



## Quel juste traitement pour un meilleur avenir ?

# Les lésions frontières sur macrobiopsies

### *Lesions of uncertain malignant potential on core needle biopsies*

**Mots-clés :** Lésions frontières – Macrobiopsies dirigées assistées par le vide – Hyperplasie canalaire atypique – Néoplasie lobulaire – Tumeur papillaire – Cicatrice radiaire – Sous-estimation.

**Keywords:** *Lesion with uncertain malignant potential – Directional vacuum assisted biopsy – Atypical ductal hyperplasia – Lobular neoplasia – Papillary tumor – Radial scar – Underestimation.*

**C. Forgeard\***, **N. Guerin\*\***, **P. Thiesse\*\***, **H. Mignotte\*\***, **C. Faure\*\***, **C. Clément-Chassagne\*\***, **I. Treilleux\*\***

Avec la mise en place puis le développement des campagnes de dépistage des cancers du sein par mammographie, des “lésions frontières” (groupe B3 de la classification NHSBSP) sont de plus en plus souvent diagnostiquées sur des biopsies à l’aiguille: hyperplasie canalaire atypique (HCA) mais aussi d’autres lésions plus rares telles que la néoplasie lobulaire, les tumeurs papillaires ou les cicatrices radiaires. L’indication chirurgicale est discutée car ces lésions sont associées à un risque de sous-estimation qui se définit par la présence d’une lésion de plus haut grade sur la pièce opératoire (carcinome in situ [CIS] ou carcinome infiltrant). Après une revue des indications chirurgicales pour les différents types de lésions frontières, nous présenterons l’expérience du centre Léon-Bérard qui concerne des lésions d’HCA diagnostiquées sur des macrobiopsies stéréotaxiques dirigées et assistées par le vide (DVAB) [1].

### Macrobiopsie par DVAB et sous-estimation

La technique de DVAB permet une macrobiopsie dirigée de gros diamètre (11 G, 10 G, voire 9 G, d’environ 3 mm de diamètre intérieur) grâce à un appareil capable d’intégrer le repérage en trois dimensions de la cible et d’effectuer par aspiration sous vide plusieurs séries de 6 carottes (12 prélèvements en moyenne). L’appareil peut également relarguer un clip si le foyer a été enlevé en totalité, ce qui rendra possible un repérage préopératoire éventuel. Une radiographie des prélèvements à la fin du geste permet de vérifier l’existence de microcalcifications dans les carottes et de préciser le nombre de carottes qui en contient. Ces macrobiopsies ont considérablement amélioré la fiabilité diagnostique des lésions infracliniques par rapport aux biopsies traditionnelles (14 G) car elles diminuent le taux de sous-estimation du fait d’un échantillonnage plus large et d’un meilleur ciblage de l’anomalie radiologique. Les critères associés à la sous-estimation sont représentés par l’ablation plus ou

moins complète du foyer lésionnel, la taille importante du foyer de microcalcifications, une cible partiellement atteinte, un nombre insuffisant de prélèvements, une opacité mammographique ou une masse échographique associée. Ce sont les lésions frontières du sein qui sont responsables de sous-estimation, soit parce qu’il existe un continuum lésionnel entre des lésions bénignes et malignes (néoplasie lobulaire, tumeurs papillaires, HCA), soit parce qu’elles peuvent héberger des carcinomes in situ ou infiltrants (cicatrice radiaire).

### Néoplasie lobulaire

Elle correspond à une hyperplasie épithéliale lobulaire qui n’exprime pas la cadhérine-E. On regroupe sous cette entité l’hyperplasie lobulaire atypique (HLA ou LIN1) et le carcinome in situ (CLIS ou LIN2). Dans la littérature, les taux de sous-estimation varient, allant de 1 % pour les études les plus récentes à 40 % pour les études les plus anciennes (2). L’abstention chirurgicale est de règle si la néoplasie lobulaire est isolée, si le trépied clinico-radio-pathologique est cohérent et si l’anomalie radiologique a été correctement ciblée.

### Tumeurs papillaires

Par définition, elles correspondent à une hyperplasie épithéliale sous-tendue par des axes conjonctifs. Dans les papillomes, l’assise myoépithéliale le long des axes est régulière et continue alors qu’elle est discontinue, voire a totalement disparu respectivement dans les papillomes atypiques et les carcinomes papillaires. L’abstention chirurgicale peut être proposée en cas de papillome unique de moins de 10 mm lorsqu’il n’y a pas d’atypie (3, 4).

### Cicatrice radiaire

Elle se définit par un centre scléro-élastosique vers lequel convergent des unités ductulo-lobulaires. Son diagnostic est difficile sur les prélèvements à l’aiguille car on ne dispose pas

\* Centre hospitalier Lyon-Sud, Jules-Courmont – Sainte-Eugénie, Pierre-Bénite.

\*\* Centre Léon-Bérard, Lyon.

du critère architectural. Pour cette raison, mais aussi parce que la cicatrice radiaire peut être associée à des lésions malignes, il convient, lorsque ce diagnostic est suspecté, de procéder à une chirurgie d'exérèse qui permettra de confirmer l'hypothèse et de rechercher des lésions associées comme des carcinomes infiltrants bien différenciés (30 % des cicatrices radiaires) [5, 6].

## Hyperplasie canalaire atypique

Elle est diagnostiquée lorsqu'il existe des aspects de CIS canalaire de bas grade focaux dans le canal ou plus étendus dans le canal mais mesurant moins de 2 mm. Ces définitions établies à partir de pièces opératoires sont difficilement transposables sur des prélèvements partiels du fait du hasard de l'échantillonnage. Le taux de sous-estimation en cas d'HCA varie de 11 à 35 % dans la littérature, et le diagnostic le plus souvent retrouvé sur la pièce opératoire est celui de CIS canalaire de bas grade (7-11). Pour ces raisons, un essai de quantification de l'HCA a été proposé [12, 13] et utilisé au centre Léon-Bérard (CLB) : HCA limitée à un ou 2 foci (HCA ≤ 2 foci) ou HCA étendue à 3 canaux ou plus (HCA > 2 foci).

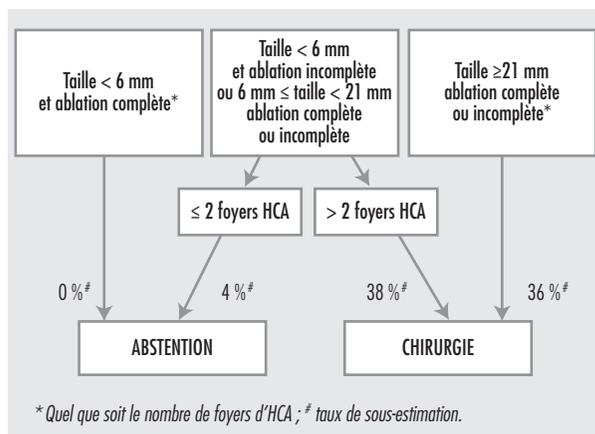
Le but de notre étude (1) était d'identifier des critères permettant de décider entre chirurgie et surveillance. Trois cents cas d'HCA diagnostiqués au CLB sur des macrobiopsies 11 G entre février 1999 et mai 2005 ont été analysés. Cent seize patientes (39 %) ont été opérées et 184 (61 %) ont été surveillées. La taille du foyer de microcalcifications était significativement plus grande (p = 0,004) dans le groupe chirurgie (18 mm) que dans le groupe surveillance (12 mm). De même, une HCA ≤ 2 foci et l'ablation complète du foyer de microcalcifications par la biopsie étaient plus fréquentes dans le groupe surveillance (p < 0,0001) que dans le groupe chirurgie.

Les résultats de la surveillance n'étaient disponibles que pour 135/184 patientes non opérées avec un suivi moyen de 30 mois (6 mois à 6 ans). Quatre patientes ont développé un cancer : 3 CIS de grade intermédiaire (3 à 5 ans) et un carcinome infiltrant (à un an) mais dans un autre quadrant. Dans le groupe des patientes opérées, le diagnostic histologique sur la pièce opératoire était bénin dans 75 % des cas. Parmi les 25 % de lésions cancéreuses, il y avait 16 % de CIS canaux de bas grade et 9 % de grades intermédiaires à haut ou de carcinomes canaux infiltrants. La taille moyenne du foyer radiologique était plus importante

dans le groupe malin que dans le groupe bénin, mais cette différence n'était significative que dans le groupe HCA ≤ 2 foci (p = 0,024). L'ablation complète du foyer de microcalcifications par la macrobiopsie était plus fréquente dans le groupe bénin (46 % versus 35 %) et l'ablation incomplète plus fréquente dans le groupe malin (65 % versus 54 %), mais ces différences n'étaient pas significatives. Par ailleurs, le taux de malignité était significativement plus important dans le groupe HCA > 2 foci que dans le groupe HCA ≤ 2 foci (p = 0,008). En utilisant une analyse de régression logistique (calcul des risques relatifs, RR), deux facteurs prédictifs de la sous-estimation qui sont significatifs sur le plan statistique ont été mis en évidence : la taille du foyer de microcalcification et l'extension de l'HCA dans les canaux. Le risque de malignité était réduit pour les patientes présentant une lésion < 21 mm (RR : 0,5, p < 0,05) par rapport aux patientes présentant une lésion ≥ 21 mm, ce risque étant encore diminué lorsque la lésion était inférieure à 6 mm (RR : 0,13, p < 0,01). Il était aussi réduit pour les patientes présentant une HCA ≤ 2 foci sur la biopsie par rapport aux HCA > 2 foci (RR : 0,2, p < 0,01). En cas d'ablation complète de la lésion par la macrobiopsie, le risque de malignité n'était cependant pas réduit de façon significative par rapport au groupe ablation incomplète. Ces mêmes paramètres combinés dans une analyse multivariée montrent qu'aucun cancer n'est retrouvé sur la pièce opératoire en cas de lésion inférieure à 6 mm lorsque l'ablation du foyer radiologique est complète. À l'opposé, lorsque le foyer mesure 21 mm ou plus, le taux de cancers augmente de façon majeure (12/33, soit 36 %). Dans ces deux sous-groupes, l'extension de l'HCA sur la biopsie n'a pas d'impact sur la sous-estimation (< 6 mm et ablation complète : pas de sous-estimation) ou peu d'impact (≥ 21 mm : 4/15 [27 %] dans le groupe HCA ≤ 2 foci, contre 8/18 [44 %] dans le groupe HCA > 2 foci). En revanche, lorsque la taille du foyer est ≥ 6 mm et < 21 mm ou < 6 mm si l'ablation est incomplète, le taux de cancers grimpe de 1/24 (4 %) dans le groupe HCA ≤ 2 foci et de 16/42 (38 %) dans le groupe HCA > 2 foci.

Toutes ces données semblent indiquer qu'une surveillance stricte après un diagnostic d'HCA sur macrobiopsie semble une alternative raisonnable à la chirurgie dans certaines circonstances : lésion < 6 mm, ablation complète du foyer de microcalcification par la macrobiopsie, HCA ≤ 2 foci. Bien que la résection chirurgicale soit habituellement recommandée en cas d'HCA sur macrobiopsie, les données plus récentes et les résultats de notre étude semblent indiquer qu'une surveillance stricte (6 mois, puis tous les ans) peut être une alternative raisonnable pour environ 60 % des patientes. Dans notre étude, nous avons défini trois critères pouvant aider à choisir entre surveillance et chirurgie. Ces critères sont la taille du foyer radiologique, l'ablation complète ou non des microcalcifications par la macrobiopsie, et l'extension de l'HCA dans les canaux. Les résultats obtenus en combinant ces trois critères ont permis d'établir une stratégie de prise en charge des patientes présentant une HCA sur une macrobiopsie 11 G (figure). La chirurgie est évidemment indiquée pour des lésions ≥ 21 mm, alors que les lésions < 6 mm pourraient y échapper lorsque l'ablation du foyer est complète. Par ailleurs, lorsque la lésion est < 6 mm et que l'ablation du foyer est incomplète, ou lorsque la taille est ≥ 6 mm et < 21 mm, l'abstention pourrait être recommandée en cas d'HCA ≤ 2 foci, alors que la chirurgie semble obligatoire pour les HCA > 2 foci. Cette nouvelle stratégie de prise en charge qui est utilisée couramment au centre Léon-Bérard est en cours d'évaluation. ■

**Figure.** Stratégie de prise en charge des patientes présentant une HCA par macrobiopsie par DVAB.



## Références bibliographiques

- [1] Forgeard C, Benchaib M, Guerin N et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008;196:339-45.
- [2] Hwang HB, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens; routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008;21:1208-16.
- [3] Valdes EK, Tartter PI, Genelus-Dominique E, Guilbaud DA, Rosenbaum-Smith S, Estabrook A. Significance of papillary lesions at percutaneous breast biopsy. *Ann Surg* 2006;13:480-2.
- [4] Ichihara S, Fujimoto T, Hashimoto K, Moritani S, Hasegawa M, Yokoi T. Double staining with p63 and high molecular weight cytokeratins distinguishes borderline papillary lesions of the breast. *Pathol Int* 2007;57:444-55.
- [5] Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH et al. Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when excision is necessary? *Am J Roentgenol* 2002;179:1179-84.
- [6] Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesion size and patient age. *Histopathol* 1993;23:225-31.
- [7] Adrales G, Turk P, Wallace T, Bird R, Norton HJ, Greene F. Is surgical excision necessary for atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by Mammotome? *Am J Surg* 2000;180:313-5.
- [8] Darling ML, Smith DN, Lester SC et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *Am J Roentgenol* 2000;175:1341-6.
- [9] Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology* 2002;224:548-54.
- [10] Renshaw AA, Cartagena N, Schenkman RH, Derhagopian RP, Gould EW. Atypical ductal hyperplasia in breast core needle biopsies: correlation of size of the lesion, complete removal of the lesion, and the incidence of carcinoma in follow-up biopsies. *Am J Clin Pathol* 2001;116:92-6.
- [11] Travade A, Isnard A, Bouchet F, Bagard C. Non-palpable breast lesions and core needle biopsy with Mammotome 11G: is surgery required in patients with atypical ductal hyperplasia? *J Radiol* 2006;87:307-10.
- [12] Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1017-21.
- [13] Sneige N, Lim SC, Whitman GJ et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003;119:248-53.