophie fibro kystique, hyperplasie canalaire simple, métaplasie cylindrique avec atypie en épithélium plat)

Les critères d'exclusion étaient : la présence d'hyperplasie canalaire atypique (HCA), de carcinome canalaire in situ (CCIS), d'une micro invasion, d'un cancer invasif associés d'emblée à la NL au niveau de la biopsie.

Le recueil de données est basé sur le dossier médical des patientes et la consultation des médecins traitants ou du gynécologue assurant le suivi de la patiente.

Nous avons relevé les caractéristiques des patientes (âge au diagnostic, ménopause, antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, prise d'un traitement hormonal substitutif), l'aspect des mammographies à l'origine du diagnostic de NL (ACR, détail de la description des anomalies radiologiques, sein atteint et localisation). Les mammographies ont fait l'objet d'une relecture au COL par le même radiologue. Les relectures ont concerné l'ACR, les caractéristiques des anomalies radiologiques, leur taille, la qualité de l'exérèse radiologique, la position du clip au décours de la macro biopsie et son retrait au cours de la chirurgie.

La description anatomopathologique et les lésions associées ont été relevées pour chaque patiente. En cas d'exérèse chirurgicale, les résultats anatomopathologiques définitifs ont été notés (CLIS, cancer invasif, berges d'exérèse), ainsi que la présence d'une cicatrice de la biopsie ayant conduit au diagnostic de NL.

Les biopsies initiales des patientes, soient ayant été sous estimées soient ayant été suivies d'un événement au cours du suivi, ont fait l'objet d'une relecture anatomo pathologique. Les relectures ont concerné: le diagnostic initial de NL selon la classification de l'OMS, les pièces opératoires des patientes sous estimées et notamment la présence d'une cicatrice de macro biopsie au sein du site prélevé et enfin les pièces opératoires des patientes ayant présenté un événement au cours du suivi.

Les traitements adjuvants ont été relevés (pour certaines patientes radiothérapie, hormonothérapie).

Nous avons évalué l'incidence et le délai d'apparition d'un cancer invasif après le diagnostic de NL.

Un événement est défini par la survenue de cancer invasif voire métastatique ou d'un CCIS (pour l'analyse des données, nous avons exclu les HCA et les lésions bénignes). On distingue les événements précoces (survenus dans un délai de 6 à 12 mois) des événements tardifs (>12 mois). Enfin nous avons distingué les événements survenus au niveau du site initialement biopsié ou opéré.

ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des renseignements des dossiers a été enregistré dans un tableau Excel et analysé à l'aide du logiciel Stata v11.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

Opérées/ non opérées

Nous avons comparé les caractéristiques des patientes opérées vs non opérées à l'aide du test de Khi-2 pour les variables catégorielles (test exact de Fisher en cas de petits effectifs) et à l'aide du test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Sous estimation

Le taux de sous-estimation parmi les patientes opérées (exclusion des chirurgies d'emblée) est présenté avec son intervalle de confiance à 95%.

La recherche d'association entre les caractéristiques des patientes et la sous-estimation est réalisée à l'aide du test de Khi-2 pour les variables catégorielles (test exact de Fisher en cas de petits effectifs) et à l'aide du test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Survie sans évènement

La survie sans évènement est estimée par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de biopsie initiale. La survie sans évènement est calculée en considérant le temps jusqu'à l'évènement, les patientes vivantes sans évènement sont censurées à la date des dernières nouvelles.

Analyse

L'analyse des évènements est réalisée d'une part en considérant les taux bruts d'évènements, d'autre part en considérant la survie sans évènement afin de prendre en compte leur délai de survenue.

Le test du Khi-2 (ou test exact de Fisher en cas de petits effectifs) est utilisé pour comparer les taux bruts d'évènements entre les patientes opérées et non opérées, entre les sous-estimées et non sous-estimées, et pour la recherche d'association entre la survenue d'évènements et les caractéristiques des patientes dans la population globale et la population opérée.

Le test du logrank est utilisé pour comparer la survie sans évènement entre les patientes opérées et non opérées, entre les sous-estimées et non sous-estimées, et pour la recherche d'association entre la survie sans évènement et les caractéristiques des patientes dans la population globale et la population opérée.

Le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$.

RESULTATS

1) Données épidémiologiques

113 patientes ont été prises en charge au COL pour une NL. Parmi ces femmes, 99 se sont vues découvrir un CLIS, 14 une HLA. Ces lésions étaient associées à des lésions bénignes ou de moindre risque chez 58% (66/113) des patientes. On retrouvait des lésions de type : fibroadénome, dystrophie fibrokystique, hamartome, hyperplasie canalaire simple, adénose sclérosante diffuse, hyperplasie canalaire floride, métaplasie cylindrique avec atypie en épithélium plat (12 cas), cicatrice radiaire, mastopathie proliférante. Ces différentes lésions bénignes pouvaient être associées chez une même patiente.

| Lésions associées | n |
|---|----|
| Fibroadénome | 7 |
| Dystrophie fibrokystique | 32 |
| Hamartome | 1 |
| Hyperplasie canalaire simple | 13 |
| Hyperplasie canalaire floride | 1 |
| Adénose sclérosante diffuse | 13 |
| Métaplasie cylindrique avec atypie en épithélium plat | 12 |
| Cicatrice radiaire | 3 |
| Mastopathie proliférante | 1 |

Tableau 1. Lésions bénignes associées

L'âge moyen au diagnostic était de 53 ans [8]. 46% (52/113) des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic, 38% (43/113) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, 8.8% (10/113) avaient un antécédent personnel de cancer du sein controlatéral. 1 patiente présentait une mutation BRCA1. 24% (27/113) des patientes avaient reçu un traitement hormonal substitutif.

2) Modalités diagnostiques

16% (18/113) des patientes ont bénéficié d'une micro biopsie. Les micro biopsies ont été réalisées après repérage par échographie, devant la présence d'un nodule (éventuellement associé à des micro calcifications).

68% (77/113) des patientes ont bénéficié d'une macro biopsie. Les macro biopsies ont été réalisées après repérage par stéréotaxie, pour des micro calcifications.

12% (14/113) des patientes se sont vues découvrir une NL au décours d'une chirurgie. Il s'agissait le plus souvent d'une découverte fortuite. Une patiente s'est vue découvrir une NL au décours d'une chirurgie de réduction mammaire pour symétrisation. Certaines patientes ont été opérées suite à une biopsie révélant une métaplasie canalaire avec atypie (4 patientes), un papillome intracanalair (1 patiente), ou un hamartome (1 patiente). Par ailleurs, des patientes ont été opérées devant une discordance radio clinique (biopsie retrouvant une lésion bénigne à l'examen anatomo pathologique alors qu'une lésion stellaire ou un nodule suspect étaient présents en imagerie : 7 patientes).

Enfin 4 patientes ont bénéficié d'une biopsie, mais nous n'avons pas les données quant à la nature de ces biopsies (micro biopsie ou macro biopsie) (données perdues, biopsie faite en dehors du COL).

3) Aspects radiologiques

Nous avons retrouvé les données mammographiques initiales pour 109 patientes. On retrouvait dans la majorité des cas des micro calcifications (79 cas soit 72%). D'autres aspects ont été retrouvés (tableau 2). La mammographie diagnostique était classée ACR 3 dans 5% des cas, ACR 4 dans 80% des cas et ACR 5 dans 15%. L'ensemble des radiographies a fait l'objet d'une relecture par un radiologue du COL. Nous avons cherché les caractéristiques radiologiques communes des CLIS.

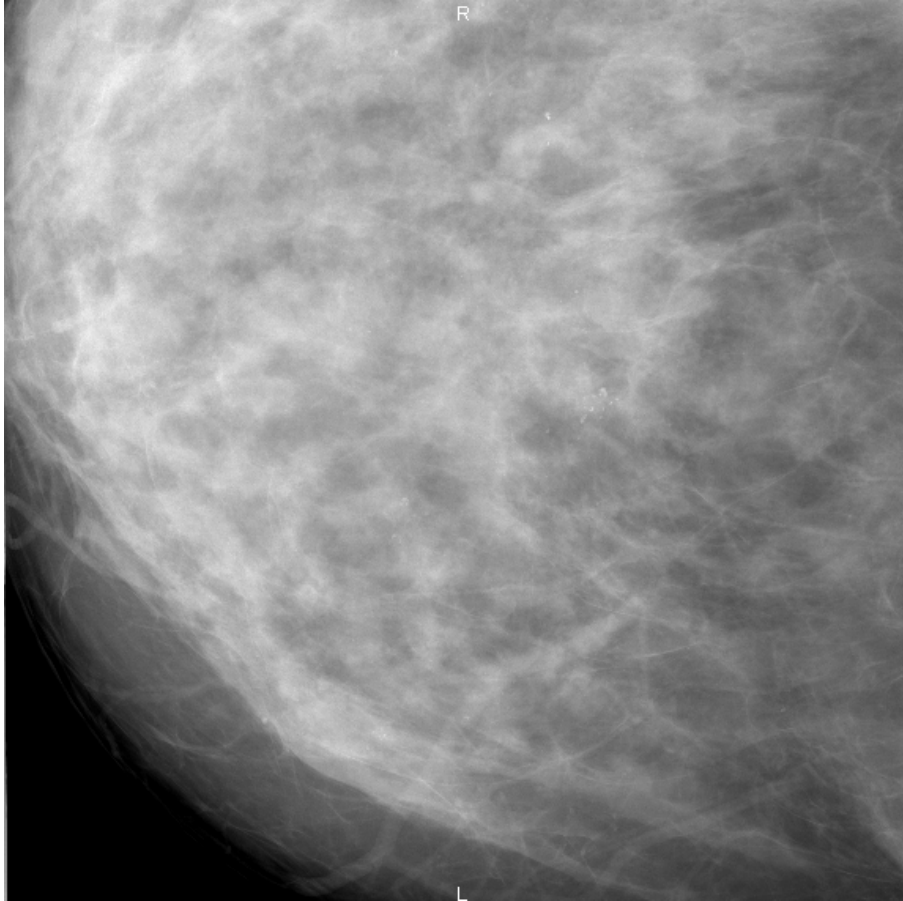


Figure 2. Micro calcifications

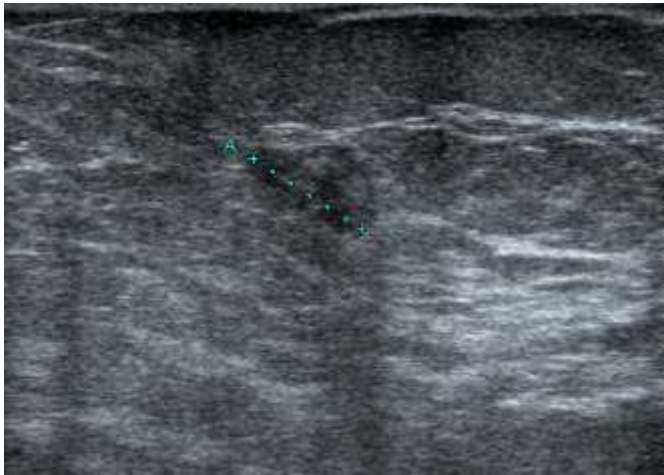


Figure 3. Nodule hypo échogène

| Aspect radiologique | Mammo initiale n=109 | Relecture n=92 | Taille moy (mm) |
|--|---------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Micro calcifications | 79 (72%) | 72 (78%) | 15 [13] |
| Nodule | 15 (14%) | 12 (13%) | 11 [4] |
| Image stellaire | 5 (4%) | 1 (1%) | 20 |
| Opacité | 4 (4%) | | |
| Désorganisation architecturale | 3 (3%) | 2 (2%) | 25 |
| Rehaussement à l'IRM | 1 (1%) | | |
| Image d'allure bénigne | 1 (1%) | | |
| Structure kystique | 1 (1%) | | |
| Micro calcifications + désorganisation architecturale | | 1 (1%) | 50 |
| Micro calcifications + opacité | | 2 (2%) | 30 |
| Micro calcifications + plage hypo échogène | | 1 (1%) | 25 |
| Plage hypo échogène | | 1 (1%) | 40 |

Tableau 2 : Aspect radiologique

La relecture radiologique a été réalisée dans 92 cas. La mammographie a été classée ACR 3 dans 10 % (9/92) des cas, ACR 4 dans 66% (61/92) des cas et ACR5 dans 24% (22/92) des cas. Il existe une concordance entre l'aspect des anomalies décrites dans le compte rendu initial et la relecture dans tous les cas. En revanche, la concordance n'est que de 62% (47/76) concernant l'ACR.

Pour les patientes ayant bénéficié d'une macro biopsie, l'exérèse radiologique était complète dans 59 % (42/71) des cas, sub totale dans 20 % (14/71) des cas, incomplète dans 21 % (15/71) des cas. La position du clip était correcte dans 82 % (58/71) des cas. Un clip n'était pas posé en présence de micro calcifications résiduelles dans 6 cas. Au décours de la chirurgie, le retrait du clip sur la mammographie de contrôle est noté dans 83 % (44/53) des cas renseignés.

La relecture radiologique n'as pas pu être réalisée dans 21 cas (clichés perdus, rendus à la patiente ou réalisés en externe). En prenant en compte les comptes rendus initiaux disponibles, nous avons au

total 8% (9/105) de mammographies classées ACR 3, 68% (71/105) ACR 4 et 24% (25/105) ACR 5.

On retrouvait des micro calcifications dans 77% (81/105) des cas.

4) Caractéristiques anatomo pathologiques des biopsies

Les résultats anatomo pathologiques des biopsies ont été relevés. Différentes classifications ont été utilisées dans le temps et selon les praticiens. Afin d'harmoniser les résultats, nous avons réalisé la relecture des biopsies classées selon Tavassoli ainsi que les NL.

| Résultats | n | Relecture |
|-------------------------|----------|------------------|
| HLA | 14 | 19 |
| CLIS | 77 | 94 |
| Dont CLIS pléomorphe | 6 | 6 |
| NL | 10 | |
| LIN 2 | 4 | |
| LIN 3 | 2 | |

Tableau 3. Relecture anatomopathologique

Après relecture, nous avons 94 CLIS et 19 HLA.

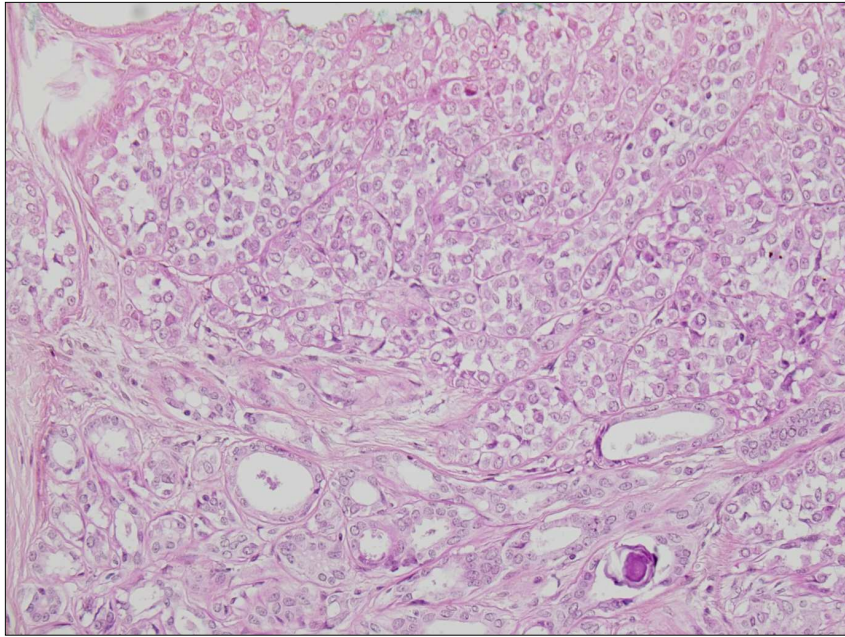


Figure 4. CLIS, lame en coloration standard : lésions de carcinome lobulaire in situ visible à la partie haute de la lame sous forme d'acini de taille variable distendus par la néoplasie lobulaire et cernés d'un fine lame basal.

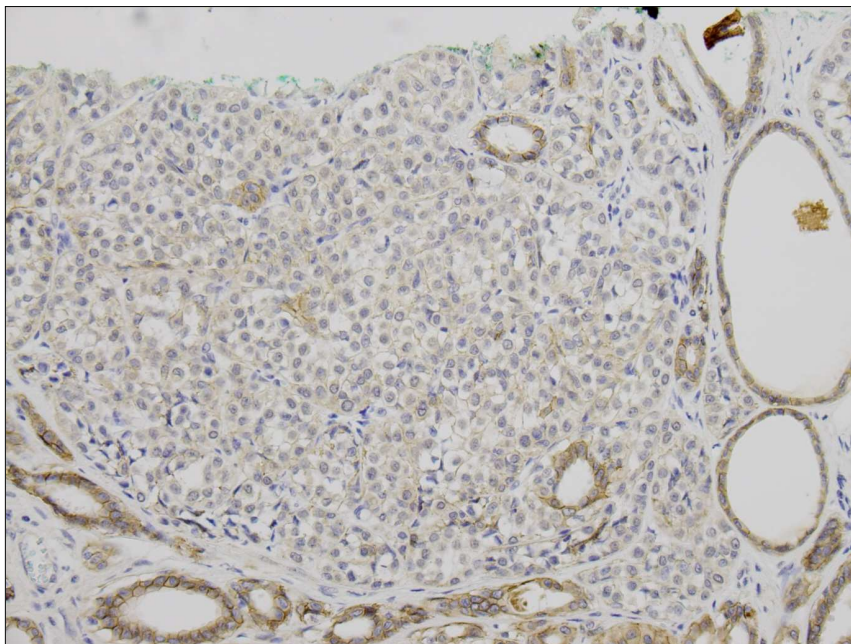


Figure 5. CLIS, immunohistochimie avec l'anticorps anti-cadhérine : même lésion montrant la négativité de l'E-cadhérine, contrairement aux acinis en dehors du CLIS où ce marqueur est positif.

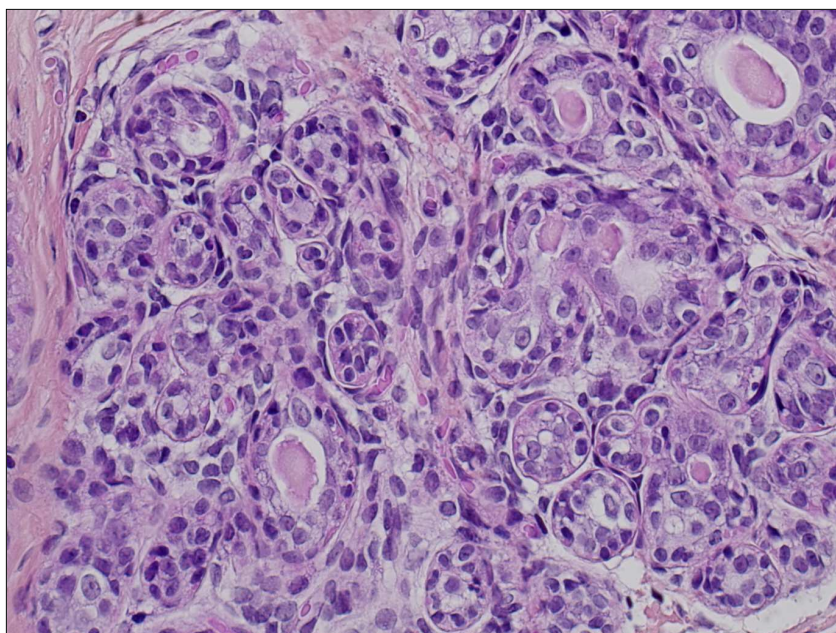


Figure 6. HLA, coloration standard : lésion d'hyperplasie lobulaire atypique visible dans la partie gauche de la lame où les acinis sont partiellement ou totalement comblés par la néoplasie lobulaire obstruant la lumière mais qui toutefois ne sont pas distendus.

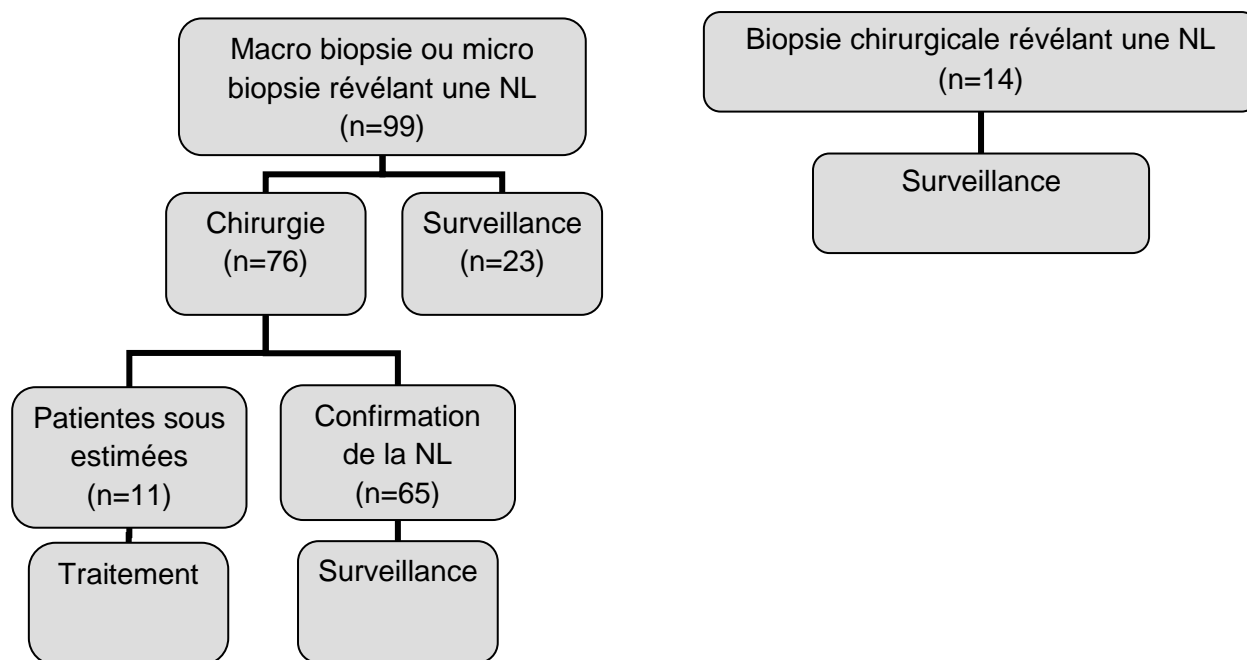
La relecture des biopsies initiales des cas sous estimés a révélé une concordance dans 7 cas. En revanche, pour 2 biopsies initialement classées HLA, la relecture a révélé un CLIS. La relecture n'a pas pu être réalisée dans 2 cas (lames non disponibles).

La relecture des biopsies initiales des patientes ayant présenté un événement ultérieur a montré une concordance dans 10 cas. Il existe une discordance dans 6 cas (tableau 3bis). La relecture n'a pas pu être réalisée dans 3 cas (lames non disponibles).

| Biopsie initiale | Relecture | N |
|-------------------------|------------------|----------|
| CLIS pléomorphe | CLIS | 2 |
| CLIS | CLIS pléomorphe | 1 |
| CLIS | HLA | 2 |
| HLA | CLIS | 1 |

Tableau 3bis. Relecture anatomopathologique

5) Prise en charge



a) Patientes opérées

Dans notre population, 76 (77%) patientes ont bénéficié d'une chirurgie au décours d'une biopsie. Les résultats des biopsies mettaient en évidence 69 cas de CLIS, 6 cas d'HLA et 1 cas des 2 lésions associées.

Parmi les 77 macro biopsies réalisées, 56 femmes (soit 73%) ont été opérées (55 MP, 1 MT).

L'examen anatomo pathologique définitif a révélé 3 cas de cancer invasif, 2 cas de CCIS associé à des foyers de micro invasion, 2 cas de CCIS, 37 confirmations d'une NL, 1 cas de métaplasie cylindrique avec atypie, on ne retrouvait aucune lésion dans 11 cas.

On retrouvait des marges saines dans 25 cas (soit 45% des patientes opérées), des marges envahies dans 6 cas (soit 11%) et des marges limites (définies par une marge inférieure à 2 mm) dans 11 cas (soit 20%). La recherche des marges n'est pas applicable chez les patientes pour lesquelles aucune lésion n'a été retrouvée à l'examen anatomopathologique définitif. Les informations sur les marges n'ont pas été retrouvées dans 4 cas.

La présence d'une cicatrice de la biopsie est relevée dans 32 cas. La recherche d'une cicatrice de biopsie a été systématique à partir de 2005.

Parmi les 18 micro biopsies, 16 patientes (soit 89%) ont été opérées (14 MP, 2 MT dont 1 MT prophylactique). L'examen anatomopathologique définitif retrouvait 3 cas de cancer invasif, 1 cas de CCIS, 10 confirmations de la NL, aucune lésion n'a été retrouvée dans 1 seul cas, nous n'avons pas retrouvé les données pour une patiente (prise en charge en dehors du centre).

On retrouvait des marges saines dans 5 cas (soit 31% des patientes opérées), des marges envahies dans 4 cas (soit 25%) et des marges limites dans 5 cas (soit 31%). Les informations n'ont pas été retrouvées pour un cas.

4 patientes ont bénéficié d'une biopsie dont la nature (micro ou macro biopsie) n'a pas été retrouvée dans notre recueil de données (données perdues, biopsie faite en dehors du COL). Ces 4 patientes ont été opérées par mastectomie partielle, l'examen anatomopathologique retrouvait dans tous les cas une néoplasie lobulaire, les marges étaient saines.

14 patientes se sont vues découvrir une NL au décours d'une chirurgie réalisée pour des lésions d'histologie bénigne (ex métaplasie cylindrique avec atypie en épithélium plat), ou lors de réduction mammaire, ou en cas de discordance radio clinique (découverte de lésion bénigne sur une lésion stellaire ou nodulaire à la mammographie). On retrouvait des marges saines dans 8 cas (soit 57% des cas), des marges envahies dans 1 cas (soit 7%) et des marges limites dans 5 cas (soit 36%). On observait une cicatrice de la biopsie dans 4 cas.

b) Patientes sous estimées

L'examen anatomopathologique définitif a retrouvé au total 11 cas sous estimés parmi les 76 patientes opérées au décours d'une biopsie (tableau 4). Le taux global de sous estimation était de 14.5% (IC 95% : 7.5-24.4% ; 11/76 patientes).

| Histologie des biopsies | Résultat définitif | Traitement |
|-------------------------|------------------------------------|--|
| CLIS | CLI | Chir, RT, HT |
| CLIS + HLA | CCIS | Chir, RT, HT |
| HLA | CCIS | Chir, RT, HT |
| CLIS | CLI de 11mm, grade 1, RH+, N0 | Chir (MT), HT |
| CLIS | CCIS | RT |
| CLIS | CLI de 3.5mm, grade 1, RH+, N0 | Chir, RT, HT |
| CLIS | CLI de 2.5mm, RH+, N+ | Chir (MT), CT, RT, HT |
| CLIS | CCIS + micro infiltration | Chir (MT) |
| HLA | CCIS + micro infiltration | Chir, RT |
| CLIS | CLI de 2mm, grade 2, RH+, Her2- | Chir (initialement MT prophylactique), HT |
| HLA | Adénocarcinome mucineux N- | Chir (initialement MT prophylactique), HT |

Chir=chirurgie, RT=radiothérapie, HT=hormonothérapie, MT=mastectomie totale
Tableau 4. Patientes sous estimées

8 patientes présentant un CLIS isolé ou associé à une HLA sur leur biopsie initiale ont été sous estimées, ce qui représente un taux de sous estimation de 11,4% (8/70). En revanche, seules 3 patientes présentant une HLA isolée ont été sous estimées, soit un taux de sous estimation de 50% (3/6).

L'âge médian au diagnostic de la NL était de 49 ans [40-66]. Aucune patiente n'avait d'antécédent personnel de cancer du sein. 6 patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein. Nous avons recherché les facteurs de risque cliniques de sous estimation. Aucune différence significative n'était mise en évidence sur le plan de l'âge, des antécédents personnels ou familiaux, de la ménopause, du traitement hormonal substitutif, du type de biopsie, du CLIS/HLA (tableau 5).

| Caractéristiques | N (76) | Sous Estimation (11) | | p-value |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------|----------------|
| Age (années) | | | | |
| <50 | 35 | 6 | 17.1% | 0.42 |
| 50-60 | 22 | 4 | 18.2% | |
| >=60 | 19 | 1 | 5.3% | |
| Antécédents personnels (N=74) | | | | |
| Non | 68 | 11 | 16.2% | 0.58 |
| Oui | 6 | 0 | 0.0% | |
| Antécédents familiaux (N=59) | | | | |
| Non | 29 | 2 | 6.9% | 0.25 |
| Oui | 30 | 6 | 20.0% | |
| Ménopause (N=66) | | | | |
| Non | 30 | 5 | 16.7% | 0.45 |
| Oui | 36 | 3 | 8.3% | |
| THS (N=41) | | | | |
| Non | 23 | 4 | 17.4% | 0.12 |
| Oui | 18 | 0 | 0.0% | |
| Type de biopsie (N=72) | | | | |
| Macrobiopsie | 56 | 7 | 12.5% | 0.25 |
| Microbiopsie | 16 | 4 | 25.0% | |
| Anapath (N=76) | | | | |
| CLIS | 70 | 8 | 10,5% | 0.92 |
| HLA | 6 | 3 | 4% | |

Tableau 5. Caractéristiques des patientes sous estimées

L'aspect radiologique était classé ACR5 dans la majorité des cas. A la relecture et au total, le taux de sous-estimation était plus élevé chez les patientes ACR 5 (8.9% pour les ACR3-4 vs 30.4% pour les ACR5, p=0.030).

On observait des micro calcifications dans 7 cas, un nodule dans 2 cas, des micro calcifications associées à un nodule dans 1 cas et une image stellaire dans 1 cas. On ne retrouvait pas d'association significative entre la taille de la lésion, la qualité de l'exérèse radiologique et le taux de sous estimation. En revanche, le taux de sous-estimation était plus élevé chez les patientes pour lesquelles la position du clip n'était pas bonne (36.4% vs 5%; p=0.015).

| Caractéristiques | N (76) | Sous Estimation (11) | | p-value |
|-----------------------------|-----------|-------------------------|-------|--------------------|
| | | n | % | |
| | | | | |
| ACR relecture (N=72) | | | | |
| 3 | 4 | 0 | 0.0% | 3 vs 4 vs 5 p=0.06 |
| 4 | 45 | 4 | 8.9% | 3-4 vs 5 p=0.030 |
| 5 | 23 | 7 | 30.4% | |
| | | | | |

| | | | | |
|--|----|---|-------|--------------------------------|
| Taille (relecture) (mm) (n=63) | | | | |
| 5-10mm | 7 | 0 | 0.0% | 0.62 |
| 10-15mm | 25 | 3 | 12.0% | |
| 15-20mm | 8 | 1 | 12.5% | |
| >=20mm | 23 | 5 | 21.7% | |
| | | | | |
| Exérèse en macro biopsie (relecture) (n=52) | | | | |
| Exérèse complète | 25 | 1 | 4.0% | 0 vs 1 vs sub ou quasitotal |
| Exérèse incomplète | 17 | 3 | 17.6% | P=0.28 |
| Exérèse sub totale | 10 | 1 | 10.0% | P=0.35 |
| | | | | |
| position clip (n=51) | | | | |
| Incorrecte | 11 | 4 | 36.4% | 0.015 |
| Correcte | 40 | 2 | 5.0% | |

Tableau 6. Facteurs de risque de sous estimation

La majorité des patientes ont bénéficié d'une mastectomie partielle (6/11). On notait 5 cas de mastectomie totale.

c) Patientes non opérées

23 patientes n'ont pas été opérées devant la présence de lésions de petite taille, en cas d'exérèse radiologique complète, et/ou en l'absence d'antécédents familiaux. Deux patientes ont refusé de se faire opérer. Une patiente a fait l'objet d'une surveillance au vu de son âge et de co-morbidités majeures.

Parmi ces patientes, 6 avaient reçu un traitement hormonal substitutif. L'aspect radiologique de la lésion était majoritairement classé ACR 4 (13/23). On retrouvait 19 CLIS et 4 HLA.

Les caractéristiques démographiques des patientes opérées et des patientes non opérées ne diffèrent pas significativement (tableau 7).

| Caractéristiques | Chirurgie | | | | Total | | p-value |
|---|------------|---------|------------|---------|-------|---------|---------|
| | Non (N=23) | | Oui (N=90) | | N=113 | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Age (années), médiane (extrêmes) | 53 | (41-76) | 52 | (37-74) | 52 | (37-76) | 0.94 |
| Age (années) | | | | | | | |
| <50 | 7 | 30.4% | 39 | 43.3% | 46 | 40.7% | 0.06 |
| 50-60 | 13 | 56.5% | 27 | 30.0% | 40 | 35.4% | |
| >=60 | 3 | 13.0% | 24 | 26.7% | 27 | 23.9% | |
| Antécédents personnels (N=103) | | | | | | | |
| Non | 16 | 84.2% | 77 | 91.7% | 93 | 90.3% | 0.32 |
| Oui | 3 | 15.8% | 7 | 8.3% | 10 | 9.7% | |
| Antécédents familiaux (N=84) | | | | | | | |
| Non | 8 | 47.1% | 33 | 49.3% | 41 | 48.8% | 0.70 |
| Oui | 9 | 52.9% | 34 | 50.7% | 43 | 51.2% | |
| Ménopause (N=95) | | | | | | | |
| Non | 9 | 47.4% | 34 | 44.7% | 43 | 45.3% | 0.98 |
| Oui | 10 | 52.6% | 42 | 55.3% | 52 | 54.7% | |
| THS (N=61) | | | | | | | |
| Non | 8 | 57.1% | 26 | 55.3% | 34 | 55.7% | 0.90 |
| Oui | 6 | 42.9% | 21 | 44.7% | 27 | 44.3% | |

Tableau 7. Caractéristiques démographiques des patientes opérées et des patientes non opérées

6) Evolution

Parmi les 113 patientes suivies, on notait 19 événements. Ces événements concernaient dans 84% des cas un CLIS (16/19). La médiane de suivi était de 75 mois [12-137].

| Evénements | n |
|----------------------|----------|
| CCI | 8 |
| CLI | 3 |
| CCIS | 5 |
| Métastatique | 1 |
| Carcinome papillaire | 1 |
| Carcinome tubuleux | 1 |

Tableau 8: Résultats anatomopathologiques des événements

Parmi les patientes opérées, l'évolution est marquée par 11 cas de cancer invasif et 2 cas de CCIS.

L'événement est survenu dans le même sein dans 7 cas (dont 1 cas bilatéral).

Parmi les patientes initialement sous estimées, deux patientes ont développé un 2^{ème} cancer invasif par la suite (tableau 9).

| Patientes sous estimées | Cancer | Latéralité | Délai (mois) |
|--------------------------------|---------------|-------------------|---------------------|
| CLI | CCI | controlatérale | 60 |
| CLI | CLI | homolatérale | 11 |

Tableau 9. Evénements chez les patientes initialement sous estimées

Parmi les patientes non opérées, l'évolution est marquée par 3 cas de cancers invasifs et 1 cas de CCIS. Les 3 cas de cancers sont survenus de manière homolatérale à la lésion de NL initiale (tableau 10), en revanche un seul cas concernait le même quadrant.

| Patientes non opérées | Latéralité | Délai (mois) |
|------------------------------|-------------------|---------------------|
| CCI | homolatérale | 59 |
| CCI | homolatérale | 45 |
| CLI | homolatéral | 75 |
| CCIS | controlatéral | 23 |

Tableau 10. Evénements chez les patientes non opérées

a) Événements précoces

Au cours de la surveillance, 5 patientes ont présenté un événement précoce. Ces patientes avaient toutes bénéficié d'une prise en charge chirurgicale initialement. Une mammographie a été réalisée à 6 mois de la prise en charge chirurgicale.

Parmi ces patientes, 2 ont présenté une poursuite évolutive ou un événement au niveau du site initialement opéré. 3 patientes ont présenté un nouvel événement. (Tableau 11)

| Événements | Aspect radiologique |
|----------------------|---|
| CCIS | Majoration des micro calcifications au niveau du site opéré |
| CCIS | Fibroadénome palpable au niveau du site opéré (patiente demandeuse d'une prise en charge chirurgicale), découverte fortuite d'un CCIS |
| Carcinome papillaire | Opacité au niveau d'un quadrant différent du site initialement opéré |
| CLI | Nodule du sein controlatéral |
| CCI | Nodule du sein controlatéral |

Tableau 11. Aspect radiologique des événements précoces

b) Événements tardifs

Au cours de la surveillance, 14 patientes ont présenté un événement tardif.

On notait 6 atteintes homolatérales (soit 43% 6/14), 6 atteintes controlatérales (soit 43% 6/14), 1 patiente a présenté des lésions bilatérales (soit 7% 1/14) et 1 patiente a présenté un cancer métastatique

(soit 7% 1/14). Dans le cas où l'atteinte était homolatérale, on observait 3 événements dans le même quadrant. Le délai médian de survenue d'un événement tardif était de 58 mois [10-115].

| Événements | Aspect radiologique | Délai de survenue |
|------------|----------------------|-------------------|
| CCI | Image de convergence | 115 |
| CLI | Nodule hypo échogène | 49 |
| CLI | Microcalcifications | 75 |

Tableau 12. Événements survenus dans le même quadrant

Parmi les patientes ayant présenté un événement tardif, 5 patientes présentaient des ATCD familiaux. 3 patientes présentaient des ATCD personnels (cancer invasif controlatéral). 1 patientes ont reçu un THS. 8 étaient ménopausées.

Parmi ces 14 patientes ayant présenté un événement tardif, 10 avaient bénéficié d'une prise en charge chirurgicale initialement.

| Caractéristiques | Chirurgie | | | | Total | | p-value |
|---|-----------|------------------------|------------|------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| | Non (N=4) | | Oui (N=10) | | N=14 | | |
| | n | % (IC 95%) | n | % (IC 95%) | n | % (IC 95%) | |
| Evènement tardif | 4 | 17,4%(4,9-38,8) | 10 | 11.1%(5.5-19.5) | 14 | 12,4%(6,9-19,9) | 0.48 |
| <i>Latéralité</i> | | | | | | | |
| Bilatéral | 0 | 0.0% | 1 | 1.1% | 1 | 0.9% | |
| Controlatéral | 1 | 4.3% | 5 | 5.6% | 6 | 5.3% | |
| Homolatéral | 3 | 13.0% | 3 | 3.3% | 6 | 5.3% | |
| NA (méta) | 0 | 0.0% | 1 | 1.1% | 1 | 0.9% | |
| Evènement tardif homolatéral dans le même quadrant | 1 | 4,3%(1.1-21.9) | 2 | 2,2%(0.3-7.8) | 3 | 2,7%(0.6-7.6) | 0.50 |
| <i>Type</i> | | | | | | | |
| CCI | 0 | 0.0% | 1 | 1.1% | 1 | 0.9% | |

| Caractéristiques | Chirurgie | | | | Total | | p-value |
|------------------|-----------|------|------------|------|-------|------|---------|
| | Non (N=4) | | Oui (N=10) | | N=14 | | |
| CLI | 1 | 4.3% | 1 | 1.1% | 2 | 1.8% | |

Tableau 13. Evénements chez les patientes opérées et chez les patientes non opérées

c) Comparaison : patientes opérées/patientes non opérées

Le taux de survenue d'un événement était de 16,8% (IC 95% : 10,4-25,0%) dans la population globale. Il était respectivement de 16,7% (IC 95% : 9,6-26%) chez les patientes opérées et 17,4% (IC 95% : 4,9-38,8%) chez les patientes non opérées. Ces taux n'étaient pas significativement différents ($p=1.00$, test du Khi-2). Les résultats des événements précoces, tardifs et des événements survenus au niveau du même quadrant que le site initialement biopsié ou opéré sont détaillés dans le tableau 14.

| Caractéristiques | Chirurgie | | | | Total | | P-value |
|--|------------|-------------------------|------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------|
| | Non (N=23) | | Oui (N=90) | | N=113 | | |
| | n | % (IC 95%) | n | % (IC 95%) | n | % (IC 95%) | |
| Evènement précoce | 0 | 0.0% | 5 | 5.6% (1.8-12.5) | 5 | 4.4% (1.4-10.0) | 0.58 |
| Evènement tardif | 4 | 17.4% (4.9-38.8) | 10 | 11.1% (5.5-19.5) | 14 | 12.4% (6.9-19.9) | 0.48 |
| Evènement tardif du même quadrant | 1 | 4.3% (1.1-21.9) | 2 | 2.2% (0.3-7.8) | 3 | 2.7% (0.6-7.6) | 0.50 |

Tableau 14. Comparaison des patientes opérées et des patientes non opérées

Parmi les patientes opérées, le taux d'événement était respectivement de 18.2% (IC 95% : 2.3-51.7%) chez les patientes sous-estimées et de 16.9% (IC 95% : 8.7-28.2%) chez les patientes non sous-estimées. Ces taux n'étaient pas significativement différents ($p=1.00$, test exact de Fisher).

| Caractéristiques | Sous –estimation | | | | Total | | p-value |
|--|------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------|
| | Non N=65 | | Oui N=11 | | N=76 | | |
| | n | % (IC 95%) | n | % (IC 95%) | n | % (IC 95%) | |
| Événement | 11 | 16.9% (8.7-28.2) | 2 | 18.2% (2.3-51.7) | 13 | 17.1% (9.4-27.5) | 1.00 |
| Événement précoce | 5 | 7.7% (2.5-17.0) | 0 | 0,0% | 5 | 6.6% (2.2-14.7) | 1.00 |
| Événement tardif | 6 | 9.2% (3.5-19.0) | 2 | 18.2% (2.3-51.8) | 8 | 10.5% (4.7-19.7) | 0,34 |
| Événement tardif du même quadrant | 2 | 3.1% (0.4-10.7) | 0 | 0,0% | 2 | 2.6% (0.3-9.2) | 1.00 |

Tableau 15. Événements chez les patientes initialement sous estimées

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le taux d'événement et les facteurs suivants (âge, antécédents personnel et familiaux, statut ménopausique, CLIS/HLA) (tableau 16).

| Population globale | N(113) | Evnt (19) | | | Evnt précoce (5) | | | Evnt tardif (14) | | | Evnt tardif du même quadrant (3) | | |
|-------------------------------|--------|-----------|-------|------|------------------|------|------|------------------|-------|------|----------------------------------|-------|------|
| | | n | % | p | n | % | p | n | % | p | n | % | p |
| Age | | | | | | | | | | | | | |
| <50 | 46 | 10 | 21.7% | 0.30 | 3 | 6.5% | 0.85 | 7 | 15.2% | 0.33 | 2 | 4.3% | 0.79 |
| 50-60 | 40 | 7 | 17.5% | | 1 | 2.5% | | 6 | 15.0% | | 1 | 2.5% | |
| >=60 | 27 | 2 | 7.4% | | 1 | 3.7% | | 1 | 3.7% | | 0 | 0.0% | |
| Antécédents personnels | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 93 | 14 | 15.1% | 0.36 | 5 | 5.4% | 1.00 | 9 | 9.7% | 0.09 | 1 | 1.1% | 0.19 |
| Oui | 10 | 3 | 30.0% | | 0 | 0.0% | | 3 | 30.0% | | 1 | 10.0% | |

| Antécédents familiaux | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|----|----|-------|------|---|------|------|----|-------|------|---|------|------|
| Non | 41 | 7 | 17.1% | 0.92 | 2 | 4.9% | 1.00 | 5 | 12.2% | 0.94 | 1 | 2.4% | 1.00 |
| Oui | 43 | 7 | 16.3% | | 2 | 4.7% | | 5 | 11.6% | | 1 | 2.3% | |
| Ménopause | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 43 | 7 | 16.3% | 0.89 | 4 | 9.3% | 0.17 | 3 | 7.0% | 0.20 | 0 | 0.0% | 0.50 |
| Oui | 52 | 9 | 17.3% | | 1 | 1.9% | | 8 | 15.4% | | 2 | 3.8% | |
| Anapath | | | | | | | | | | | | | |
| CLIS | 94 | 15 | 16.0% | 0.74 | 5 | 5.3% | 0.59 | 10 | 10.6% | 0.25 | 3 | 3.2% | 1.00 |
| HLA | 19 | 4 | 21.1% | | 0 | 0.0% | | 4 | 21.1% | | 0 | 0.0% | |

Tableau 16. Caractéristiques de la population globale selon la survenue d'un événement

7) Caractéristiques des cancers invasifs

| Cancer | Taille (mm) | Grade | RH | Her 2 | N | Traitement |
|----------------------|--|--------------|-----------|--------------|----------|---|
| CCI | 23 | 2 | + | - | 0 | Chir, RT, HT |
| CCI | 17 | 3 | - | - | 0 | Chir, RT |
| CCI | 4 | 1 | + | - | 0 | Chir, RT |
| CCI | 8 | 2 | + | ++ | 0 | Chir (MT) |
| Carcinome papillaire | 12 | 3 | | | 0 | Chir, RT |
| CLI | 6 | 2 | + | - | 0 | Chir, RT, HT |
| Carcinome tubuleux | 6 | 1 | + | - | 0 | Événement bilatéral traité par Chir, CT, RT, HT |
| Carcinome invasif | 7 | 2 | + | ++ | 1 | |
| CLI | Multiples foyers (27% parenchyme mammaire) | 2 | + | - | 1 | Chir, RT, HT |
| CLI | 17 | 2 | + | - | 0 | Chir (MT), HT |

| | | | | | | |
|-----|----|---|---|----|---|---------------|
| CCI | 10 | 1 | + | ++ | 0 | Chir (MT), HT |
|-----|----|---|---|----|---|---------------|

Chir=chirurgie, RT=radiothérapie, HT=hormonothérapie, MT=mastectomie totale, RH=récepteurs hormonaux, N=statut ganglionnaire

Tableau 17. Evénements invasifs

Une patiente a présenté un cancer métastatique ganglionnaire, pleuro-pulmonaire, hépatique, osseuse et carcinose. Il n'existait pas de récurrence locale mammaire. En revanche, l'atteinte ganglionnaire concernait l'aire axillaire homolatérale à la lésion de néoplasie lobulaire initiale. Cette patiente avait été initialement sous estimée. Elle avait présenté un carcinome lobulaire invasif de 2,5mm, avec 9 ganglions envahis sur 11 prélevés, sans rupture capsulaire, les récepteurs hormonaux étaient positifs. Elle avait bénéficié d'une mastectomie totale suivie d'une chimiothérapie, une radiothérapie et enfin une hormonothérapie adjuvante.

Nous n'avons pas de données sur les caractéristiques des cancers invasifs pour 3 patientes.

Parmi les patientes ayant développé un cancer invasif, on observait 3 patientes ayant un ATCD personnel de cancer du sein (dont une patiente mutée BRCA1) (cancer du sein controlatéral), 6 patientes ayant un ATCD familial de cancer du sein. 1 seule patiente avait reçu un THS. Ces cancers invasifs ont suivi des CLIS dans la majorité des cas (12 CLIS, et seulement 2 HLA). 2 patientes ont été initialement sous estimées (2 CLI). On observait 7 atteintes homolatérales, 5 atteintes controlatérales, 1 atteinte bilatérale et 1 cancer métastatique. Le délai médian entre la néoplasie lobulaire et la survenue d'un cancer invasif était de 49 mois (6-115).

8) Analyse de survie de l'ensemble des patientes

Le suivi médian des patientes est de 6 ans (1-11). Le suivi est manquant pour 17 patientes, l'analyse est donc réalisée sur 96 patientes. Les taux de survie à 5 ans de diffèrent pas significativement selon que les patientes aient été opérées ou non.

| Caractéristiques | Chirurgie | | Total | p-value |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| | Non (N=23) | Oui (N=90) | N=113 | |
| Taux de survie à 5 ans (IC 95%) | | | | |
| Taux de survie sans événement | 75.0% (40.3-91.3) | 84.4% (72.7-91.4) | 82.8% (71.9-89.7) | 0.75 |
| Taux de survie sans événement tardif | 75.0% (40.3-91.3) | 90.8% (79.1-96.1] | 87.8% (76.8-93.7) | 0.28 |
| Taux de survie sans événement tardif du même quadrant | 100% | 97.8% (86.3-99.7) | 98.3% (88.7-99.8) | 0.56 |

Tableau 18. Taux de survie à 5 ans

DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, uni centrique, des patients ayant une NL entre 2000 et 2010. Nous avons suivi 113 patientes au COL. Cette lésion étant rare, il s'agit d'une des plus grandes cohortes unicentrique de la littérature. L'âge moyen des patientes était de 53 [8] ans dans notre étude. Conformément aux données de la littérature, il s'agissait de femmes jeunes, en péri ménopause. Les circonstances de découverte étaient essentiellement les mammographies de dépistage. L'aspect radiologique des NL est peu connu. Il n'existe pas de lésion spécifique selon la plupart des auteurs (11).

1) Radiologie

L'aspect radiologique des NL est aspécifique (11). On retrouve souvent des micro calcifications (12). En accord avec la littérature, nous avons retrouvé chez la majorité des patientes des micro calcifications. Après relecture des mammographies, il semble que l'aspect radiologique des NL se caractérise par de petits foyers de micro calcifications souvent grossières.

Certains auteurs proposent une surveillance par mammographie et IRM des patientes ayant eu un CLIS (14) (15) (28). Ces études étaient rétrospectives. L'IRM est un examen sensible mais expose à un « sur-traitement ». La sensibilité de l'IRM a pour conséquence un taux de biopsie supérieur par rapport aux mammographies. Les faux positifs sont une source d'anxiété pour les patientes. Par ailleurs l'accès aux IRM mammaires n'est pas aisé, en particulier dans notre région. Ces examens doivent être lus par des équipes entraînées.

Actuellement, les recommandations de la société américaine de cancérologie préconisent la réalisation d'IRM annuelle chez les patientes ayant un haut risque de cancer invasif (20-25%), et les patientes mutées BRCA1, BRCA 2. Les IRM ne sont pas recommandées dans la surveillance des patientes ayant eut un CLIS (13).

2) Examen anatomo pathologique

La NL est une lésion isolée ou associée à un cancer invasif. La découverte est souvent fortuite, ce type de lésion ne se traduisant pas par un nodule ou une rétraction cutanée. Les caractéristiques microscopiques décrites par Foote et Stewart sont :

- Altération des cellules du lobule mammaire, au sein de lobules de taille normale ou de taille inférieure à la normale
- Cellule et noyau cellulaire de taille augmentée, cytoplasme opaque, parfois acidophile ou vacuolé
- Anomalie des cellules épithéliales des lobules, avec perte de cohésion et déplacement des cellules vers les lumières acineuses, mitoses rares.

Par la suite, la description s'est affinée. Une première classification distingue 2 types de lésions :

- HLA : acini en parti envahis, non ou peu distendus, avec une lumière encore visible, ou si moins de la moitié des acini d'une unité est envahie
- CLIS : plus de la moitié des acini d'une unité est comblée et distendue par des cellules anormales.

Actuellement, on utilise plusieurs classifications :

- a) Une classification anatomo pathologique a été proposée par Tavassoli (3):
 - LIN1 : 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. Forme correspondant à l'hyperplasie lobulaire atypique HLA.

- LIN2 : 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.
 - LIN3 :
 - o 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 confluents. Le stroma inter acineux est rarement visible.
 - o Type 2 : Cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléomorphe. Dans ce cas là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente.
 - o Type 3 : distension acineuse avec nécrose centrale.
- b) La classification de l'OMS 2003, réactualisée en 2012 (16), est actuellement recommandée.
- Cette classification abandonne la terminologie LIN et revient à la distinction entre :
- Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)
 - Carcinome lobulaire in situ (CLIS) : atteinte de plus de la moitié des acini, qui sont distendus et déformés par la prolifération. On distingue :
 - o Le type classique (« sac de bille »)
 - o Le type classique avec nécrose
 - o Le type pléomorphe
 - o Le type « bulk » avec une architecture pleine et cohésive.

Une des limites initiale de notre étude était l'utilisation de différentes classifications dans l'analyse anatomopathologique. Le choix de la classification dépendait de l'anatomopathologiste. Les biopsies ont fait l'objet d'une relecture en utilisant la classification WHO. Les biopsies initiales des patientes ayant été sous estimées et des patientes ayant présenté un événement au cours du suivi ont fait l'objet d'une relecture anatomo pathologique. L'interprétation des résultats anatomopathologiques est parfois difficile et n'est pas toujours la même en fonction des médecins.

Le CLIS pléomorphe est une entité à part (31) (32). Les noyaux sont de grandes tailles, le cytoplasme est abondant. On observe souvent une nécrose, des calcifications. L'E cadhérine est positive dans 80 à 90% des cas. Les récepteurs hormonaux sont souvent positifs, on n'observe pas de surexpression de Her2 dans la majorité des cas. Dans notre série, la recherche de CLIS pléomorphe n'a été que secondaire, ce qui en explique le faible effectif.

L'immuno histo chimie est un outil pour l'anatomopathologiste pour confirmer un diagnostic. L'E cadhérine est utilisée et plus récemment la caténine p120 (marquage cytoplasmique dans les carcinomes lobulaires).

3) Risque de cancer invasif ultérieur

La signification du CLIS reste débattue : facteur de risque de cancer ou véritable lésion précancéreuse ? Chuba a réalisé une étude rétrospective de 1973 à 1998 comparant les caractéristiques des patientes ayant eu un cancer invasif après un CLIS et des patientes ayant eu un cancer invasif pendant la même période (5). Parmi les 4853 patientes ayant eu un CLIS, 350 patientes ont ensuite développé un cancer invasif (46% d'atteinte homolatérale, 54% d'atteinte controlatérale). Le risque de cancer après un CLIS montre une augmentation de 7.1% +/- 0.5% à 10 ans. Le ratio cas observé/cas attendu de développer un cancer invasif est de 2.4 (IC95% 2.1-2.6). Il s'agissait d'un CLI dans 23.1% vs 6.5% dans la population « témoin ».

Fisher a réalisé une étude ayant inclus 180 patientes suivies pour un CLIS, pendant 12 ans (17). 14% des patientes ont présenté un événement dans le sein homolatéral, 8% dans le sein controlatéral. Parmi ces événements, on comptait 5% de cancer invasif dans le sein homolatéral et 5.6% dans le sein controlatéral. Il s'agissait de CLI majoritairement.

Hussain publie en avril 2011 une revue de la littérature recherchant l'incidence d'un cancer invasif après le diagnostic d'un CLIS et les implications sur sa prise en charge (4). L'étude a inclus 1129 patientes ayant eu une biopsie révélant un CLIS, 789 patientes ont été opérées. L'âge au diagnostic était de 44-47 ans. La lésion est multifocale dans 50% des cas. Un cancer invasif est survenu chez 27% des patientes après un diagnostic de néoplasie lobulaire (19% après une HLA, 32% après un CLIS et 41% après un CLIS pléomorphe). Le risque relatif de cancer invasif ultérieur est de 11. Par ailleurs, il existe un risque de méconnaître un cancer invasif concomitant. L'auteur conclue qu'une prise en charge chirurgicale est recommandée. En revanche il y a peu de données concernant le traitement adjuvant : hormonothérapie par Tamoxifène ou radiothérapie.

Dans notre étude, avec un recul moyen de 6 ans, le taux de survenue d'un événement est de 16,8% (IC 95% : 10,4-25,0%). Il était respectivement de 16,7% (IC 95% : 9,6-26%) chez les patientes opérées et 17,4% (IC 95% : 4,9-38,8%) chez les patientes non opérées. Ces taux n'étaient pas significativement différents ($p=1.00$, test du Khi-2). On notait 47% (9/19) d'atteinte homolatérale, 42% (8/19) d'atteinte controlatérale, 5% (1/19) d'atteinte bilatérale et 5% (1/19) de cancer métastatique. Ces résultats mettent en évidence des taux d'événements supérieurs à ceux de la population générale. Ces événements touchent indifféremment le 2 seins et ne sont pas impactés par le geste chirurgical. Ceci corrobore la théorie qui voit la NL comme un réel marqueur de risque de cancer bilatéral. Le challenge pourrait être de proposer une surveillance adaptée mais qui aurait un impact économique et sur la qualité de vie des patientes (anxiété des examens répétés et leur iatrogénie). Cet impact est non négligeable pour des taux finalement modérément plus élevés que dans la population générale et bien loin de ceux observés chez les femmes BRCA mutées.

4) Risque de sous estimation

Plusieurs articles insistent sur l'importance d'une prise en charge chirurgicale après la découverte d'un CLIS sur une micro biopsie (12) (18) (19) (20) (35). Le risque de méconnaître un cancer invasif est de 17% à 37% selon les auteurs. Le risque est d'autant plus élevé en cas d'ACR élevé, de masse associée à des micro calcifications, ou d'un CLIS pléomorphe initial. Le taux de sous estimation est probablement lié à l'amélioration des techniques de macro biopsie. En effet, une exérèse radiologique de bonne qualité permet une meilleure évaluation des lésions mammaires.

Foster publie en 2004 une étude rétrospective évaluant la fréquence d'un cancer invasif ou d'un CCIS après le diagnostic d'un CLIS lors d'une biopsie à l'aiguille (12). L'étude a inclus 6081 patientes ayant bénéficié d'une biopsie à l'aiguille. On retrouvait 0.58% de CLIS ou HLA. Il existe un risque de sous estimation : 17% des patients se sont vues découvrir un cancer invasif ou un CCIS lors de la biopsie chirurgicale. La conclusion des auteurs était de préconiser une exérèse en cas de découverte d'un CLIS pour ne pas méconnaître une lésion plus grave.

De même Dmytrasz publie en 2003 une étude similaire concernant uniquement les HLA (20). L'étude a inclus 766 patientes. On retrouvait, parmi ces patientes, 1.7% HLA (13 patientes). 6 patientes ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale. L'examen anatomo pathologique retrouvait 2 CCIS, 1 CCI.

Dans notre étude, nous retrouvons 14.5% (IC 95% : 7.5-24.4% ; 11/76 patientes) patientes sous estimées. De façon plus précise, le taux de sous estimation est significativement plus élevé en cas d'image radiologique classée initialement ACR5 (30.4%). En cas d'image ACR4, le taux de sous estimation chute à 8.9%. Il s'agit là du seul facteur prédictif significatif de sous estimation dans cette étude. Dans cette série, le type de NL n'influence pas le taux de sous estimation. Cependant 8 cas sur les 11 cas sous estimés étaient de type CLIS. En revanche, le faible nombre d'événement ne permet pas de conclusion. Selon le protocole du COL, toute NL diagnostiquée par biopsie doit faire l'objet d'une exérèse chirurgicale.

Dans notre étude, les taux de survenue d'un événement ne sont pas significativement différents ($p=0,09$) entre les patientes sous estimées et les patientes non sous estimées.

5) Prise en charge de la NL

Le CLIS a fait l'objet de recommandation professionnelle de l'institut national du cancer en octobre 2009 (2).

- LIN1 : surveillance, en cas de FDR ou de discordance radio pathologique la biopsie chirurgicale peut être discutée
- LIN2 : biopsie chirurgicale et surveillance
- LIN3 : exérèse chirurgicale
 - o Type 1 (classique) : surveillance, pas de reprise chirurgicale si R1
 - o Type 2 et 3 : R0 nécessaire, radiothérapie à discuter et surveillance

Dans notre étude, 80% des patientes ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. L'objectif était de ne pas méconnaître un cancer invasif.

Les traitements adjuvants ne sont pas bien codifiés étant donné le peu de données disponibles dans la littérature. Cutuli a publié en 2005 un article concernant la radiothérapie dans le CLIS (21). Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique (2 centres : Strasbourg et Toulouse) de janvier 1980 à décembre 1992 répertoriant les CLIS traité par mastectomie partielle puis radiothérapie 52 Gy + un boost chez 20 patientes. 12 patientes ont reçu du Tamoxifène pendant 2 ans. L'étude a inclus 25 femmes, l'âge médian était de 54 ans, le suivi médian de 153 mois. Les circonstances de découverte étaient : 5 cas de lésions palpables, 19 diagnostics mammographique, 1 cas d'écoulement mammelonnaire. L'examen anatomo pathologique retrouvait des CLIS, éventuellement associés à une HLA, un fibro adénome. Chez 2 patientes, un CCIS inférieur à 1mm a été mis en évidence. Parmi les 25 patientes, on retrouvait dans l'évolution 1 CCI homolatéral, 1 CCI controlatéral et 2 cancers secondaires.

Dans notre étude, la radiothérapie n'a été utilisée qu'en cas de cancer invasif ou de CCIS à l'examen anatomopathologique définitif. Aucune patiente ayant un CLIS isolé n'a été irradiée. Selon les recommandations professionnelles de l'institut national du cancer en octobre 2009 (2), la radiothérapie peut être discutée en cas de CLIS pléomorphe. Cette entité, plus agressive peut se comparer au CCIS et donc bénéficier de la même prise en charge (22). Les données de notre étude n'apportent pas d'élément informatif quant à cette question.

CONCLUSION

La NL est une pathologie rare. Les circonstances de découverte sont essentiellement les mammographies de dépistage. L'aspect radiologique des NL est aspécifique. En accord avec la littérature, nous avons retrouvé chez la majorité des patientes des micro calcifications.

La prise en charge des NL est controversée. La plupart des auteurs s'accordent pour une prise en charge chirurgicale du fait des risque de sous estimation. Dans notre étude, le risque de sous estimation était de l'ordre de 30% en cas de CLIS diagnostiqué par biopsie et de mammographie classée ACR5. Une biopsie chirurgicale semble nécessaire dans cette situation.

Avec un recul moyen de 6,2 ans, peu d'évènements dans le même quadrant sont survenus. La NL est un marqueur de risque de carcinome invasif homo ou controlatéral pour lequel un suivi reste conseillé. Les modalités idéales de surveillance sont encore à définir.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur pertinent permettant d'isoler un groupe de patientes pouvant être dispensée d'une biopsie chirurgicale. Cependant, pour des patientes présentant une image classée ACR4, sans autres facteurs de risque et dont l'exérèse radiologique de la lésion serait complète, l'intérêt d'une biopsie chirurgicale pourrait être discutée en RCP selon les co-morbidités associées.

Les résultats de cette thèse ont été présentés au congrès de la SFCO (société française de chirurgie oncologique) les 17 et 18 octobre 2014, ainsi qu'au congrès de la société française de sénologie du 5 au 7 novembre 2014, sous forme de poster.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Foote Jr FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ. A rare form of mammary cancer. Am J Pathol 1941, 17, 491-496
- (2) Recommandations professionnelles sur le CLIS de l'institut national du cancer. Octobre 2009
- (3) Classification proposée par l'OMS des lésions lobulaires [TAVASSOLI 2003]
- (4) M. Management of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast : a review. Eur J Surg Oncol. 2011 Apr ;37(4) :279-89
- (5) Chuba PJ. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5534-41
- (6) Recommandations professionnelles : cancer du sein in situ. Institut national du cancer. Octobre 2009
- (7) Bijker N. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten-year results of EORTC randomized phase III trial 10853. JCO. 2006 Jul 20;24(21):3381-7
- (8) Lee LA. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. 2006 Oct;192(4):416-9
- (9) Viani GA. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol. 2007 Aug 2;2:28
- (10) Frost AR. Pleomorphic lobular carcinoma in situ. Pathology Case Reviews, vol.1. 1996, pp27-31
- (11) Lakhani SR. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Cancer. 2006 Sep;42(14):2205-11

- (12) Foster MC. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology*. 2004 Jun;231(3):813-9
- (13) McLaughlin S. The 2013 society of surgical oncology Susan G. Komen for the Cure Symposium: MRI in breast cancer: where are we now? *Ann Surg Oncol*. 2014 Jan;21(1):28-36
- (14) Sung JS. Screening breast MR imaging in women with a history of lobular carcinoma in situ. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):414-20
- (15) Friedlander LC. Results of MR imaging screening for breast cancer in high-risk patients with lobular carcinoma in situ. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):421-7
- (16) Lakhani SR. WHO classification of tumours of the breast, Volume 4
- (17) Fisher ER. Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):238-44
- (18) Espie M. Breast lobular carcinoma in situ : diagnosis and evolution. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Dec ;33(12):964-9
- (19) La lettre du cancérologue 2007
- (20) Dmytrasz K. The significance of atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast biopsy. *Breast J*. 2003 Jan-Feb;9(1):10-2
- (21) Cutuli B. Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer*. 2005 Feb;41(3):380-5
- (22) Chivukula M. Pleomorphic lobular carcinoma in situ on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol*. 2008 Nov;32(11):1721-6

- (23) Page DL. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003 Jan 11;361(9352): 125-9
- (24) Venkitaraman R. Lobular neoplasia of the breast. *Breast J.* 2010 Sep-Oct ;16(5) :519-28
- (25) Simpson PT. 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
- (26) O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol.* 2010 May;23 Suppl 2:S14-25
- (27) Lerwill MF. The evolution of lobular neoplasia. *Adv Anat Pathol.* 2006 Jul;13(4):157-165
- (28) Middleton LP. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med.* 2014 Mar 18.
- (29) Buckley ES. A systematic review of surgical biopsy for LCIS found at core needle biopsy – do we have the answer ? *Eur J Surg Oncol.* 2014 Feb;40(2):168-75
- (30) Capobianco G. Management of breast lobular carcinoma in situ: radio-pathological correlation, clinical implications, and follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(2):157-62
- (31) Khoury T. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology.* 2014 Jun;64(7):981-93
- (32) Masannat YA. Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast.* 2013 Apr;22(2):194-6
- (33) Scoggins M. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, radiological, and pathological correlation. *Acad Radiol.* 2013 Apr;20(4):463-70

(34) Lewis JL. The significance of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4124-8

(35) Shah-Khan MG. Long term follow up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct;19(10):3131-8

AUTEUR : Nom : PHAM BECKER

Prénom : Alice

Date de Soutenance : 21/11/2014

Titre de la Thèse : *Néoplasie lobulaire, étude de cohorte monocentrique de 113 cas : aspect radiologique, traitement et évolution*

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : *DES d'oncologie médicale*

Mots-clés : Carcinomes lobulaires in situ, néoplasie lobulaire, mammographie

Résumé : Introduction : La néoplasie lobulaire (NL) est une pathologie rare. L'objectif de notre étude était d'évaluer les caractéristiques radiologiques, le traitement et l'évolution des NL.

Méthodes : Notre étude de cohorte rétrospective monocentrique a inclus 113 patientes de 2000 à 2010 au Centre Oscar Lambret. Le diagnostic de NL a été réalisé sur une macro biopsie, une micro biopsie ou une biopsie chirurgicale. Les critères d'exclusion étaient la présence d'un carcinome invasif, ou d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) sur la biopsie initiale. Les patientes ont été opérées (mastectomie partielle ou totale) ou ont bénéficié d'un suivi (mammographie annuelle). Parmi les patientes opérées, une sous estimation était définie par la présence d'un carcinome invasif ou d'un CCIS sur la pièce opératoire. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test du Chi 2 ou du test exact de Fisher.

Résultats : L'âge moyen était de 53 ans [8]. La durée médiane de suivi était de 75 mois [12-137]. On observait des micro-calcifications dans la majorité des mammographies (81/113). 68% (77/113) des patientes ont bénéficié d'une macro biopsie, 16% (18/113) d'une micro biopsie, 12% (14/113) d'une biopsie chirurgicale après repérage radiologique. Enfin, 4 patientes ont été prises en charge en dehors du centre, et sont considérées comme perdues de vue. Après biopsie, 73% (73/99) des patientes ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale, 3% (3/99) ont choisi une mastectomie totale et une simple surveillance dans 23% (23/99) des cas. Parmi les patientes opérées, on notait 14% (11/76) de cas sous estimés. Le taux de sous-estimation était plus élevé chez les patientes ACR 5 (8.9% pour les ACR3-4 vs 30.4% pour les ACR5, p=0.030). Le seul autre facteur prédictif de sous-estimation significatif était le déplacement du clip préopératoire après macrobiopsie. 14 patientes ont présenté un événement tardif au cours de leur suivi. Parmi ces patientes, 71% (10/14) avaient été opérées. Le délai médian entre un événement et la NL était de 58 mois [10-115]. On observait un événement homolatéral dans 43% (6/14) des cas, mais seulement 3 cas au niveau du même site.

Conclusion : Un traitement chirurgical paraît nécessaire du fait du risque de sous estimation. La NL est un facteur de risque de carcinome invasif homo ou controlatéral. Le suivi de ces patientes est conseillé.

Composition du Jury : Président : Pr Bonneterre

Assesseurs : Pr Hebbar, Pr Aubert, Dr Chauvet