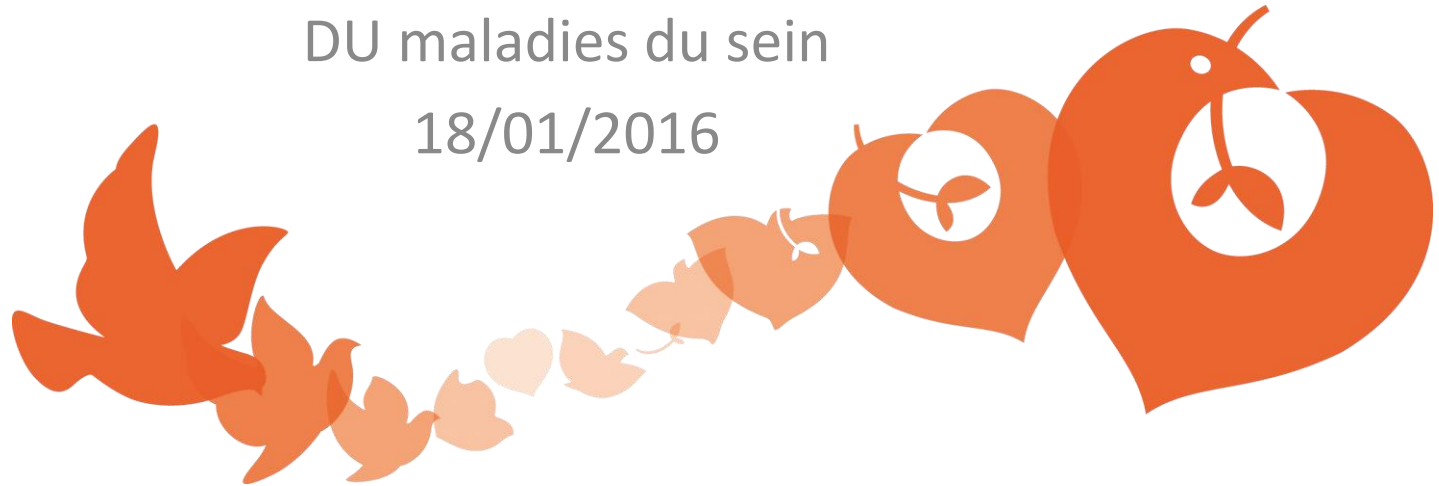


# La « mastopathie fibrokystique »

Dr Florence LEDOUX

DU maladies du sein

18/01/2016



# DÉFINITION

# Nomenclature : plus de 40 noms !

*Table 1. The nick-names identifying human cystic disease of the breast*

---

Adenocystic disease  
Bloodgood's blue-domed cysts  
Chronic cystic mastitis  
Cistylphorous epithelial hyperplasia  
Cyclomastopathy  
Cystic disease  
Fibroadenomatosis  
Fibrocystic mastopathy  
König's disease  
Mammary displasia  
Mastodynia  
Mastopathy  
Mazoplasia  
Nodular hyperplasia  
Reclus' disease  
Schimmelbusch's disease

---

- Dystrophie mammaire
- Maladie de Reclus
- Maladie de Schimmelbusch
- Mastose ...

**Une entité confuse +++**

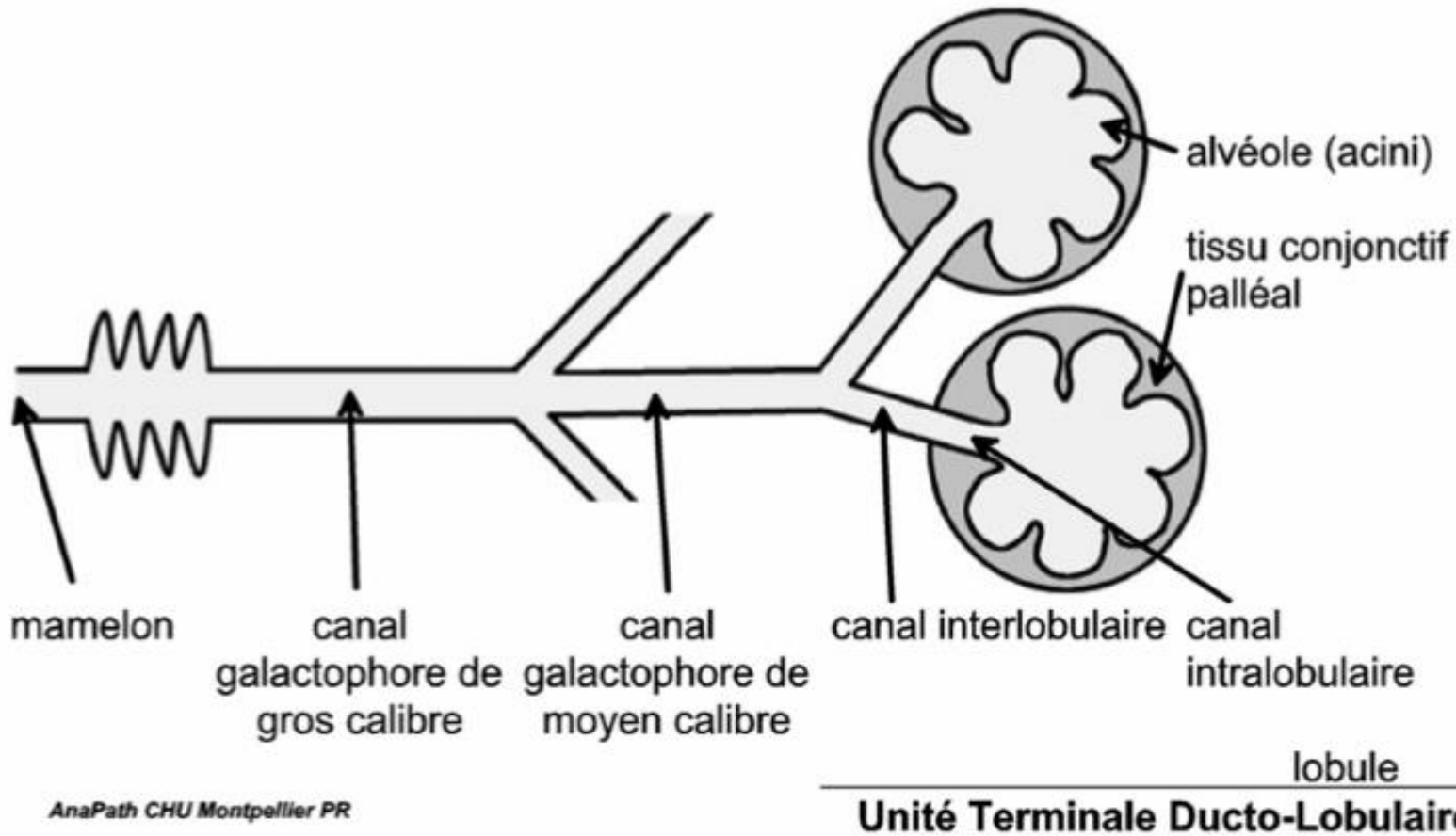
- Années de débats entre chirurgiens et pathologistes
- Collège des pathologistes américains adopte en 1986 le terme de :

« *Fibrocystic changes* » (*Modifications fibrokystiques*)

- **Terme de « maladie » doit être évité**
  - Car pas une maladie, mais exagération de phénomènes physiologiques

# Anatomie du sein

15 à 25 lobes drainés par un canal galactophore de gros calibre s'abouchant au mamelon  
canaux galactophores



AnaPath CHU Montpellier PR

**Développement des lésions au niveau de l'UTDL**

# Définition anapath

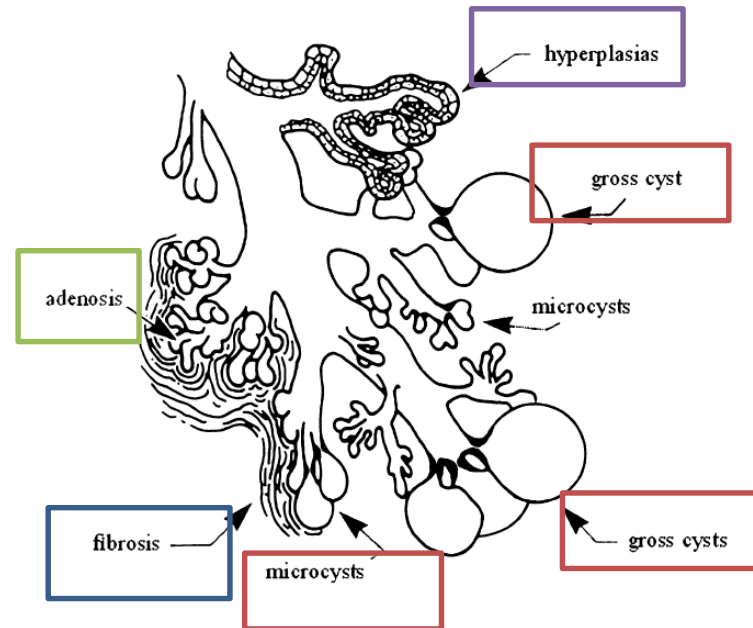
- Origine : Unité Terminale Ducto Lobulaire (UTDL)
- Association +/- complexes de lésions élémentaires bénignes

Fibrose

Kystes

Adénose

Hyperplasie épithéliale



# Définition anapath

- Origine : UTDL
- Association +/- complexes de lésions élémentaires bénignes

Fibrose

Péri et intra lobulaire

Kystes

Cavité bordée par un épithélium, > 3mm

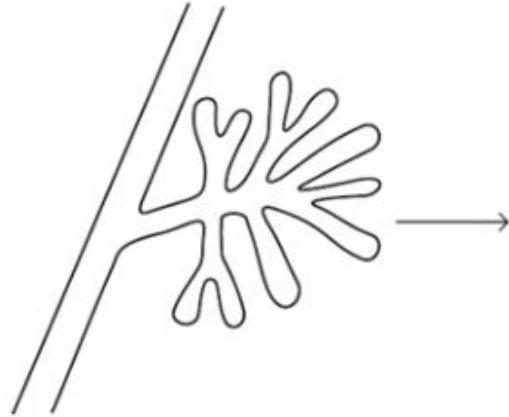
Adénose

Augmentation du nombre de ductules

Hyperplasie épithéliale

Multiplication des cellules épithéliales  
bordant les canaux

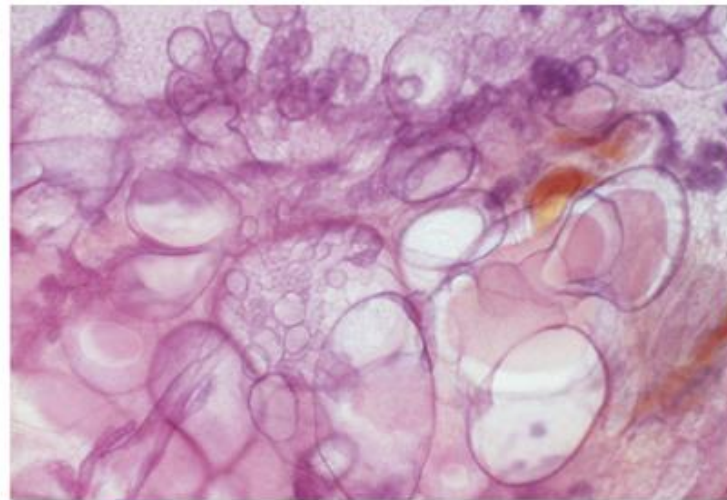
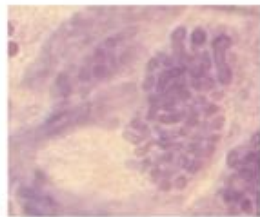
4.6-1



4.6-2

Figs. 4.6-1 & 2 Schematic demonstration of the transformation of the normal TDLU to cystic hyperplasia / fibrocystic change. The acini become cystically dilated and the interlobular connective tissue proliferates as well. The degree of acinar distention can vary considerably within a single TDLU.

4.7-1



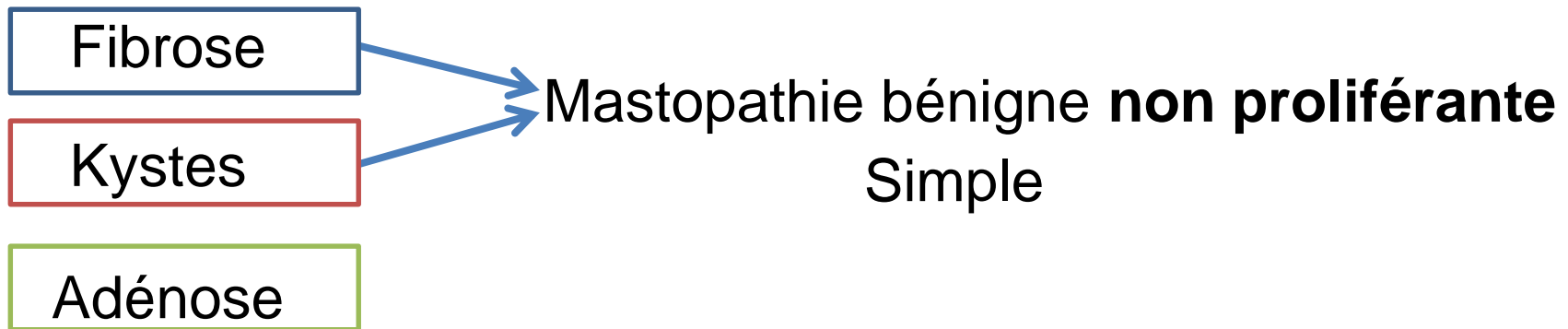
4.7-2

Figs. 4.7-1 & 2 Subgross, 3D histological demonstration of a normal TDLU and one with cystic hyperplasia.



# Définition anapath

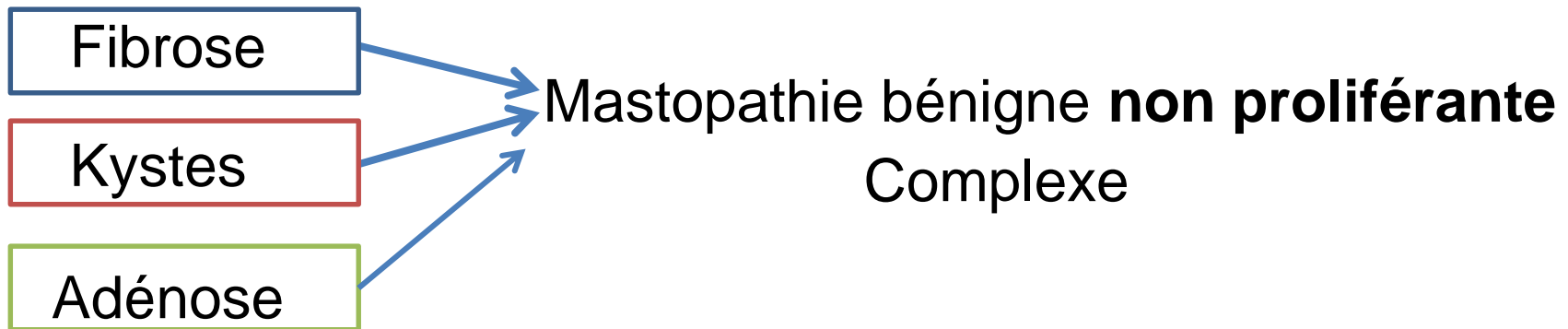
Association des ces 4 éléments  
dans des proportions variables



Hyperplasie épithéliale

# Définition anapath

Association des ces 4 éléments  
dans des proportions variables



Hyperplasie épithéliale

# Définition anapath

Association des ces 4 éléments  
dans des proportions variables

Fibrose

Kystes

Adénose

Hyperplasie épithéliale

Mastopathie bénigne **proliférante**  
sans atypies / avec atypies

# DIAGNOSTIC

# Clinique : Signes fonctionnels

- Le plus souvent **asymptomatique**
- +/- Mastodynies prémenstruelles
- +/- Écoulement mamelonnaire spontané , pluriorificiel, exceptionnellement sanglant



4.3-1

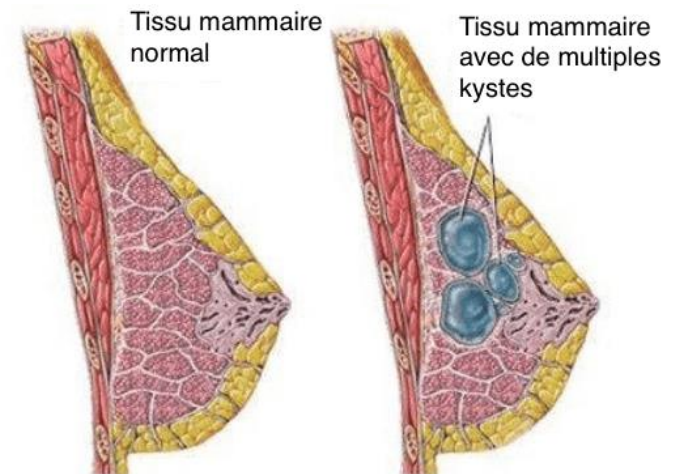


4.3-2

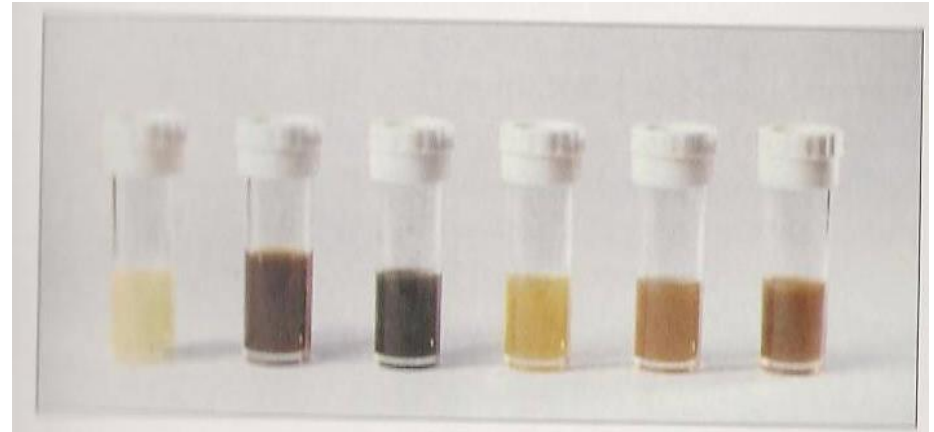
Figs. 4.3-1 & 2 Two examples of nipple discharge from several orifices, typical of fibrocystic change.

# Clinique : A l'examen

- Examen physique
  - Granulations
  - Nodules/placards plus ou moins douloureux
  - Volumineux kystes, bosselures
  - Souvent QSE
- Ecoulements mamelonnaires provoqué



# Liquide kyste/écoulement



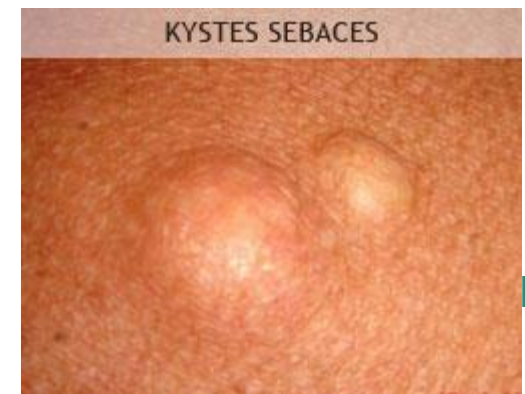
- Couleur : blanc à jaune
  - Brun, gris/bleu/noir/vert
  - Pas d'importance pour le diagnostic
  - Pas de données sur origine et fonction des chromophores mammaires
  - Produits de dégradation de l'hémoglobine, du cholestérol de complexes de lipofuscine
- Envoi en anapath
  - Pour certains, uniquement si liquide sanglant

# Diagnostic différentiel

- Clinique

- Ectasie canalaire
- Galactocèle
- mastite à plasmocytes/mastites granulomateuses
- Kystes dermiques et kystes aréolaires
- Kystes associés à la cytotéatonecrose
- Carcinome adénoïde kystique

→ Mammo Echographie +/- cytoponction





# Formes cliniques suspectes de cancer

- Après la ménopause
- Kyste récidivant après ponction
- Kyste sanglant
  - Attention au carcinome intra kystique
  - Echographie anormale, végétations
  - Cytologie positive
  - Induration palpable après évacuation du kyste
  - Reproduction rapide du liquide intra kystique fréquente

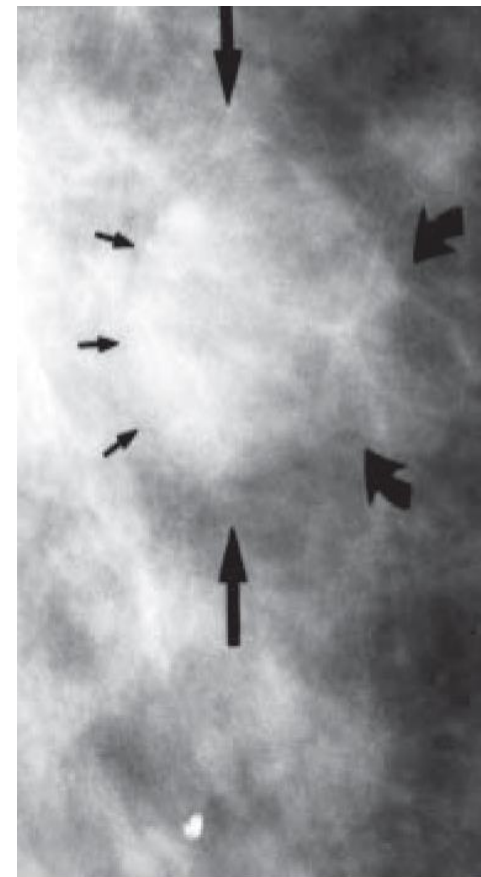
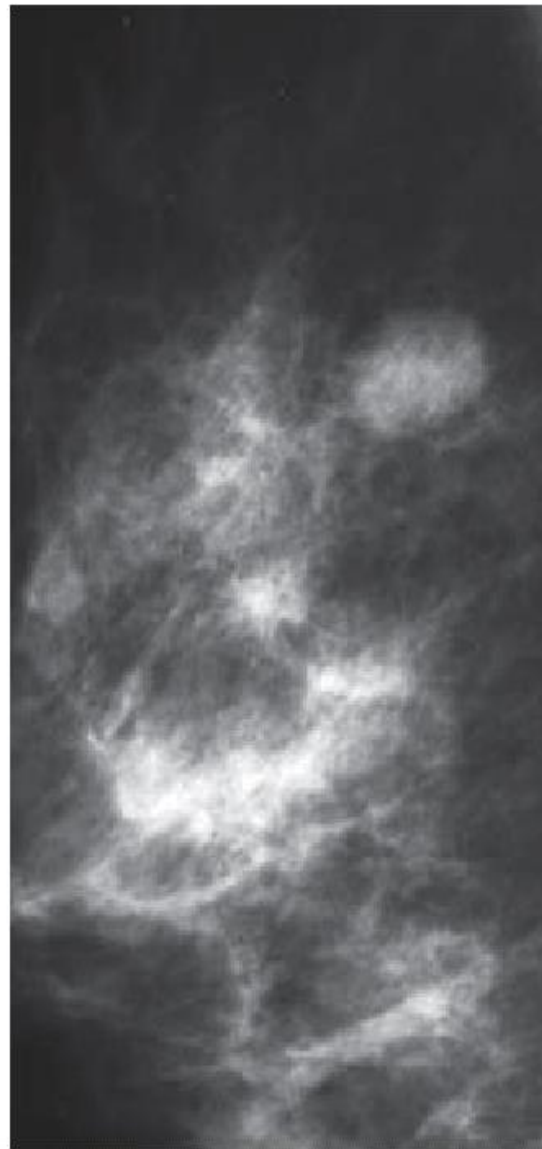
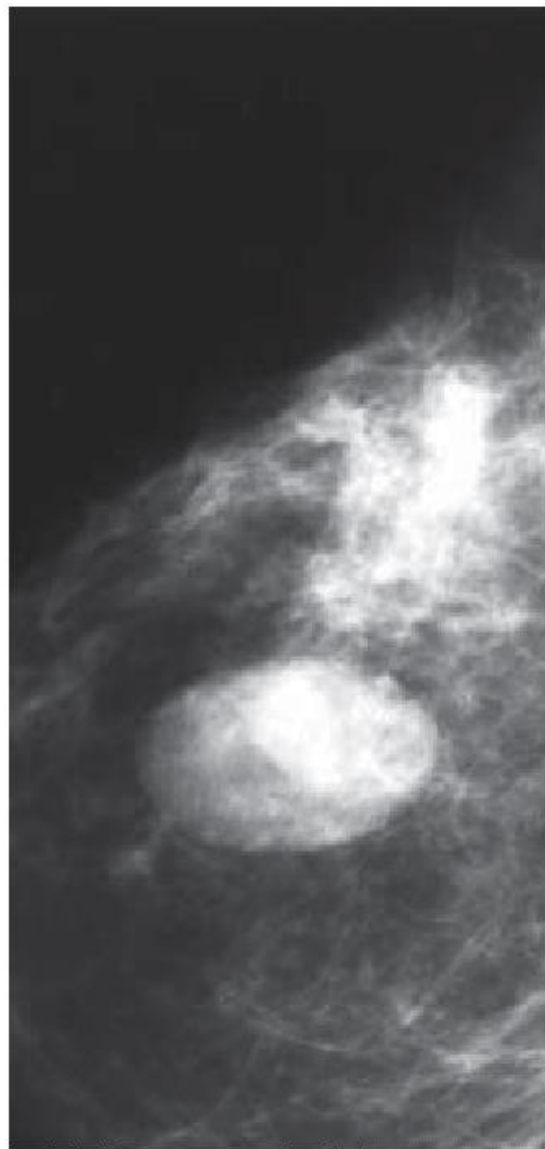
# Imagerie nécessaire

- Mammographie Echographie +/- Cytoponction nécessaires
- ELIMINER UN CANCER ASSOCIE
- Imagerie variée
- Seins souvent hétérogènes à la mammographie
- seins hétérogènes, avec zones de densité différente, aspects micro ou macro nodulaires localisés ou diffus , micro-calcifications petites et régulières
- Kystes à l'échographie

# IMAGERIE : KYSTE, FIBROSE, ADÉNOSE

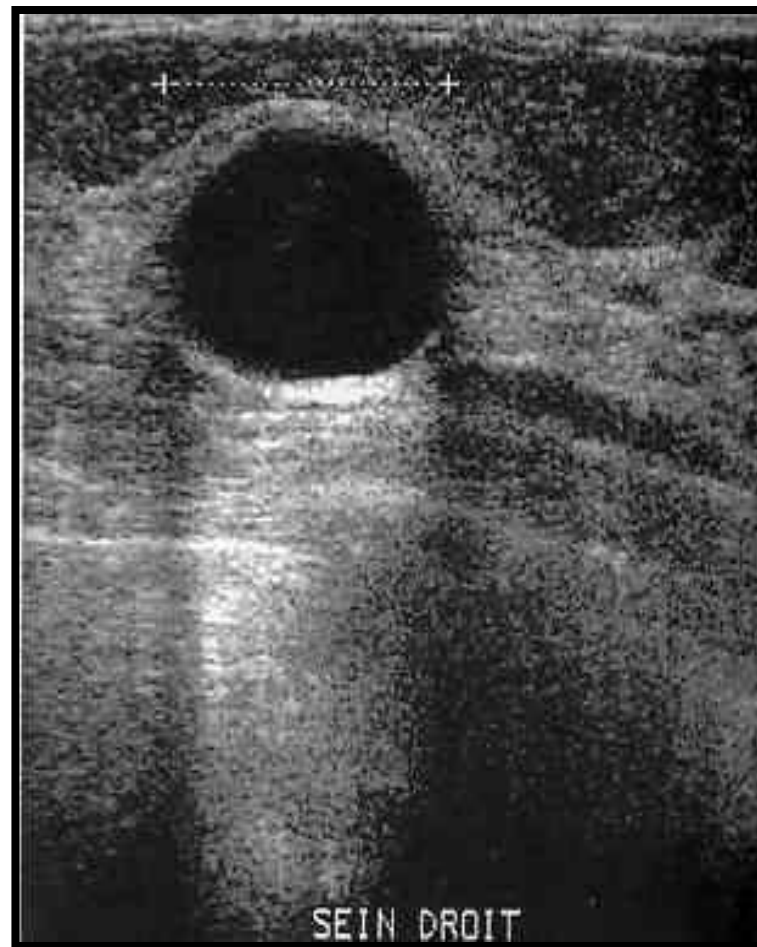
# KYSTES en mammographie

- Masse opaque ronde ou ovoïde (grand axe se dirigeant vers le mamelon), parfois contours lobulés.
- Tonalité homogène, à contours bien circonscrits et distincts ( sur plus de la moitié de la masse),
- en cas de seins denses , possibilité de contours partiellement masqués :
  - ☒ clichés localisés en compression
  - ☒ échographie



# Kystes en Echographie

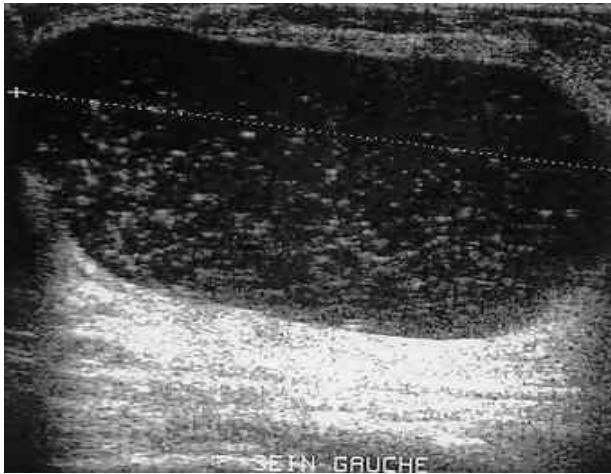
- Masse à contenu anéchogène
- Limites bien circonscrites ( nettes)
- Renforcement postérieur (sauf très petite taille ou contenu épais)



# KYSTES : aspects atypiques

- **contenu épais** : fins échos qui tendent à disparaître en diminuant le gain
- **infection** :
  - plage échogène, limites floues, paroi plus épaisse
- hyperéchogénicité de la graisse sous-cutanée
- hématome intra-kystique : alternance de zones anéchogènes et échogènes  $\pm$  niveau
- **Masse échogène endokystique** : craindre le **cystadénocarcinome**.





Echos internes



Pseudo-cloisons



KYSTES ATYPIQUES



CANCER

# Fibrose et adénose

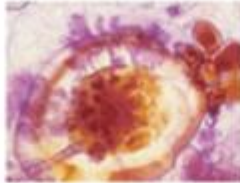
- FIBROSE
  - Mammographie : surcroits de densité
  - S'étalent plus ou moins en compression localisée
  - Echographie : aspect hypoéchogène diffus du placard glandulaire plus ou moins atténuant
  - Souvent bilatéral et diffus
- ADENOSE :
  - Nombreuses microcalcifications, éparses, petites et régulières

# Explanatory Illustration of the Pathophysiological Process Leading to the Formation of Teacup-like Calcifications in Fibrocystic Change

AL



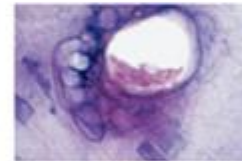
4.17-5 H&E staining combined with von Kossa staining.



4.17-6 3D histology.



4.17-2 H&E staining.

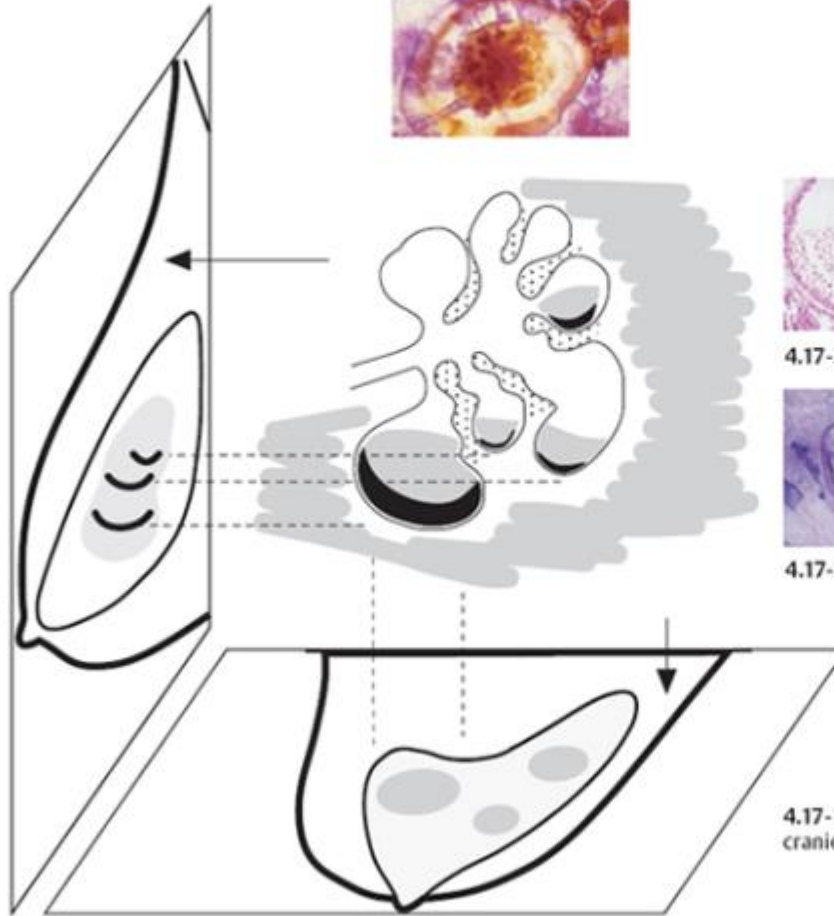


4.17-3 3D histology.

4.17-8 Horizontal beam lateromedial projection.



4.17-4 Detail of the lateromedial mammogram.



4.17-1 Vertical beam craniocaudal projection.

4.17-7 Detail of the CC mammogram.



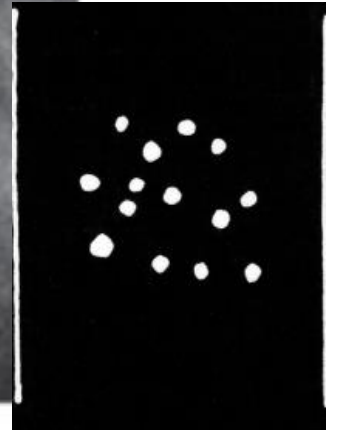
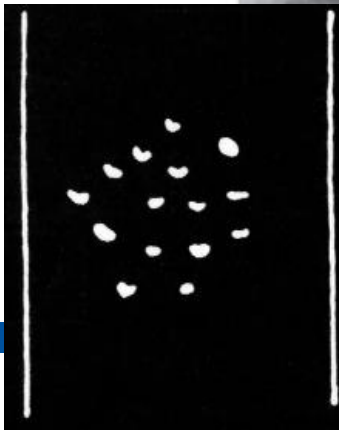
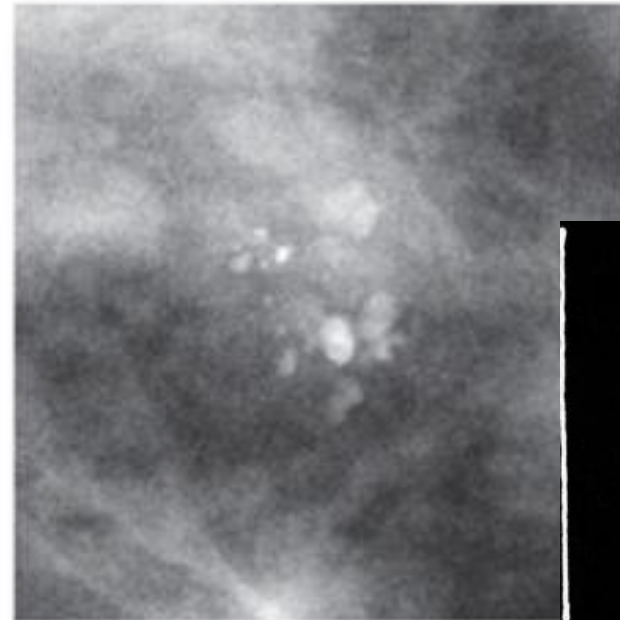
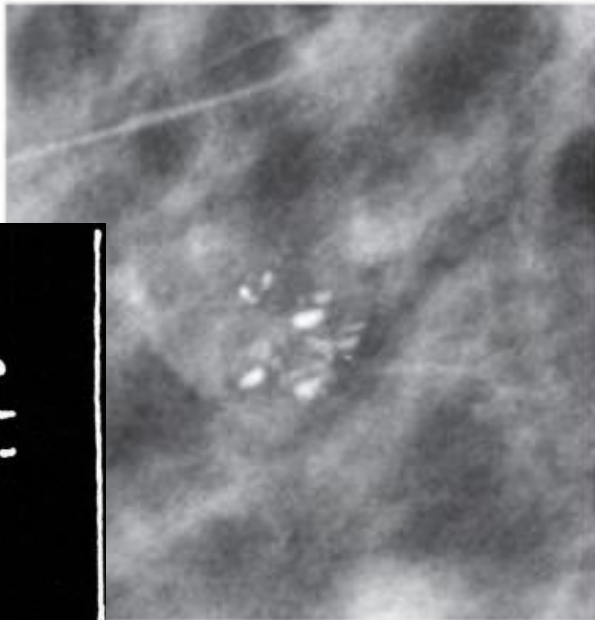
**Tea cup like  
Calcifications  
(cupuliformes)**



4.18-1



4.18-2



Formes mineures	Formes majeures
Fréquente	Rare
Asymptomatique (découverte fortuite clinique ou en imagerie)	Dououreuses
Microkystes, placard des QSE	Gros kystes multiples Ecoulements
Echographie : petites images <10 mm	Echographie : kystes disséminés >30mm
Mammo : aspect nuageux hétérogène	Mammo : aspect multinodulaire
Pas de cytologie	Cytologie binigne



# Cytoponction kyste

- Technique
  - En consultation
  - Pas d'anesthésie nécessaire
  - Aiguille 21 G
  - Seringue de 10 ou 20 cc
  - Piquer directement dans le kyste
  - Fixé entre deux doigts par la main opposée



# EPIDEMIOLOGIE



# Epidémiologie

- Lésion mammaire la plus fréquente.
- Prévalence?
  - Entre 50 et 90% ?
  - Difficile à estimer
- Apparition classiquement dans la 3ème décennie, maximum entre 30 et 40
  - Périodes activité hormonale: implications des stéroïdes sexuels dans la genèse et évolution )
- Diminution après la ménopause

# Etudes autopsiques

## Sarnelli R et al 1991

- 200 seins à autopsie
  - 100 patientes ménopausées
  - Âge moyen 52 ans
  - Pas de pathologie mammaire

- Remaniements fibrokystiques dans 54% des cas

*Sarnelli R, Clin Exp Obstet Gynecol 1991;18(4):271-279*

## Frantz VK et al 1951

- 225 patientes

Remaniements fibrokystiques dans 53% des cas

*Frantz VK, Cancer 4: 762-783, 1951*

# Prototype

- 40 ans
- Nullipares ,OPK
- Sans contraception orale
- Maigres
- Angoissées
- Buveuses de café ,thè, Coca Cola



# PROBLÈMES POSÉS PAR LA DFK

- ▶ **Frontière entre normal et pathologique**
- ▶ **Faible corrélation des symptômes, des signes physiques et des changements histologiques**
- ▶ **Evaluation du potentiel de malignité**



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

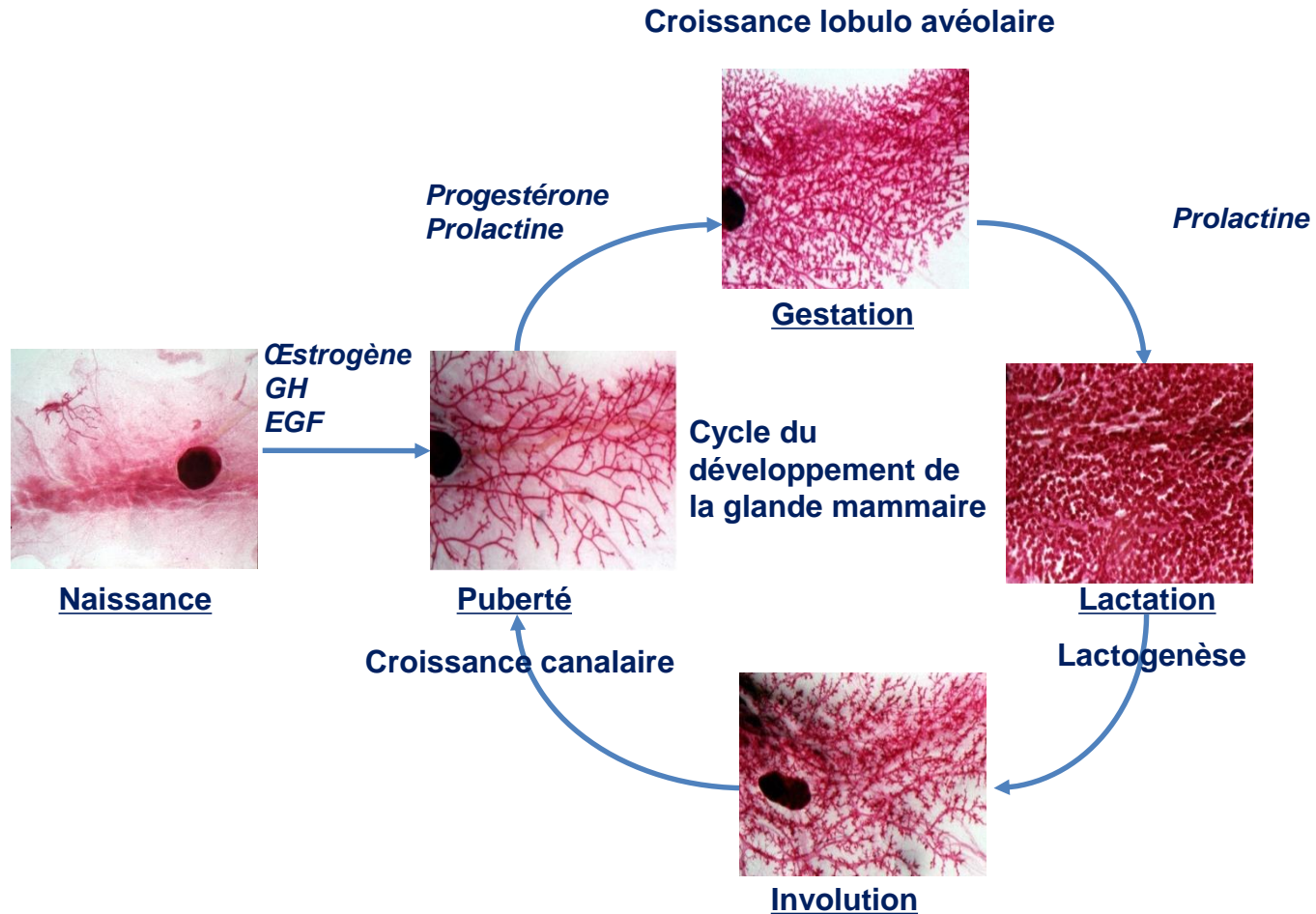
## Fibrocystic Disease of the Breast — A Nondisease?

Susan M. Love, M.D., Rebecca Sue Gelman, Ph.D., and William Silen, M.D.

N Engl J Med 1982; 307:1010-1014 | October 14, 1982

# FRONTIÈRE ENTRE NORMAL ET PATHOLOGIQUE

# Le cycle de la glande mammaire



# Sein et ménopause

↓ oestrogènes et progesterone

Anapath

Régression de l' épithélium

Remplacement du tissu conjonctif par du tissu adipeux

Involution du système canaliculaire

% tissu glandulaire/tissu de soutien

Grossesse : 95% / 5%

Ménopause : 5% / 95%

**A partir de 35 ans il existe des modifications "vieillessement" des structures du seins**

**Ce qui est anormal avant 30 ans est plus à nuancer après 40 ans**

# Le concept d'ADNI

- “Aberrations of normal development and involution” (ADNI)
- Principes
  - La majorité des “benign disorders” sont des processus normaux de la vie de reproduction
  - Spectre continu qui va de la normalité, à l’aberration, et parfois jusque à la maladie
  - Les lésions sont à interpréter en fonction de l’âge

*Mansel RE, Webster D, Benign Disorders and Diseases of the Breast, éd. Saunders Ltd.; 2009.*



# Le concept d'ADNI

- Tient compte de la période de la vie reproductive
  - Début de la vie reproductive
  - Vie reproductive mature
  - Involution

NB: Chevauchements possibles entre ces différentes périodes
- Du degré d' anomalie de la maladie
  - Normal
  - Variation mineure=aberration
  - Maladie

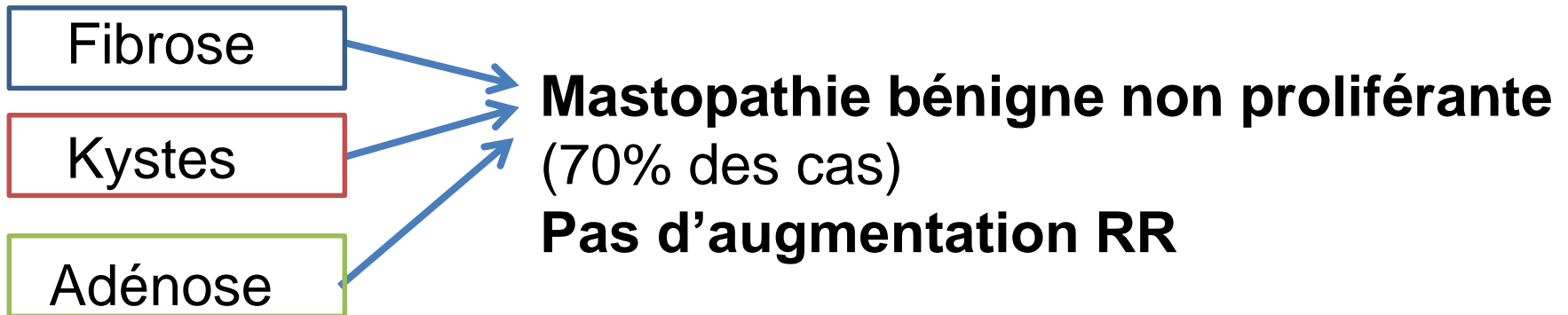
# ADNI

Présentation clinique / Stade	Processus normal	Aberration	Maladie
Début de la vie reproductive (15-25 ans)	Développement lobules Développement stroma Eversion mamelon	Adénofibrome Hypertrophie de l'adolescente Inversion du mamelon	Adénofibrome géant Gigantomastie Abscessus sous aréolaire/Fistulisation
Vie reproductive mature (25-40 ans)	Changements menstruels cycliques Hyperplasie épithéliale de la grossesse	Mastodynies/ nodularités cycliques Écoulement mamelonnaire sanglant	Mastodynie invalidante
Involution (35-55 ans)	Involution lobulaire  Involution canalaire -Dilatation -Sclérose  Turnover épithélial	Macrokystes Lésions sclérosantes  Ectasie canalaire Rétraction mamelonnaire  Hyperplasie épithéliale simple	Mastites périductales/abscessus  Hyperplasie avec atypies

# MFK ET RISQUE DE CANCER

- Sujet à risque de cancer :  
Seins difficiles à surveiller
- Il pourrait y avoir un risque de cancérisation des zones adénomateuses

# MFK et RR de développer un cancer du sein



*Dupont WD, Page DL, N. Engl. J. Med*  
*1985 janv;312(3):146-151.*

# MFK et RR de développer un cancer du sein

Fibrose

Kystes

Adénose

Hyperplasie épithéliale

**Mastopathie bénigne proliférante**

sans atypies (26%) : **RR x1,5 à 2**

avec atypies (4%) : **RR x 4 à 5**

*Dupont WD, Page DL, N. Engl. J. Med  
1985 janv;312(3):146-151.*

# Kystes : augmentation du risque de cancer?

*Table 3. Epidemiological studies consistent with increased breast cancer risk in women affected by gross cystic breast disease*

Author(s)	Reference	Year	Women	Follow-up (years)	Relative risk
Warren	[47]	1940	743	1-21	4.5
Clagett et al.	[48]	1944	183	5-6	6.0
Davis et al.	[49]	1964	284	5-20	2.6
Veronesi and Pizzocaro	[50]	1968	875	5-15	1.3
Chardot et al.	[51]	1970	206	2-10	7.5
Donnelly et al.	[52]	1975	370	10-25	2.0
Kodlin et al.	[53]	1977	2,900	5-12	2.7

*Table 4. Cohort studies reporting no correlation between gross cystic breast disease and breast cancer development*

Author(s)	Reference	Year	Women	Follow-up (years)
Campbell	[38]	1934	290	2-14
Foote and Stewart	[39]	1945	1200	5-20
Hodge et al.	[35]	1959	466	9-28
Potter et al.	[40]	1968	110	10-20
Black et al.	[42]	1972	93	5-14
Jensen et al.	[43]	1976	119	5-14
Page et al.	[36]	1978	925	5-20
Dupont and Page	[44]	1985	3303	9-25
Ebbs and Bates	[29]	1988	101	1-5
Bundred et al.	[58]	1991	644	1-6
Dixon et al.	[60]	1999	1374	1-8

- Plusieurs études retrouvent une augmentation du risque dans la maladie à « gros kystes »
- D'autres non
- Recherche de biomarqueurs morphologiques et biochimiques permettant de distinguer kystes à risque de cancer ultérieur?

# PHYSIOPATHOLOGIE



# Physiopathologie des kystes

Plusieurs hypothèses suggérées:

- Obstruction des canaux par la fibrose
- Sécrétion continue ductulo alvéolaire
- Augmentation de la pression liée à hypersécrétion de composés bioactifs par les cellules épithéliales altérées
- Mécanisme physique et chimique appelé « effet Donnan »

# A priori : maladie hormonale

- Les OP diminuent le risque de MFK simple (10 à 40%) ++ si durée d'utilisation longue
- La prévalence de la MFK diminue après la ménopause, persiste chez seulement 10% des femmes, ≠ sous THS

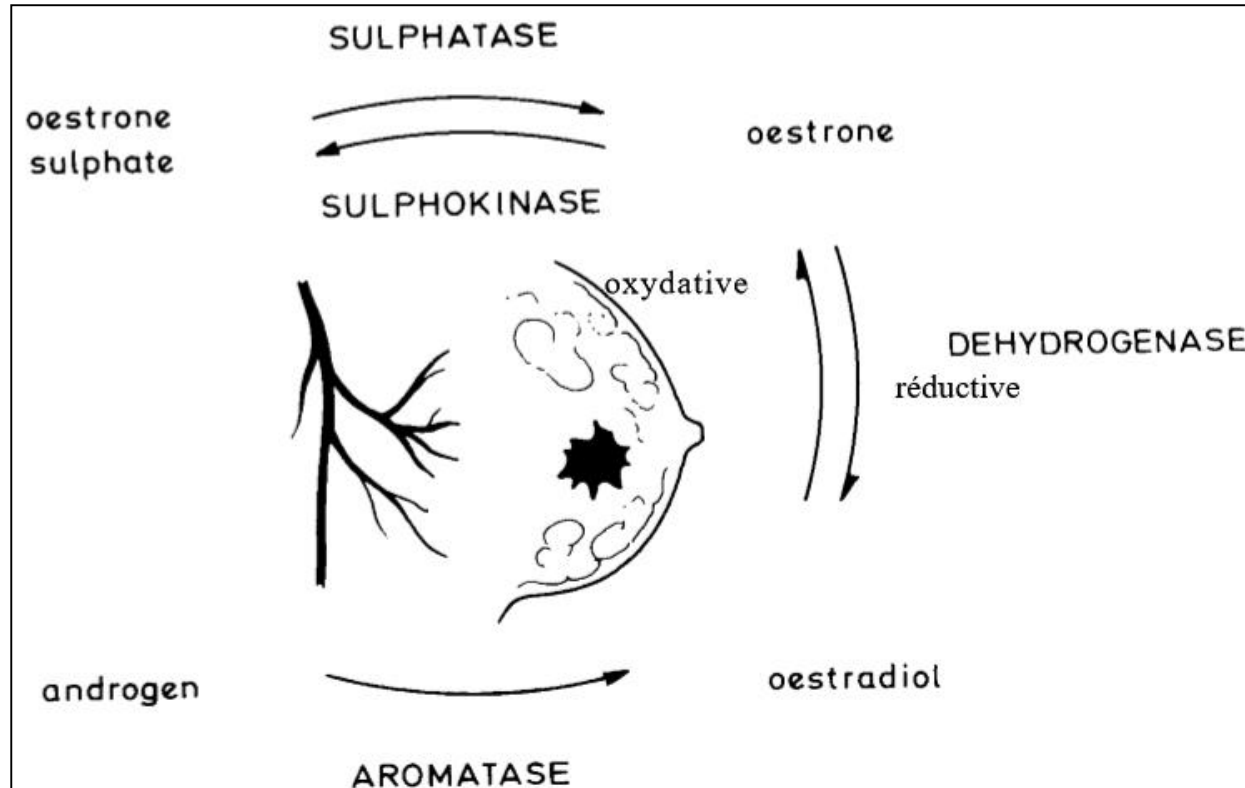
Lée M. Reprod .Hum . Hormones 1999

# Anomalies hormonales

- Littérature pauvre à ce sujet
- Déséquilibre hormonal?
  - Hyperestrogénie absolue, ou relative (E2/P)
    - Théorie de l'insuffisance lutéale (dysoovulations 35 à 70% des cas))
    - Résultats inconstants selon les études
  - Mauvais Jarvis NPM 1977,6;4115
  - Hyperprolactinémie basale ou après stimulation
    - Retrouvée de manière inconstante

**Perturbations hormonales ni nécessaires ni suffisantes..  
Probables troubles locaux de la réceptivité (métabolisme in situ  
des stéroïdes)**

# Biosynthèse locale de l'oestradiol



# Autres causes

- Controverses sur alimentation
  - Ex : méthylxanthines (e.g. caféine, théophylline and théobromine).
  - Consommation de chocolat et café associée au développement de MFK.
    - Abstention complète : bénéfice clinique et résolution de la maladie)
    - D'autres études n'ont pas retrouvé ces associations.
- Probable facteur psychologique important +++
  - Assez mal étudié
  - Femmes anxieuses, spasmophilie etc...  
*Gorins, in les Mastopathies, Masson, 1966*

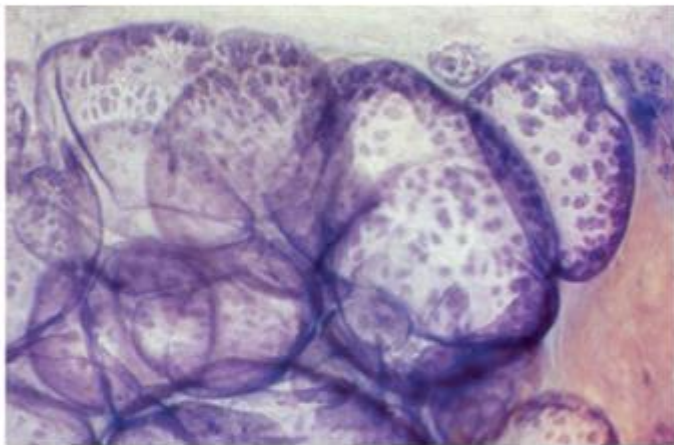


4.3-1

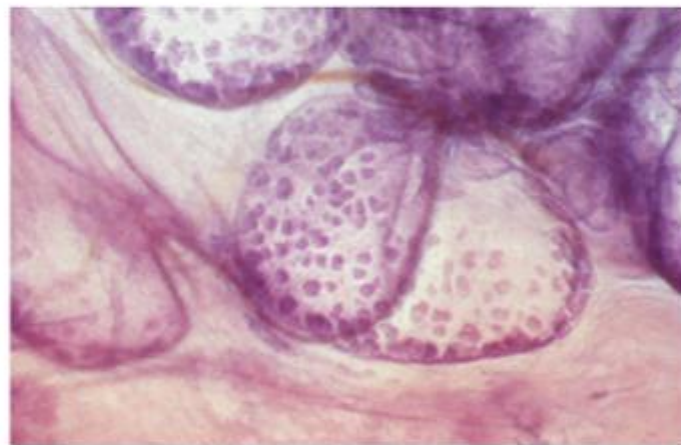


4.3-2

Figs. 4.3-1 & 2 Two examples of nipple discharge from several orifices, typical of fibrocystic change.

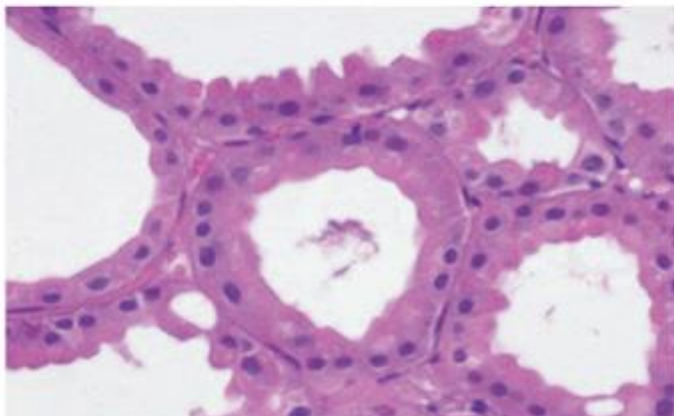


4.4-1



4.4-2

Figs. 4.4-1 & 2 Subgross, 3D histological images of cystically dilated acini. The apocrine metaplastic cells form micropapillary clusters along the internal surface of the acini.



# TRAITEMENT



- But :
  - soulager la douleur
  - réduire les placards fibro-oedémateux, l'œdème, les kystes
  - prévenir l'apparition d'un éventuel K du sein ?
- Essais contrôlés en double aveugle → 30 à 40% d'efficacité du placebo !!
- Composante psychologique+++++



# Ecoute et réassurance

- Cerner le terrain
- Interrogatoire avec patience et tact
  - Décrypter facteurs favorisants
    - Contrariétés
    - Cancérophobie...
- Expliquer les mécanismes de la DFK
  - Permet de calmer l'angoisse
  - Surtout si symptômes très intenses
- Parfois
  - Psychologue
  - Relaxation
  - AINS Si réaction inflammatoire locale
- Importance de l'effet placebo ++

# Traitements non hormonaux

- Ponction évacuatrice des kystes volumineux/  
douloureux
  - Souvent, absence de récurrence
- Pour certains, injection de produit sclérosant
- Règles hygiéno-diététiques (sport, arrêt tabac, caféine), yoga, homéopathie...
- Chirurgie?
  - non
  - Sauf lésion douteuse (épaisses parois)
  - Plutôt à visée diagnostique

# TTT hormonaux

- **Progestatifs de synthèse**
  - Plusieurs schémas
    - J16 – J25 : pallier insuffisance lutéale
    - J10-J25 effet antiestrogénique bloquant ovulation
    - J5 J24 ou continu : antigonadotrope
- **Progestogel** : effet antalgique, anti-oedémateux, mais svnt insuffisant dans la MFK
- **Analogues LHRH**
- **Anti prolactine : Bromocriptine**
  - Efficaces sur mastodynies prémenstruelles
  - Limités par effets secondaires (nausées, vertiges, hypotension)

# CO et THS ... et MFK

- Contraception orale et MFK :
  - Pas d'effet délétère de la COOP sur la MFK
- THS
  - Innocuité du THS démontré par Dupont et Page
  - Mais estrogènes seuls
- Dupont WD, Cancer 1999 mars;85(6):1277-1283.

# Surveillance

- Echo ± Ponction
- Mammographies / an
- OP possibles (RCP Lancet 1977, 1,624)
- Pas de microprogestatifs
- THS possible

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

# En bref

- Mastopathie ≠ Maladie
- Définition histologique : kystes, adénose, fibrose, hyperplasie épithéliale
- Diagnostic : clinique+ imagerie
- Léger surrisque de cancer dans les formes prolifératives
- Facteurs hormonaux, pas de CI CO et THS
- Traitement non consensuel

# Perspectives

- Beaucoup de questions non résolues
- Résultats controversés pour le risque de cancer ultérieur
- Identification de biomarqueurs impliqués dans la carcinogénèse ou les aspects diagnostiques ou pronostiques?
  - Mesures enzymes protéolytiques
    - Ex : métalloprotéases
  - Analyse des Ag de surface des cellules flottantes du liquide de kyste
    - CD 10, CD13 etc...
  - IHC avec anticorps monoclonaux
    - Ex: GCDFP15 pour identifier les kystes en métaplasie apocrine avec augmentation de risque de cancer ultérieur