



Thèse

2016

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Lésions du sein de découverte fortuite lors de mammoplasties de réduction: un échantillon histopathologique de 534 patientes

Tadler, Marlène

How to cite

TADLER, Marlène. Lésions du sein de découverte fortuite lors de mammoplasties de réduction: un échantillon histopathologique de 534 patientes. Doctoral Thesis, 2016. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:88748

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:88748>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:88748](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:88748)

Section de Médecine Clinique
Département de Chirurgie
Service de Chirurgie Plastique et
Reconstructive

Thèse préparée sous la direction du Professeur Brigitte Pittet-Cuénod et du Dr. Ali Modarressi

Lésions du sein de découverte fortuite lors de mammoplasties de réduction: un échantillon histopathologique de 534 patientes

Thèse
Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Marlene TADLER

de

Sankt-Georgen, Autriche

Thèse n° 10820

British Journal of Cancer
(Février 2014)

Table des matières

1. Remerciements

2. Texte introductif

2.1 Introduction

2.2 Epidémiologie du cancer du sein en Suisse et dans le monde

2.3 Dépistage du cancer du sein en Suisse

2.4 Lésions bénignes du sein

2.5 Hypertrophie mammaire

2.6 Mammoplastie de réduction

2.6.1 Anatomie du sein

2.6.2 Embryologie et physiologie du sein

2.6.3 Indications chirurgicales

2.6.4 Techniques chirurgicales

2.6.5 Examen histopathologique des spécimens de mammoplastie

3. Etude

3.1 Introduction et objectifs de l'étude

3.2 Matériels et méthodes

3.3 Résultats

3.4 Discussion

3.5 Conclusions

4. Publication originale

1. Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les personnes averties qui m'ont aidée à mener à bien ce travail; j'espère qu'elles verront dans ces quelques lignes d'avantage qu'une formalité.

Il s'agit de Madame le Professeur Brigitte Pittet-Cuénod pour m'avoir acceptée comme doctorante.

L'aide du Dr. Ali Modarressi m'a été très précieuse pour donner vie à ce travail.

Enfin, mes parents et Daniel, sans qui ce projet n'aurait pas pu se réaliser. Je leur serai éternellement reconnaissante.

2. Texte introductif

2.1 Introduction

La mammoplastie de réduction est une des opérations les plus fréquentes en chirurgie plastique et reconstructive. A côté de l'hypertrophie mammaire symptomatique, l'asymétrie mammaire congénitale ou acquise post-chirurgie comptent parmi les indications typiques pour une réduction mammaire. La glande mammaire est le siège de nombreuses pathologies malignes et bénignes. A ce sujet, le cancer du sein représente la première cause de mortalité féminine par cancer en Europe (1). En Suisse, une femme sur huit va développer un cancer du sein au cours de sa vie, et près de 5500 femmes sont diagnostiquées annuellement avec la maladie (2). Or 35 à 60% des patientes qui bénéficient d'une mammoplastie de réduction auront 40 ans ou plus, un âge à partir duquel l'incidence du cancer du sein augmente (3,4). La découverte fortuite de lésions malignes et bénignes du sein lors de l'examen histopathologique des spécimens de mammoplastie n'est donc guère surprenante. A ce jour, aucune étude en Suisse n'a évalué le taux des lésions découvertes fortuitement lors de réductions mammaires. Au vu du manque de données à ce sujet, nous avons entrepris le projet d'apporter une description précise des lésions bénignes et malignes rencontrées lors de mammoplasties de réduction. Un objectif supplémentaire du travail était de comparer l'incidence de cancer du sein chez les patientes ayant bénéficié d'une mammoplastie de réduction avec l'incidence estimée dans la population locale genevoise.

2.2 Epidémiologie du cancer de sein en Suisse et dans le monde

A l'échelle mondiale, le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme. L'incidence la plus élevée est observée en Europe occidentale, suivie par l'Australie/Nouvelle-Zélande, les pays scandinaves et d'Amérique du Nord. Les taux d'incidence les plus faibles sont notés en Asie et Afrique (5). En Suisse, le cancer du sein touche annuellement 5500 femmes (2). La tranche d'âge des femmes de 50 à 69 ans est particulièrement affectée. Comme dans le reste des pays d'Europe occidentale, le cancer du sein constitue la première cause de décès par cancer en Suisse et approximativement 1300 femmes en décèdent chaque année (2). Dans les pays développés, en raison du dépistage précoce et de l'accès aux soins, les taux de mortalité sont cependant plus faibles que dans les pays en voie de développement (5). Même en Suisse, des différences intercantionales entre les taux de mortalité

du cancer du sein ont été relevées (6). Ces différences peuvent être expliquées par des variations géographiques au niveau de l'intensité du dépistage du cancer du sein, de l'accès aux traitements et de l'application des soins (chirurgie conservatrice vs radicale, thérapie hormonale, radiothérapie adjuvante) (6). Il est en général admis que les taux de survie les plus élevés sont observés dans les centres oncologiques universitaires (7). De manière générale, l'amélioration du pronostic du cancer du sein est liée essentiellement au diagnostic précoce du cancer du sein, à son contrôle locorégional par le traitement chirurgical et adjuvant par radiothérapie, et finalement par l'adéquation de la thérapie systémique (8).

Les facteurs de risque reconnus pour le développement d'un cancer du sein comprennent l'âge, une anamnèse personnelle positive pour un cancer du sein, des facteurs hormonaux, l'anamnèse familiale, certaines lésions bénignes du sein telles que l'hyperplasie atypique lobulaire et canalaire et l'exposition à des radiations (9). Ainsi, l'incidence du cancer du sein double chaque 10 ans jusqu'à la ménopause, puis diminue par la suite. L'apparition précoce des premières règles, une ménopause tardive ou la nulliparité augmentent le risque de cancer du sein, probablement en raison de la période prolongée durant laquelle le sein possède une activité mitotique, qui est sous contrôle des taux d'oestrogènes et progestérones (9). En outre, 5-10% de tous les cancers du sein sont liés à une prédisposition héréditaire (9). La susceptibilité génétique à développer un cancer du sein est héritée de façon autosomale dominante avec une pénétrance limitée (9). Pour une femme, le risque de développer un cancer du sein est au moins 2 fois plus élevé si un membre de la famille de premier degré (mère, soeur ou fille) est atteint avant l'âge de 50 ans (9). Parmi les nombreux gènes concernés, les gènes BRCA (breast cancer, early onset)-1 et BRCA-2 représentent une proportion importante des familles à haut risque (10). Une mutation de BRCA 1 ou BRCA 2 est associée à un risque de 50 à 80% de développer un cancer du sein et/ou des ovaires (10). Certains rares syndromes associés à un risque augmenté pour le développement d'un cancer du sein sont le syndrome de Li-Fraumeni (mutations de p53) ou le syndrome de Cowden (mutations de PTEN) (10). En ce qui concerne les cancers du sein sporadiques, une anomalie génétique est souvent identifiée dans plusieurs gènes incluant par exemple p53, Bcl-2, c-Myc, c-Myb et HER-2/neu (11). Le bénéfice potentiel lié à l'identification de ces mutations dans les programmes de dépistage représente un sujet de recherche en pleine expansion (12).

2.3 Dépistage du cancer du sein en Suisse

Le dépistage du cancer a pour but d'identifier le cancer à un stade précoce chez l'individu asymptomatique. Plus le cancer sera détecté précocement, moins le traitement sera agressif. En outre, les chances de survie augmentent et la qualité de vie peut être préservée. La mammographie est actuellement reconnue comme l'examen de référence pour dépister le cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans (13). Par contre, en l'absence d'anamnèse familiale positive, la mammographie de dépistage ne présente pas de bénéfice au-delà de 70 ans et en-dessous de 40 ans. En Suisse romande, un programme officiel de dépistage du cancer du sein a été instauré en 1998 (14). Certains cantons suisses alémaniques (Bâle-ville, Berne, Grisons, Saint-Gall, Thurgovie) bénéficient également d'un programme de dépistage (14). Dans le cadre d'un programme de dépistage, toutes les femmes de 50 à 70 ans sont invitées à se soumettre tous les deux ans à une mammographie de dépistage. Dans le reste de la Suisse, la mammographie peut être recommandée par le médecin traitant chez la femme asymptomatique (mammographie opportuniste) ou en cas de symptômes (mammographie diagnostique). En cas de lésions peu claires sur la mammographie, un ultrason des seins peut être effectué. Cet examen est potentiellement utile chez les femmes dont la densité du tissu mammaire est élevée (15). Récemment, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a aussi montré son utilité en cas de doute sur l'image de mammographie ou chez les femmes jeunes qui présentent un risque plus élevé de développer un cancer du sein (16). En cas de lésions suspectes, une ponction à l'aiguille fine ou une biopsie au trocart pourra être effectuée afin de confirmer le diagnostic.

2.4 Lésions bénignes du sein

La multiplication des examens radiologiques liée au dépistage du cancer du sein a conduit à une hausse du diagnostic de lésions bénignes du sein (17). Actuellement, les lésions découvertes par mammographie, ultrasons et IRM sont catégorisées selon la classification Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) (18). Les catégories 1 et 2 correspondent à une imagerie normale et à une imagerie avec anomalie très probablement bénigne, respectivement. Le risque de cancer est 0%. Les patientes, chez qui une lésion BI-RADS 3 a été diagnostiquée, présentent un risque < 2% de lésion maligne. L'étude de Buch et al décrit la distribution des lésions histologiques chez 179 patients ayant subi une biopsie pour une lésion BI-RADS 3. Les lésions bénignes les plus fréquentes furent les fibroadénomes (26%), les lésions fibrokystiques (15%), la fibrose stromale (9%) et les papillomes intracanaux (6%) (19). Une mammographie

classée BI-RADS 4 et 5 correspond à une imagerie ayant une anomalie indéterminée ou suspecte, pour laquelle la poursuite des investigations par biopsie est nécessaire.

Même si la plupart des lésions bénignes ne nécessitent qu'un simple suivi, il a été démontré que certaines de ces lésions sont associées à un risque augmenté de développer un cancer du sein ultérieurement. Par exemple, un risque relatif de 4.2 pour le développement d'un cancer du sein a été rapporté pour l'atypie, 1.9 pour les changements prolifératifs sans atypie et 1.3 pour les lésions non prolifératives (20). Le Collège des Pathologues Américains a établi une liste de lésions bénignes associées ou non à un risque plus élevé de développer un cancer du sein (21)

Absence de risque
Adénose
Ectasie canalaire
Fibroadénome simple
Fibrose
Mastite
Hyperplasie épithéliale sans atypie
Kystes simples
Métaplasie apocrine simple
Métaplasie épidermoïde
Risque faible (1.5-2x)
Fibroadénome complexe
Hyperplasie modérée ou floride sans atypie
Fibro-adénose
Cystadénome papillaire simple sans atypie associée
Risque modéré (4-5x)
Hyperplasie épithéliale canalaire sans atypie
Hyperplasie épithéliale lobulaire sans atypie
Risque élevé (8-10x)
Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Carcinome lobulaire <i>in situ</i>

Tabl. 1 Lésions bénignes associées ou non à un risque plus élevé de développer un cancer du sein selon le Collège des Pathologues Américains (Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Arch Pathol Lab Med. 1998;122:1053-55)

2.5 Hypertrophie mammaire

L'hypertrophie mammaire est définie par un volume des seins trop important par rapport à la morphologie de la patiente (22). La cause en est une croissance excessive du tissu mammaire, possiblement sous l'influence de facteurs hormonaux (22). Cet excès de volume est en général associé à un affaissement des seins et parfois à un certain degré d'asymétrie. L'hypertrophie mammaire peut causer des douleurs de la nuque, des épaules et du dos (23). Ces symptômes impliquent souvent un retentissement fonctionnel sur la posture (24). Ils peuvent empêcher la pratique d'une activité sportive. Il existe aussi fréquemment des troubles psychologiques associés (25). La prise en charge des patientes avec une hypertrophie mammaire symptomatique comprend en premier lieu une approche conservatrice. Un traitement conservateur comprend le port de soutiens-gorge spécialement adaptés, des exercices de physiothérapie et une perte de poids (26). Toutefois, lorsque ces mesures échouent, une intervention chirurgicale, la mammoplastie de réduction, peut être proposée à la patiente. Le taux de satisfaction auprès des patientes après mammoplastie de réduction se situe parmi les plus élevés en chirurgie plastique et reconstructive (27). Ainsi, de nombreuses études ont montré que la mammoplastie de réduction peut améliorer ou éliminer les douleurs, permettre de reprendre une activité physique et améliorer la qualité de vie (23–25,27).

2.6 Mammoplastie de réduction

2.6.1 Anatomie du sein (28)

Les seins sont constitués par le parenchyme mammaire (lobes et canaux), du tissu adipeux et conjonctif. La glande mammaire est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles. Chaque alvéole est drainée par un canal intralobulaire ou alvéolaire. Chaque lobule est drainé par un canal interlobulaire (canal galactophore). Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon. Les seins sont situés en majeure partie sur le fascia du muscle grand pectoral. Les ligaments de Cooper, composés de tissu conjonctif, soutiennent le sein et l'attachent au fascia sous-cutané et au fascia du muscle grand pectoral. Latéralement et inférieurement les seins couvrent une partie du fascia des muscles grand dentelé, oblique externe et grand droit. La glande mammaire s'étend entre la 3ème et la 6ème côte. Le mamelon est situé au niveau de la 9ème

vertèbre dorsale. En position debout, par effet de gravité les seins s'affaissent légèrement. Avec l'âge, le sillon inframammaire peut descendre jusqu'à hauteur de la 7ème côte.

La vascularisation artérielle du sein provient de trois pédicules principaux (Fig.1):

- 1) l'artère thoracique interne, qui vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- 3) l'artère thoracique latérale, qui vascularise la partie latérale de la glande.
- 4) les artères intercostales vascularisent la partie superficielle et glandulaire.

L'artère thoracique interne provient de l'artère sous-clavière, qui naît à droite du tronc brachiocéphalique et à gauche de l'arc aortique. L'artère thoracique interne aborde la glande par ses rameaux mammaires médiaux, en provenance des rameaux perforants des 2ème, 3ème et 4ème espaces intercostaux. L'artère thoracique latérale provient de l'artère axillaire, qui est issue de l'artère sous-clavière. Elle aborde la glande mammaire par les rameaux mammaires latéraux à partir du creux axillaire. Les artères intercostales antérieures et postérieures proviennent de l'artère thoracique antérieure et de l'aorte, respectivement.

La vascularisation de la plaque aréolo-mamélonnaire est fournie par les 3ème et 4ème artères intercostales.

Ce réseau artériel donne naissance à de nombreux cercles d'anastomoses circulaires et concentriques.

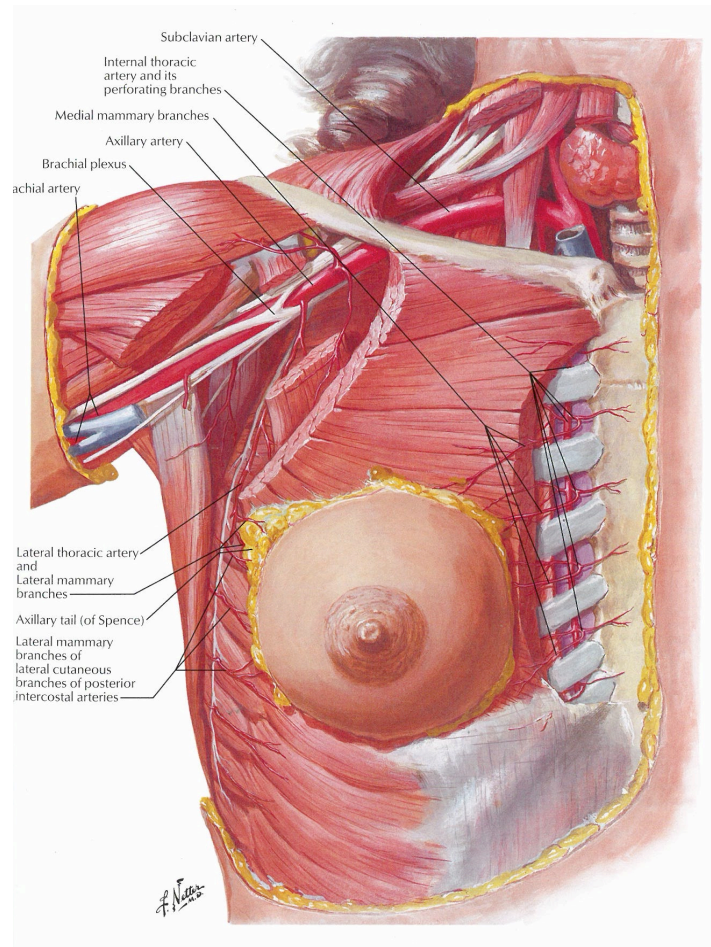


Fig.1 : Vascularisation du sein (Netter FH. Atlas of Human Anatomy, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014)

Le drainage veineux du sein s'effectue par:

- 1) les veines thoraciques internes au niveau médial
- 2) la veine axillaire au niveau latéral
- 3) les veines intercostales au niveau postérieur ou profond

Le réseau superficiel péri-aréolaire est nommé le réseau de Haller, qui draine radialement vers la périphérie dans les veines jugulaires externes, céphaliques et sous-cutanées de l'abdomen.

Le réseau profond chemine entre les lobes et assure un drainage vers les veines thoraciques internes, axillaires et intercostales.

Le drainage lymphatique du sein s'effectue par les ganglions axillaires qui s'étendent de long de la veine axillaire et atteignent les ganglions infraclaviculaires et supraclaviculaires (Fig.2).

- Ganglions lymphatiques parasternaux (thoraciques internes)
- Ganglions axillaires apicaux (sous-claviers)
- Ganglions lymphatiques interpectoraux
- Ganglions lymphatiques centraux
- Ganglions axillaires latéraux (huméraux)
- Ganglions axillaires postérieurs (sous-scapulaires)
- Ganglions axillaires antérieurs (pectoraux)

En outre, la partie superficielle du sein (réseau sous cutané et aréole) possède son propre drainage lymphatique. Celui-ci va se jeter principalement dans les ganglions axillaires.

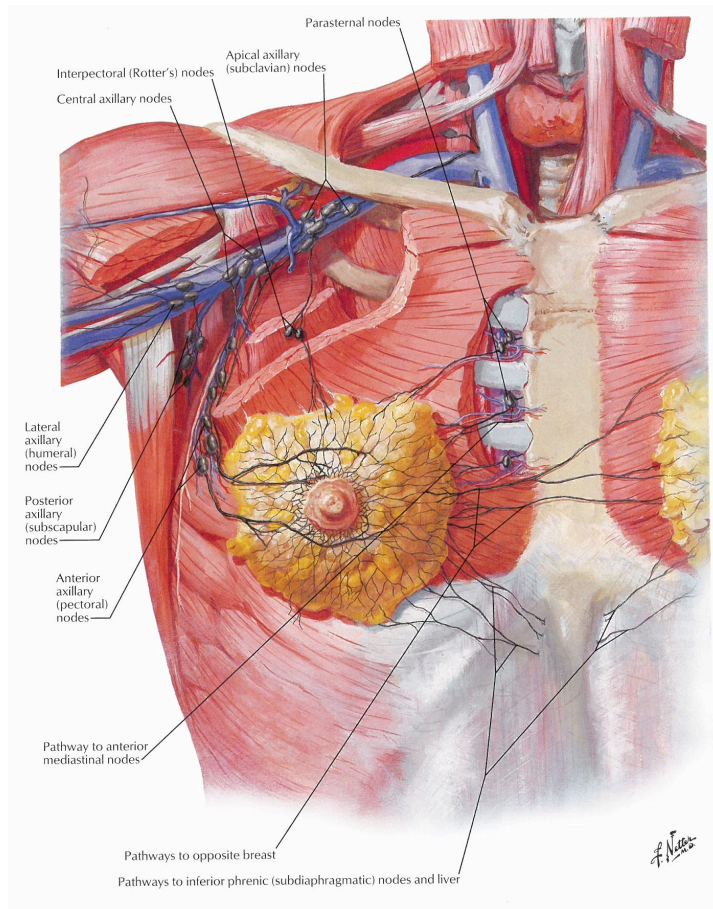


Fig.2 : Drainage lymphatique du sein (Netter FH. Atlas of Human Anatomy, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014)

Deux groupes de nerfs issus des plexus cervical et brachial et des nerfs intercostaux sont responsables de l'innervation du sein:

- 1) les nerfs superficiels, cutanés
- 2) les nerfs profonds, qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande mammaire.

L'innervation de la plaque aréolo-mamélonnaire est fournie par les nerfs intercostaux thoraciques 3 à 5.

2.6.2 Embryologie et physiologie du sein (29)

A la 4ème semaine de grossesse, lorsque l'embryon mesure seulement 8mm, des épaissements ectodermiques bilatéraux apparaissent, les crêtes mammaires. Ces crêtes mammaires s'étendent de l'aisselle jusqu'à l'aîne. Elles constituent la première évidence de développement de la glande mammaire. Ces crêtes vont finir par disparaître, sauf à hauteur du 4ème espace intercostal, où la glande mammaire se développera. Ce reste de crêtes mammaires constituera le bourgeon mammaire, puis les canaux lactifères. La glande mammaire reste au repos jusqu'à la puberté. Lors de la puberté chez les filles, sous l'action des oestrogènes la glande mammaire augmente en volume par augmentation du tissu glandulaire et du tissu graisseux périphérique. La formation des lobules est dépendante de la progestérone et ne peut pas avoir lieu en l'absence d'ovulation. Lors du cycle menstruel, la glande mammaire subit des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone. Les sécrétions hormonales stimulent la croissance et la multiplication des canaux. Lors de la périménopause, les lobules régressent, ce qui peut conduire à la formation de kystes. A la ménopause, les lobules s'atrophient, ne laissant que les canaux et le tissu adipeux et conjonctif. Ce phénomène ne signifie pas nécessairement que le volume du sein diminue, car la perte de tissu glandulaire peut être compensée par l'augmentation de la masse graisseuse.

2.6.3 Indications chirurgicales

L'indication à une mammoplastie de réduction est posée pour des raisons fonctionnelles dans la plupart des cas: douleurs au niveau de la nuque, des épaules et du dos, maux de tête, problèmes posturaux, irritations cutanées (27). La chirurgie peut également être proposée en cas de souffrance psychique liée à l'hypertrophie mammaire, qui peut engendrer un manque d'amour propre et/ou un harcèlement sexuel répété. La mammoplastie de réduction est également indiquée

pour des raisons esthétiques lors d'asymétrie de la taille des seins, soit congénitale, soit suite à une opération controlatérale pour cancer du sein (27).

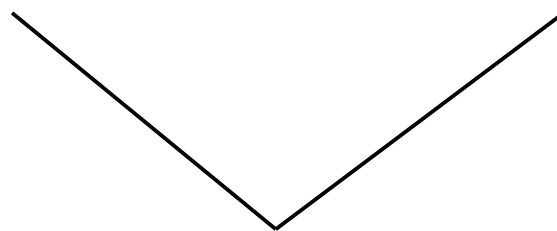
2.6.4. Techniques chirurgicales (30)

Le principe de la mammoplastie de réduction consiste à réduire le volume du sein et de diminuer l'enveloppe cutanée pour corriger le relâchement de la peau. Le maintien de la fonction du sein revêt une grande importance, à savoir la production de lait (lactation) ainsi que le rôle essentiel dans la sexualité.

Des sections de tissus sont excisées tout en préservant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). Le principe est de déplacer la PAM vers le haut pour la repositionner en situation physiologique et corriger la ptose. Le point délicat est d'effectuer ce déplacement tout en préservant un maximum de connections tissulaires pour garder la PAM vascularisée, si possible innervée pour préserver sa sensibilité, et en contact avec un maximum de glande mammaire, particulièrement chez les jeunes femmes qui sont encore susceptibles d'avoir à allaiter. La conservation de ces connections se font par la découpe et la préservation d'un pont tissulaire dermo-glandulaire reliant la PAM au reste du sein, appelé pédicule. De nombreuses techniques ont été décrites en fonction de la forme de l'excision et du redrapage cutané déterminant le type de cicatrice et la localisation de connection du pédicule porte-PAM :

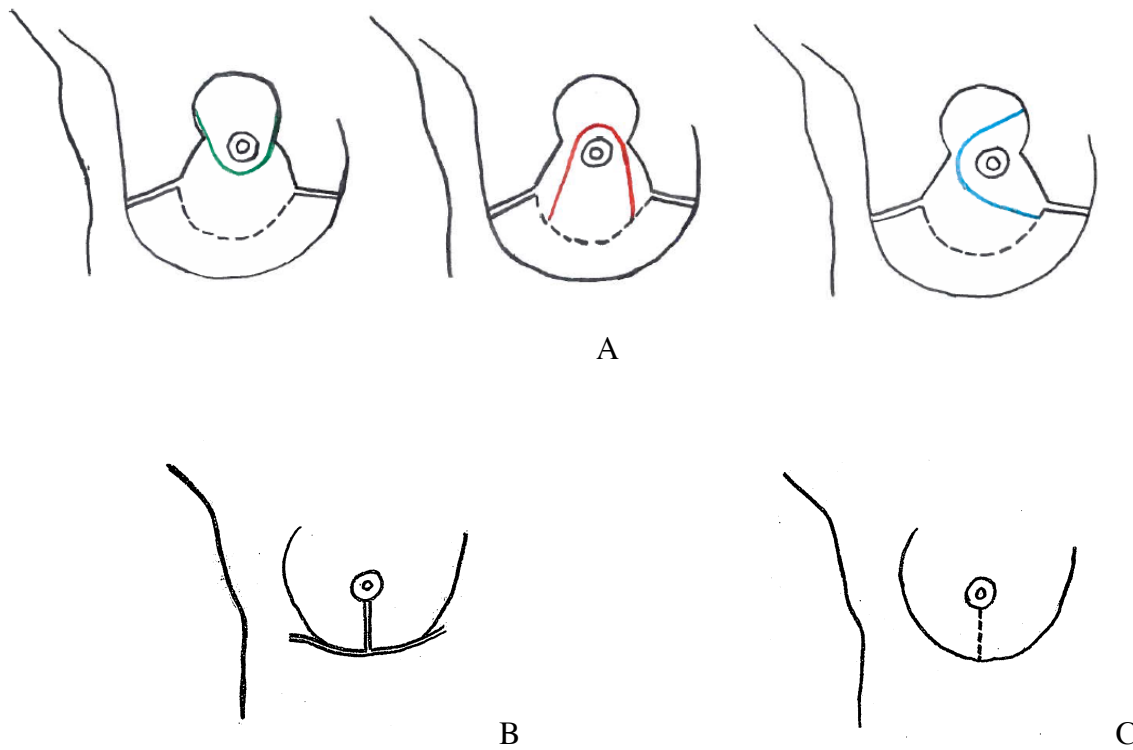
Cicatrice en T inversé

Cicatrice verticale



Pédicule

- supérieur
- inférieur
- médial



*Fig. 3 : Schéma pré- et postopératoire, pédicule **supérieur**, **inférieur** et **médial** (A), cicatrice en T inversé (B), cicatrice verticale (C)*

Il existe peu de données concernant la comparaison entre les différentes techniques.

Les patientes au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève bénéficient dans la majorité des cas de la technique à pédicule supérieur, raison pour laquelle cette technique est ici décrite plus en détail. La veille ou le jour même de l'intervention, le marquage est dessiné sur la patiente en position debout. L'axe du sein suit la ligne reliant un point sur la clavicule à 5 cm du sternum au mamelon. Sur cet axe et à hauteur du sillon inframammaire se trouve la future aréole.

L'opération s'effectue en anesthésie générale. La patiente est en position semi-assise. Les incisions sont effectuées selon le marquage. La région peri-aréolaire et du pédicule supérieure est désépidermée pour préserver les connections vasculaires et nerveuses du réseau dermique. Le tissu sous-cutané et la glande mammaire sont incisés en profondeur jusqu'au muscle grand pectoral le long du sillon inframammaire. Le pédicule supérieur est créé en décollant la glande mammaire du muscle grand pectoral.

Ce pédicule devra être affiné pour permettre la translation de la PAM. Des excisions dermoglandulaires inférieures sont pratiquées à la demande préservant un pilier interne et externe jusqu'à l'obtention du volume souhaité. Tous les spécimens de mammoplastie sont adressés pour

examen histopathologique. La PAM est insérée dans sa nouvelle position. Les piliers glandulaires sont suturés dans l'axe du sein et la fermeture cutanée est réalisée en 2 plans. Après la mise en place de drains aspiratifs, le pansement est effectué. Un soutien-gorge de contention est prescrit pour deux mois.

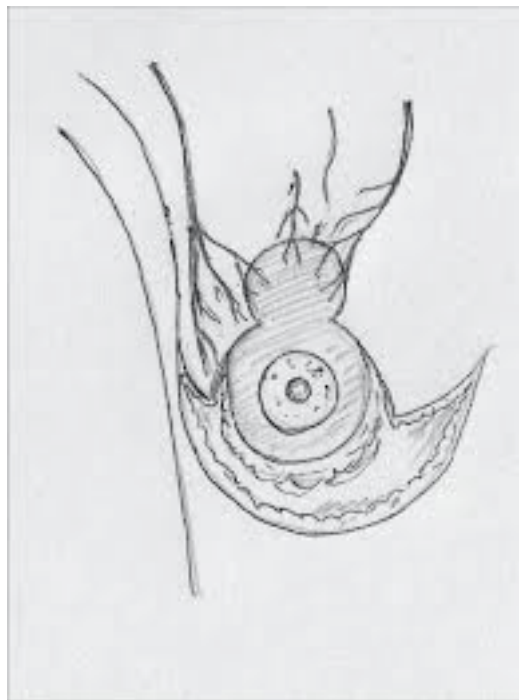


Fig. 4 : Technique à pédicule supérieur, cicatrice en T inversé

2.6.5 Examen histopathologique des spécimens de mammoplastie

Les études publiées sur la nature des lésions du sein découvertes lors de l'examen histopathologique des spécimens de mammoplastie ont jusqu'à maintenant mis la priorité sur le cancer du sein (31–35). Peu d'entre elles ont donné de l'importance aux lésions non cancéreuses et précancéreuses (20,36). Ces études illustrent un manque de consensus en ce qui concerne la nécessité d'adresser les spécimens de mammoplastie pour analyse histopathologique. En outre, le fait qu'il existe plusieurs classifications des lésions bénignes et précancéreuses contribue à une certaine confusion. Le manque de consensus est dû en partie à la faible incidence de cancers du sein découverts lors de l'examen des spécimens de mammoplastie. En effet, la prévalence du cancer du sein invasif et in situ de découverte fortuite se situe entre 0.1 et 0.9% et 0.1 et 2.9%, respectivement (3,31–36). Les propositions de prises en charge suite à la découverte fortuite d'un cancer du sein varient selon les auteurs, allant de l'observation à la mastectomie en passant par la

radiothérapie et/ou la thérapie hormonale avec le tamoxifène ou par la tumorectomie (3,32,35–38).

Peu d'attention a été portée sur l'étude des lésions bénignes de découverte fortuite lors de l'examen histopathologique des spécimens de mammoplastie. Cependant, des études antérieures ont rapporté des taux de prévalence s'échelonnant de 53 à 85% (20,21,39,40). Sachant que certaines lésions, comme discuté plus haut, sont associées à un risque plus élevé de développer un cancer du sein ultérieurement, il est indispensable d'acquérir une meilleure connaissance de ces lésions de découverte fortuite.

3. Etude

3.1 Introduction et objectifs de l'étude

La mammoplastie de réduction est une des opérations les plus fréquentes en chirurgie plastique et reconstructive. Le but de ce travail était de déterminer la prévalence de lésions pathologiques dans les spécimens de mammoplastie, puis d'identifier d'éventuels facteurs de risque pour un cancer du sein de découverte fortuite. Un objectif supplémentaire était de comparer l'incidence de cancer du sein chez les patientes ayant bénéficié d'une mammoplastie avec l'incidence estimée dans la population locale genevoise.

3.2 Matériels et méthodes

Les données cliniques et histopathologiques de 534 patientes consécutives furent obtenues. Toutes les patientes avaient bénéficié d'une évaluation préopératoire, soit examen clinique ainsi que mammographie à partir de 50 ans ou à partir de 35 ans en présence de facteurs de risque. Afin de comparer l'incidence de cancer du sein chez les patientes ayant bénéficié d'une mammoplastie avec l'incidence estimée dans la population locale genevoise, les ratios standardisés d'incidence (RSI) furent calculés à l'aide du Registre Genevois des Tumeurs.

3.3 Résultats

L'indication à une mammoplastie de réduction était l'hypertrophie mammaire chez 479 patientes (anamnèse négative pour un cancer du sein) et l'asymétrie mammaire suite à une chirurgie pour cancer controlatéral chez 55 patientes. Au total, des lésions histopathologiques bénignes furent décelées chez 76% des patientes et un carcinome in situ chez 0.9% des patientes. Aucun cancer invasif ne fut détecté. L'âge moyen et une anamnèse positive pour le cancer du

sein étaient des facteurs de risque pour la découverte d'un carcinome in situ. Le nombre de carcinomes in situ dans notre cohorte était plus élevé que le nombre de cas attendus dans la population genevoise (RSI=6.2, p=0.002). Cet excès de risque était accentué pour les patientes avec une anamnèse positive, par rapport aux femmes dans la population locale avec une anamnèse positive (RSI=13.1, p=0.002).

3.4 Discussion

Au cours des dix dernières années, la littérature scientifique en matière de lésions pathologiques de découverte fortuite lors de mammoplasties de réduction a mis l'accent sur les lésions cancéreuses. Peu d'information existe concernant les lésions bénignes découvertes lors de l'analyse histopathologique des spécimens de mammoplastie. En outre, la nécessité d'un bilan préopératoire et la prise en charge des patientes avec un cancer du sein de découverte fortuite restent des sujets controversés.

Dans cette étude d'une population suisse, nous avons découvert des lésions bénignes chez 76% des patientes qui ont bénéficié d'une mammoplastie de réduction. Malheureusement, à ce jour il n'existe pas de consensus clair en ce qui concerne la nomenclature histologique des lésions bénignes du sein. Dès lors, il n'est pas possible de proposer un algorithme pour la prise en charge des patientes qui ont été diagnostiquées avec des lésions bénignes. De nombreuses études ont cependant investigué la dimension du risque de cancer lié aux différentes lésions bénignes ainsi que l'influence d'une anamnèse familiale positive pour le cancer du sein (20,21,39,40). Une lésion qui est unanimement liée à un risque de développement ultérieur de cancer du sein est l'hyperplasie atypique (20,21,39,40). Pour le reste des lésions bénignes du sein, les résultats des différentes études divergent et il reste difficile de préciser dans quelle mesure ces différentes lésions bénignes augmentent le risque de développement ultérieur de cancer du sein (20,21,39,40).

En ce qui concerne les lésions malignes, notre analyse a décelé un carcinome in situ du sein chez 0.9% des patientes. En revanche, aucun cancer invasif n'a été détecté. Cependant, dans la littérature la prévalence de cancers du sein invasifs de découverte fortuite peut s'élever jusqu'à 0.9% (4). La différence avec nos résultats reflète l'importance d'un bilan préopératoire. En effet, toutes nos patientes ont bénéficié d'une évaluation préopératoire par un gynécologue ou un chirurgien plasticien, comprenant une anamnèse, un examen clinique ainsi qu'une mammographie dès 50 ans et un ultrason dès 35 ans en présence de facteurs de risque. L'absence de cancer du

sein invasif de découverte fortuite dans notre cohorte laisse supposer qu'un bilan préopératoire peut contribuer à diminuer le taux de cancer du sein invasif découvert fortuitement chez les patientes bénéficiant d'une mammoplastie de réduction. En outre, nous avons identifié l'âge moyen de 55 ans et l'anamnèse positive comme facteurs de risque pour un carcinome in situ.

Le nombre de carcinomes in situ dans notre cohorte était plus élevé que le nombre de cas attendus dans la population genevoise. Cette population représente un sujet d'étude intéressant car l'incidence du cancer du sein y est le 2^e taux le plus élevé en Europe (2). Cet excès de risque était accentué pour les patientes avec une anamnèse positive, par rapport aux femmes dans la population locale avec une anamnèse positive. Il est donc essentiel d'identifier ce groupe particulier de patientes à risque plus élevé.

Les cinq patientes dans notre étude ayant été diagnostiquées avec un carcinome in situ ont bénéficié de différentes prises en charge post-opératoires. Une patiente avec de multiples lésions a été soumise à une radiothérapie complémentaire et quatre patientes ont été suivies régulièrement, avec des examens cliniques et radiologiques. Dû à la rareté de ces lésions, il n'existe pas d'algorithme pour la prise en charge des patientes avec un cancer du sein de découverte fortuite. Actuellement, il semble évident que chaque cas devrait être discuté au sein d'une équipe interdisciplinaire comprenant sénologues, chirurgiens plasticiens, oncologues et radiooncologues. La difficulté de la prise en charge des patientes repose aussi sur le fait que lors de la mammoplastie de réduction, la résection glandulaire ne s'effectue pas en bloc, mais en multiples fragments de tailles diverses. Ceci rend une localisation ultérieure de la tumeur difficile, voire impossible. En cas de lésion suspecte découverte lors de l'intervention, le chirurgien plasticien adressera les différents morceaux du spécimen aux pathologues, après avoir pris soin d'orienter les pièces. Idéalement, la loge de résection devra être marquée par des clips métalliques et une réexcision pourra être pratiquée, si nécessaire. Le marquage par clips pourra aussi être utile si une radiothérapie complémentaire est indiquée.

3.5 Conclusion

Plus de trois-quarts des spécimens de mammoplastie contiennent des lésions histopathologiques. Âge et anamnèse positive pour un cancer du sein sont des facteurs de risque pour un cancer du sein de découverte fortuite. Un examen préopératoire comprenant anamnèse,

examen clinique et radiologique, en particulier chez les patientes âgées et/ou avec une anamnèse positive pour un cancer du sein, peut s'avérer décisif afin de diminuer d'incidence de cancers du sein de découverte fortuite.

Nos résultats peuvent guider les cliniciens qui sont confrontés aux patientes candidates à une mammoplastie de réduction. Nos données pourront également être utilisées pour informer et conseiller les patientes en cas de découverte fortuite d'une lésion bénigne ou cancéreuse.

Références

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
2. Bouchardy C, Lutz JM, Kuhni C. Cancer in Switzerland. Situation and development from 1983 to 2007. Publisher: Federal Statistical Office (FSO), National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Swiss Childhoods Cancer Registry (SKKR); 2011.
3. Ishag MT, Baschinsky DY, Beliaeva IV, Niemann TH, Marsh WL Jr. Pathologic findings in reduction mammoplasty specimens. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:377-80.
4. Ambaye AB, MacLennan SE, Goodwin AJ, Suppan T, Naud S, Weaver DL. Carcinoma and atypical hyperplasia in reduction mammoplasty: increased sampling leads to increased detection. A prospective study. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:1386-92.
5. Bray F, McCarron P. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. 2004;6:229-39.
6. Fisch T, Pury P, Probst N, Bordoni A, Bouchardy C, Frick H, Jundt G, De Weck D, Perret E, Lutz JM. Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol*. 2005;16:1882-8.
7. Vrijens F, Stordeur S, Beirens K, Devriese S, Van Eycken E, Vlajen J. Effect of hospital volume on processes of care and 5-year survival after breast cancer: a population-based study on 25000 women. *Breast*. 2012;21:261-6.
8. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis

- of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127-35.
9. McPherson K, Steel CM DJ. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;9;321:624-8.
 10. Njiaju UO, Olopade OI. Genetic determinants of breast cancer risk: a review of current literature and issues pertaining to clinical application. *Breast J*. 2012;18:436-42.
 11. Byler S, Goldgar S, Heerboth S, Leary M, Housman G, Moulton K, Sarkar S. Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy. *Anticancer Res*. 2014;34:1071-7.
 12. Pashayan N, Duffy SW, Chowdhury S, Dent T, Burton H, Neal DE, Easton DF, Eeles R, Pharoah P. Polygenic susceptibility to prostate and breast cancer: implications for personalised screening. *Br J Cancer*. 2011;104:1656-63.
 13. Huwiler K. Screening mammography: answer to essential questions. The Swiss Cancer League 2010. <http://www.liguecancer.ch>. Accessed March 1, 2013.
 14. Ligue Suisse contre le cancer. Dépistage par mammographie. <http://www.liguecancer.ch>. Accessed September 21, 2014.
 15. Weigert J, Steenbergen S. The connecticut experiment: the role of ultrasound in the screening of women with dense breasts. *Breast J*. 2012;18:517-22.
 16. Knuttel FM, Menezes GL, van den Bosch MA, Gilhuijs KG, Peters NH. Current clinical indications for magnetic resonance imaging of the breast. *J Surg Oncol*. 2014;110:26-31.
 17. Barr RG, Zhang Z, Cormack JB, Mendelson EB, Berg WA. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACIN 6666 trial. *Radiology*. 2013;269:701-12.
 18. American college of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS). 4th Ed. Va; American College of Radiology, ed., 2003.

19. Buch KA, Qureshi MM, Carpentier B, et al. Surveillance of probably benign (BI-RADS 3) lesions in mammography: What is the right follow-up protocol? *Breast J.* 2015;21(2):168-74
20. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, et al. Bening breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:229-37.
21. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:1053-55
22. Dancey A, Khan M, Dawson J, Peart F. Gigantomastia--a classification and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:493-502.
23. Gonzalez F, Walton RL, Shafer B, Matory WE Jr, Borah GL. Reduction mammoplasty improves symptoms of macromastia. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91:1270-6.
24. Mazzocchi M, Dessy LA, Di Ronza S, Iodice P, Saggini R, Scuderi N. A study of postural changes after breast reduction. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36:1311-9.
25. Xue AS, Wolfswinkel EM, Weathers WM, Chike-Obi C, Heller L. Breast reduction in adolescents: indication, timing, and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:228-33.
26. Collins ED, Kerrigan CL, Kim M, Lowery JC, Striplin DT, Cunningham B, Wilkins EG. The effectiveness of surgical and nonsurgical interventions in relieving the symptoms of macromastia. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:1556-66.
27. Schnur PL, Schnur DP, Petty PM, Hanson TJ, Weaver AL. Reduction mammoplasty: an outcome study. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:875-83.
28. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014.
29. Sadler TW. *Langman's Embryology*, 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

30. Thorne CH, Gurtner GC, Chung K, et al. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
31. Tang CL, Brown MH, Levine R, Sloan M, Chong N, Holowaty E. Breast cancer found at the time of breast reduction. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103:1682-86.
32. Colwell AS, Kukreja J, Breuing KH, Lester S, Orgill DP. Occult breast carcinoma in reduction mammoplasty specimens: 14-year experience. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113:1984-88.
33. Kakagia D, Fragia K, Grekou A, Tsoutsos D. Reduction mammoplasty specimens and occult breast carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:19-21.
34. Slezak S, Bluebond-Langner R. Occult carcinoma in 866 reduction mammoplasties: preserving the choice of lumpectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:525-30.
35. Goyal A, Coulson SG, Wu JM, Suvarna SK, Reed MWR, Caddy CM. Occult breast carcinoma in breast reduction specimens in European women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:749-53.
36. Clark CJ, Whang S, Paige KT. Incidence of precancerous lesions in breast reduction tissue: a pathologic review of 562 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:1033-39.
37. Cook IS, Fuller CE. Does histopathological examination of breast reduction specimens affect patient management and clinical follow up? *J Clin Pathol*. 2004;57:286-89.
38. Cutuli B, de Lafontan B, Quetin P, Mery E. Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer*. 2005;41(3):380-85.
39. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR, Jarvis C, et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:421-30.

40. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:616-20.

Keywords: reduction mammoplasty; benign breast lesions; incidental breast cancer; standardised incidence ratio

Breast lesions in reduction mammoplasty specimens: a histopathological pattern in 534 patients

M Tadler¹, G Vlastos², M-F Pelte³, J-C Tille³, C Bouchardy⁴, M Usel⁴, B Pittet-Cuénod¹ and A Modarressi^{*1}

¹Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva CH-1211, Switzerland; ²Senology Unit, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva CH-1211, Switzerland; ³Division of Clinical Pathology, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva CH-1206, Switzerland and ⁴Geneva Cancer Registry, Institute for Social and Preventive Medicine, University of Geneva, Geneva CH-1205, Switzerland

Background: The prevalence of breast lesions (benign, precancerous and cancer lesions) in reduction mammoplasty (RM) specimens has rarely been reported in Europe and never in the Swiss population.

Methods: Personal and histopathological data from 534 female patients who underwent RM were reviewed.

Results: Benign and/or malignant lesions were detected in 76.2% of all patients. Benign breast lesions associated with an increased risk of developing breast cancer represented 2.8% of all lesions. Breast cancer *in situ* was identified in 5 (0.9%) patients. Patient age and previous history of breast cancer were risk factors for incidental breast cancer.

Conclusion: The rate of incidental carcinoma *in situ* was higher for patients with breast cancer history. Probably due to preoperative breast cancer investigation, no occult invasive breast cancer was found in reduction mammary specimens. Therefore before RM, breast cancer evaluation should be considered for all patients, especially for those with breast cancer risk factors (e.g., patient age, personal history of breast cancer).

Reduction mammoplasty (RM) is one of the most common plastic surgery procedures. An estimated 35%–60% of all patients undergoing RM are ≥ 40 years (Ishag *et al*, 2003), when the incidence rate of breast cancer begins to rise. The occurrence of incidental breast cancer in RM specimens is therefore not surprising, and several studies have shown its prevalence to range from 0.06% to 3.8% (Tang *et al*, 1999; Ishag *et al*, 2003; Cook and Fuller 2004; Ambaye *et al*, 2009; Clark *et al*, 2009). Moreover, several benign breast lesions are associated with an increased risk of subsequent breast cancer (Fitzgibbons *et al*, 1998; Shaaban *et al*, 2002; Wang *et al*, 2004; Hartmann *et al*, 2005). The prevalence of incidental breast lesions in RM specimens in the Swiss population has not been reported. This population is of particular interest, because their incidence of breast cancer is one of the highest in Europe (Bouchardy *et al*, 2006).

In this study, we aimed to determine the prevalence of both benign and malignant breast lesions in a series of 534 consecutive patients who underwent RM at a single Swiss academic center after negative breast cancer evaluation. We attempted to identify risk factors for incidental breast cancer, such as specimen weight, patient age and previous history of breast cancer. In addition, we compared the prevalence of breast cancer among our RM patients with the prevalence expected in a comparable local population, using local Cancer Registry data.

PATIENTS AND METHODS

Patients. Medical charts of 534 consecutive female patients who underwent RM between February 1990 and November 2010 at our

*Correspondence: Dr A Modarressi; E-mail: ali.modarressi@hcuge.ch

Received 23 June 2013; revised 13 October 2013; accepted 16 October 2013

© 2013 Cancer Research UK. All rights reserved 0007–0920/13

Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department were retrospectively reviewed from a prospectively maintained database. All women were clinically assessed by a breast specialist before RM. Patients aged ≥50 years were further evaluated by mammogram according to the Swiss and European guidelines for breast cancer screening (Wald *et al*, 1993; Huwiler 2010). Younger patients with positive personal or family history of breast cancer or with abnormal breast examination were evaluated by mammogram, breast ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI) at the discretion of the treating physician. Patients with negative breast examination and no suspicious findings in radiological studies were eligible for RM. All operations were performed by staff plastic surgeons using the standard superior pedicle technique. The study protocol was reviewed and approved by the local Clinical Ethics.

Pathological examination. After an overnight formalin fixation, a gross examination was performed on 1 cm-thick sections. When no lump was palpable or macroscopically evident, a tissue sampling was randomly done. Between two and four samples per breast were taken from each resected breast specimen. After paraffin embedding, 4–5 μ-thick sections were cut and stained with hematoxylin and eosin. When breast cancer was microscopically detected, additional samples were taken and surgical margins were assessed.

Variables of interest. Personal history of breast cancer, age at RM, weight and histopathological findings of RM specimens were available. The classification used to categorise histopathological findings was adapted from Guray and Sahin (2006). For those patients with incidental breast cancer, clinical management and follow-up history are described.

Statistics. We established the prevalence of breast lesions in the cohort and performed stratification by breast cancer history (yes vs no) and patient age (≤50 vs >50 years) and specimen weight (≤500 vs >500 g). Differences in clinical and pathological variables between the different groups of patients were assessed with the χ²-test for categorical variables and Student’s *t*-test for continuous variables, using commercially available software. A two-sided *P* value <0.05 was considered significant.

To compare the incidence of breast cancer between our cohort and the expected rate in the general local female population, we calculated standardised incidence ratios (SIRs). The expected number of *in situ* and invasive breast cancers was calculated

by multiplying the calculated person-years at risk (stratified by 5-year intervals of age and calendar years) by the specific *in situ* and invasive breast cancer incidence rates of the local female population stratified by 5-year intervals of age and calendar period. We then calculated SIR as the ratio of the observed events in the cohort to the expected number of events in the general population. We calculated SIRs according to the presence or not of the previous history of breast cancer. Calculations of SIRs were done with PYRS software (Coleman *et al*, 1989). All *P*-values are two-sided and calculated by Fisher’s exact test.

RESULTS

Among the 534 patients, 479 (89.7%) were operated on for symptomatic mammary hypertrophy without previous personal breast cancer history and 55 (10.3%) for breast asymmetry after contralateral breast cancer surgery.

Overall, benign and/or malignant histopathological findings were observed in 76.2% of 534 patients (Table 1) and the prevalence was similar between patients without and with previous history of breast cancer (*P*=0.52). Fibrocystic changes were the most common lesions (73%) (details in Supplementary Material online). Microcalcifications were found in 19 (3.6%) patients, all without concomitant breast cancer, and were significantly associated with previous history of breast cancer and patients >50 years.

Benign breast neoplasms were detected in 21 (3.9%) patients, all of whom had no previous history of breast cancer: majority was fibroadenomas (3%) and some few cases lipomas, adenomas, nipple adenomas and hamartomas.

Benign breast lesions associated with an increased risk of developing subsequent breast cancer according to the Cancer Committee of the College of American Pathologists (Fitzgibbons *et al*, 1998) (e.g., sclerosing adenosis, moderate and atypical epithelial hyperplasia, intraductal papilloma and papillomatosis) represented 2.8% of all lesions. (online Supplementary Data).

Incidental breast cancer was identified in 5 (0.9%) patients, including 2 cases of ductal and 3 cases of lobular carcinoma *in situ*. No invasive cancer was found. Median age of women with incidental cancer found at the time of RM was higher than those without cancer lesions (50 vs 38 years, *P*<0.001). The *in situ*

Table 1. Distribution of benign and malignant lesions in reduction mammoplasty specimens

	All patients n = 534	Median age at reduction mammoplasty (IQR)	Patients with mammary hypertrophy (no breast cancer history) n = 479	Patients with breast asymmetry (positive breast cancer history) n = 55	Patients ≤50 years n = 418	Patients >50 years n = 116	Patients with specimen weight ≤500 g N = 315	Patients with specimen weight >500 g N = 219
Histopathological lesions, n (%)	407 (76.2)	38 (28–48)	367 (76.6)	40 (72.7)	324 (77.5)	83 (71.6)	243 (77.1)	164 (74.9)
Carcinoma <i>in situ</i> , n (%)	5 (0.9)	50 (47–59)	2 (0.4)	3 (5.5) ^a	3 (0.7)	2 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.9)
Invasive breast cancer, n (%)	0	—	0	0	0	0	0	0
Benign lesions, n (%)	406 (76.0)	38 (28–48)	367 (76.6)	39 (70.9)	323 (77.3)	83 (71.6)	242 (76.8)	164 (74.9)
Inflammatory related lesions, n (%)	16 (3.0)	37 (31–47)	12 (2.5)	4 (7.3)	13 (3.1)	3 (2.6)	9 (2.9)	7 (3.2)
Fibrocystic changes, n (%)	390 (73.0)	38 (28–48)	355 (74.1)	35 (63.6)	311 (74.4)	79 (68.1)	233 (74.0)	157 (71.7)
Proliferative stromal lesions, n (%)	0	—	0	0	0	0	0	0
Benign neoplasms, n (%)	21 (3.9)	32 (28–45)	21 (4.4)	0	18 (4.3)	3 (2.6)	10 (3.2)	11 (5.0)
Microcalcifications, n (%)	19 (3.6)	49 (45–56)	13 (2.7)	6 (10.9) ^a	10 (2.4)	9 (7.8) ^a	11 (3.5)	8 (3.7)

Abbreviation: IQR = interquartile range. Percentages do not sum because 71 out of 534 patients had >1 lesion.
^a*P*<0.01 between two consecutive criteria.

cancer prevalence was significantly higher in patients with previous contralateral breast cancer in comparison to women without previous history of breast cancer (5.5% vs 0.4%, $P=0.009$).

A single patient had multifocal ductal *in situ* carcinoma and underwent immediate radiotherapy after RM. She had local recurrence of a ductal carcinoma *in situ* 6 months after radiotherapy and underwent radical mastectomy with axillary lymph node dissection. The other four patients were closely followed up (Table 2). The survival rate was 100% for the five patients after a median follow-up of 89 (range 56–136) months.

The number of *in situ* breast cancer among our cohort of women undergoing RM was higher than the number of cases expected among the general local population (observed *in situ* cancer=5, expected *in situ* cancer=0.81, SIR=6.2; 95% confidence interval (CI)=2.0–14.4, $P=0.002$). This risk excess was accentuated for patients who had previous history of breast cancer, compared with the local population with previous history of breast cancer (observed *in situ* cancer=3, expected *in situ* cancer=0.23, SIR=13.1; 95% CI=2.7–38.1, $P=0.002$). There was no significant difference for patients without previous history of breast cancer (observed *in situ* cancer=2, expected *in situ* cancer=0.58, SIR=3.4; 95% CI=0.4–12.5, $P=0.23$). In addition, although the expected number of invasive breast cancer was 7.93, no invasive breast cancer was detected.

DISCUSSION

In a cohort of 534 consecutive patients who underwent RM after negative breast cancer evaluation, we found that 76.2% of patients presented a benign histopathological breast lesions. Some benign lesions are known to be associated with increased risk to develop breast cancer in the future. Hartmann *et al* (2005) found a relative risk for breast cancer of 4.2 associated with atypia lesions, 1.9 for proliferative changes without atypia and 1.3 for non-proliferative lesions. Moreover, Wang *et al* (2004) demonstrated that the risk of breast cancer was significantly increased even for low-risk benign breast lesions, independently from other risk factors for breast cancer. Even microcalcifications alone on biopsy specimens have a slightly higher relative risk (1.41) of subsequent breast cancer (Shaaban *et al*, 2002). Assessing only the benign lesions associated with a high risk of breast cancer according to the American College of Pathologists, we demonstrated that 2.8% of our patients had this type of lesions in their RM specimen. Two studies from the United States reported even higher prevalence rates (5.5% (Blansfield *et al*, 2004) and 10.7% (Ishag *et al*, 2003)). Therefore, we believe that reporting these findings should not be overlooked. A tailored

follow-up strategy should then be offered to patients diagnosed with at-risk lesions and involve an interdisciplinary team approach.

In our study, the prevalence of *in situ* breast cancer discovered incidentally in RM specimens was 0.9%, and significantly higher for patients with previous history of contralateral breast cancer than for patients without previous breast cancer history (5.5% vs 0.4%, $P=0.009$). This prevalence for patients with previous contralateral breast cancer is in the range of previous studies (Slezak and Bluebond-Langner, 2011: 1.3%; Clark *et al*, 2009: 6%; Freedman *et al*, 2012: 7.1%); but 13 times more compared with the expected number in a comparable female local population with previous history of breast cancer. Our data confirm that for patients with previous history of breast cancer who undergo RM, a higher risk of incidental breast cancer exists, especially in older patients. Therefore, more advanced imaging such as MRI during preoperative evaluation and/or more intense pathological workup may be justified in selected patients.

Concerning invasive breast cancer, although 7.93 cases of invasive breast cancer were expected in a comparable local general population, we did not identify any case. This is concordant with other studies that reported low frequency rates of invasive breast cancer ranging from 0% to 0.9% in RM specimens (Cook and Fuller, 2004; Ambaye *et al*, 2009; Clark *et al*, 2009; Slezak and Bluebond-Langner, 2011). As invasive cancer is more likely to be detected during clinical examination and on imaging studies than *in situ* lesions, the absence of invasive lesions might reflect an effective preoperative patient assessment.

On diagnosis of breast cancer in RM specimens, a varying range of management has been reported, including observation only, tamoxifen alone (Cook and Fuller, 2004), completion mastectomy, radiation therapy (Clark *et al*, 2009) or a combination of radiation therapy and tamoxifen (Ishag *et al*, 2003).

In conclusion, for every four patients who underwent a RM, three of them presented a present breast lesions, mostly benign but some with cancer lesions and others with lesions associated with increased risk of subsequent breast cancer. Therefore for patients undergoing RM, breast cancer assessment, including information on previous history of breast cancer, clinical examination, and, if indicated, radiological studies, remain of utmost importance. Particularly for patients with past history of breast cancer and older women who present a higher risk of incidental breast cancer, more advanced imaging such as preoperative MRI and more intense pathological workup may be justified. These measures may decrease the rate of incidental invasive breast cancer. Whether these would impact patient management and be cost-effective remains to be elucidated. Therefore, further efforts in the form of standardised guidelines

Table 2. Patients with incidental carcinoma *in situ* of the breast in reduction mammoplasty (RM) specimens

Patient	Age at RM (years)	BC history	Histology	Surgical margins	Management of incidental BC	Imaging studies during follow-up	Local recurrence of BC	Treatment of local recurrence	Outcome (follow-up, months)
1	56	Positive	DCIS	Negative	XRT	MRI at 6 months after XRT	Yes	Mastectomy and ALND 6 months after XRT	Alive (136)
2	50	Positive	DCIS	Negative	Observation	Mammogram/12 months	No	—	Alive (117)
3	46	Negative	LCIS	Negative	Observation	Mammogram ± MRI/12 months	No	—	Alive (73)
4	62	Positive	LCIS	Negative	Observation	MRI/6 months	No	—	Alive (64)
5	47	Negative	LCIS	Negative	Observation	Mammogram ± MRI/12 months	No	—	Alive (56)

Abbreviations: ALND= axillary lymph node dissection; BC= breast cancer; DCIS= ductal carcinoma *in situ*; LCIS= lobular carcinoma *in situ*; MRI= magnetic resonance imaging; XRT= radiation therapy. All patients had a 6-monthly clinical check-up by a gynaecologist and were instructed to perform self-examination.

should be made to optimise collaboration between plastic surgeons, oncologists, pathologists and radiologists.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Ambaye AB, Mac Lennan SE, Goodwin AJ, Suppan T, Naud S, Weaver DL (2009) Carcinoma and atypical hyperplasia in reduction mammoplasty: increased sampling leads to increased detection. A prospective study. *Plast Reconstr Surg* **124**: 1386–1392.
- Blansfield JA, Kukora JS, Goldhahn Jr RT, Buinewicz BR (2004) Suspicious findings in reduction mammoplasty specimens: review of 182 consecutive patients. *Ann Plast Surg* **52**: 126–130.
- Bouchardy C, Morabia A, Verkooyen HM, Fioretta G, Wespi Y, Schäfer P (2006) Remarkable change in age-specific breast cancer incidence in the Swiss Canton of Geneva an its possible relation with the use of hormone replacement therapy. *BMC Cancer* **6**: 78–85.
- Clark CJ, Whang S, Paige KT (2009) Incidence of precancerous lesions in breast reduction tissue: a pathologic review of 562 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* **124**: 1033–1039.
- Coleman MP, Hermon C, Douglas A (1989) *Person-Years (PYRS). A Fortran Program for Cohort Study Analysis. International Agency for Research on Cancer (IARC) Internal Report No. 89/006*. IARC: Lyon, France.
- Cook IS, Fuller CE (2004) Does histopathological examination of breast reduction specimens affect patient management and clinical follow up? *J Clin Pathol* **57**: 286–289.
- Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP (1998) Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* **122**: 1053–1055.
- Freedman BC, Rosenbaum Smith SM, Estabrook A, Balderacchi J, Tartter PI (2012) Incidence of occult carcinoma and high-risk lesions in mammoplasty specimens. *Int J Breast Cancer* **2012**: 145630.
- Guray M, Sahin AA (2006) Benign breast diseases: classification, diagnosis and management. *Oncologist* **11**: 435–449.
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degenim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton 3rd LJ, Visscher DW (2005) Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* **353**: 229–237.
- Huwiler K (2010) Screening mammography: answer to essential questions. *The Swiss Cancer League*. Available at <http://www.liguecancer.ch> (accessed 1 June 2013).
- Ishag MT, Baschinsky DY, Beliaeva IV, Niemann TH, Marsh Jr WL (2003) Pathologic findings in reduction mammoplasty specimens. *Am J Clin Pathol* **120**: 377–380.
- Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR, Jarvis C, Williams EM, Foster CS (2002) Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* **26**: 421–430.
- Slezak S, Bluebond-Langner R (2011) Occult carcinoma in 866 reduction mammoplasties: preserving the choice of lumpectomy. *Plast Reconstr Surg* **127**: 525–530.
- Tang CL, Brown MH, Levine R, Sloan M, Chong N, Holowaty E (1999) Breast cancer found at the time of breast reduction. *Plast Reconstr Surg* **103**: 1682–1686.
- Wald NJ, Chamberlain J, Hackshaw A. on behalf of the Evaluation Committee (1993) Report of the European Society of Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee. *Breast* **2**: 209–216.
- Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N (2004) Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 616–620.

Supplementary Information accompanies this paper on British Journal of Cancer website (<http://www.nature.com/bjc>)