

# Prise en charge des lésions frontières et *in situ* : trop ou pas assez ?

Hyperplasie canalaire atypique sur biopsies  
à l'aiguille : améliorer le diagnostic histologique  
*Atypical ductal hyperplasia using core needle  
biopsies: improving histological diagnosis*

M.-E. Fondrevelle, N. Guerin, M. Peix, H. Mignotte,  
C. Faure, C. Clément-Chassagne et I. Treilleux

*Mots clés* : hyperplasie canalaire atypique (HCA), macrobiopsies dirigées assistées par le vide, sous-estimation, foyer d'HCA, valeur prédictive positive

*Keywords*: atypical ductal hyperplasia (ADH), directional vacuum assisted stereotactic biopsies, underestimation, foci ADH, positive predictive value

Trois à 12 % des diagnostics effectués sur biopsies percutanées correspondent à des « lésions frontières » du groupe B3 de la classification proposée par le programme de dépistage des cancers du sein au Royaume-Uni [1-4]. Malheureusement, ce groupe englobe des diagnostics très variés. L'hyperplasie canalaire atypique (HCA) est le plus fréquent (de 28 à 40 %) avec le taux de sous-estimation le plus élevé (autour de 30 %). Les tumeurs fibro-épithéliales cellulaires, la néoplasie lobulaire, les tumeurs papillaires, les cicatrices radiaires, la métaplasie cylindrique atypique

Notes

et les mucocèles en font aussi partie. Une biopsie chirurgicale est en général proposée car il y a un risque de sous-estimation ou valeur prédictive positive de 24,5 % qui se définit par la présence d'une lésion de plus haut grade sur la pièce opératoire (carcinome *in situ* [CIS] ou carcinome infiltrant). Du fait de l'hétérogénéité diagnostique du groupe B3 et des techniques de biopsies (microbiopsies 14G ou macrobiopsies 9, 10 et 11G), les taux de sous-estimation varient d'une lésion à l'autre et d'une série à l'autre. Le tout est aggravé par la faible reproductibilité de lecture des lésions frontières [5, 6]. Tout ceci conduit à 75 % de gestes chirurgicaux inutiles ce qui remet en question l'intérêt du dépistage, son but étant de détecter précocement et seulement des cancers [7, 8].

Cette présentation sera centrée sur l'HCA diagnostiquée à partir de macrobiopsies en exposant l'expérience du centre Léon Bérard (CLB) [9] en matière de désescalade thérapeutique. Nous rapporterons ensuite ce qui est recommandé pour la prise en charge de patientes lorsque de l'HCA est associée à d'autres lésions.

## Hyperplasie canalaire atypique isolée

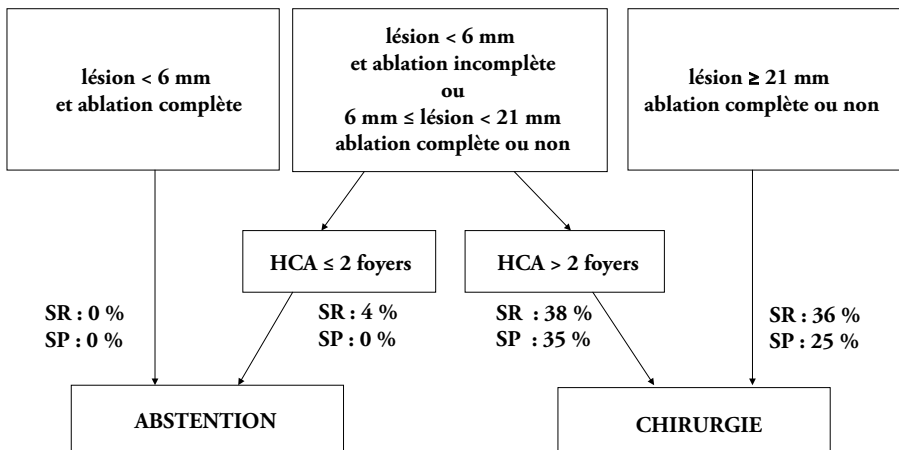
Elle est diagnostiquée sur des aspects de CIS canalaire de bas grade focaux dans le canal ou plus étendus mais mesurant moins de 2 à 3 mm. Ces définitions établies à partir de pièces opératoires sont difficilement transposables sur des prélèvements partiels. Le taux de sous-estimation en cas d'HCA sur biopsie varie de 11 à 50 % (CIS canalaire de bas grade ou carcinome infiltrant). Une quantification de l'HCA a été proposée [10, 11] et utilisée au CLB [9] et ailleurs [12] : i) HCA  $\leq 2$  foci ou HCA  $> 2$  foci. Nous avons analysé dans une série rétrospective (SR), 300 cas d'HCA diagnostiqués au CLB sur des macrobiopsies 11G [9]. Cent seize patientes (39 %) étaient opérées et 184 surveillées (61 %). Les données de la surveillance n'étaient disponibles que pour 135 patientes non opérées avec un suivi moyen de 30 mois (6 mois à 6 ans). Trois patientes ont développé du CIS de grade intermédiaire (3 à 5 ans après la biopsie) et 1, un carcinome infiltrant à

Notes

un an dans un autre quadrant. Pour les patientes opérées, le diagnostic sur la pièce opératoire était bénin dans 75 % des cas. Les lésions cancéreuses se répartissaient entre 16 % de CIS de bas grade, 6 % de CIS de grades intermédiaire ou haut et 3 % de carcinome infiltrant. Le taux de malignité est significativement plus important avec une HCA > 2 foci qu'avec une HCA ≤ 2 foci ( $p = 0,008$ ) mais il n'est pas corrélé de façon significative à la taille du foyer de microcalcification ni à son ablation incomplète. L'analyse de régression logistique (calcul des risques relatifs, RR) retrouve deux facteurs prédictifs de sous-estimation : taille du foyer de microcalcification et extension de l'HCA. Le risque de malignité est réduit pour un foyer < 21 mm (RR : 0,5,  $p < 0,05$ ) par rapport à un foyer ≥ 21 mm, ce risque étant encore diminué si la lésion est < 6 mm (RR : 0,13,  $p < 0,01$ ). Il est aussi réduit pour les patientes avec HCA ≤ 2 foci par rapport aux HCA > 2 foci (RR 0,2,  $p < 0,01$ ). En cas d'ablation complète du foyer par macrobiopsie, le risque de malignité n'est pas significativement réduit par rapport au groupe avec ablation incomplète. En analyse multivariée, aucun cancer n'est retrouvé sur la pièce opératoire en cas de foyer < 6 mm si l'ablation du foyer radiologique est complète. À l'opposé, si le foyer fait 21 mm ou plus, le taux de cancers augmente de façon majeure (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 : sous-estimation de 27 % dans le groupe HCA ≤ 2 foci, contre 44 % dans le groupe HCA > 2 foci). En revanche, si la taille ≥ 6 mm et < 21 mm ou < 6 mm et si l'ablation est incomplète, le taux de cancers passe de 4 % dans le groupe HCA ≤ 2 foci à 38 % dans le groupe HCA > 2 foci. En combinant les trois critères cités, nous avons donc établi une stratégie de prise en charge des patientes avec HCA sur macrobiopsie (fig. 1). La chirurgie est indiquée pour un foyer ≥ 21 mm car l'échantillonnage est insuffisant. À l'opposé, si le foyer de microcalcification mesure < 6 mm et qu'il a été complètement enlevé, une simple surveillance pourrait être proposée. Lorsque le foyer 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

Notes

d'HCA  $\leq 2$  foci alors que la chirurgie serait indiquée pour les HCA  $> 2$  foci. Cette stratégie est utilisée au CLB depuis juin 2007, ce qui a permis de réaliser une étude prospective (93 dossiers d'HCA sur macrobiopsies 11G). La taille moyenne du foyer est de 13 mm dans la série prospective (SP) contre 18 mm dans la SR avec 53 % d'HCA  $\leq 2$  foci (SR : 72 %) et 47 % d'HCA  $> 2$  foci (SR : 28 %). Une biopsie chirurgicale a été réalisée pour 54 % des patientes (SR : 49 %) et une surveillance chez 46 % (SR : 61 %). Les indications chirurgicales ont été plus larges dans la SP que dans la SR, car la conformité avec l'arbre décisionnel était imparfaite : 13 % de non-conformité avec dans 84 % des cas par une chirurgie « excessive ». Sur les 36 patientes opérées, le taux de sous-estimation est de 25 %. Toutes les sous-estimations (fig. 1) sont retrouvées dans le groupe où une chirurgie était indiquée et aucune dans le groupe de patientes qui n'auraient pas dû être opérées. Ces résultats encourageants nous incitent à poursuivre dans le même sens afin d'épargner une chirurgie à 60-70 % des patientes.



**Figure 1** – Stratégie de prise en charge de l’HCA sur macrobiopsie 11 G au Centre Léon Bérard avec les taux de sous-estimation de la série rétrospective (SR) et de la série prospective (SP).

Notes

## Hyperplasie canalaire atypique associée à d'autres lésions

La présence d'atypies en cas de tumeur papillaire sur biopsie est une indication chirurgicale formelle car le taux de sous-estimation se situe entre 33 et 37 % [2-4]. Elle reste discutée s'il ne coexiste pas d'atypie [13], certains auteurs proposant une résection de la lésion résiduelle par macrobiopsie assistée par le vide [1].

Une abstention chirurgicale pourrait être proposée en cas de cicatrice radiaire [13] sauf s'il existe des atypies car le taux de sous-estimation se situe entre 20 et 24 % [2, 14].

La place de la chirurgie en cas de métaplasie cylindrique atypique reste controversée [15-19] si elle est isolée mais indiscutable en cas d'HCA associée, le taux de sous-estimation étant de 16 à 30 %.

En cas de mucocèle, la biopsie chirurgicale pourrait être réservée aux cas où il existe une HCA associée, le taux de sous-estimation étant de 25 à 33 % [4, 20].

### En pratique

Pour améliorer la prise en charge des lésions frontières, il deviendra donc nécessaire d'unifier nos techniques de prélèvements percutanés (privilégier les macrobiopsies qui donnent moins de sous-estimation avec au moins 12 carottes) mais aussi d'affiner nos indications de biopsies chirurgicales en isolant les différents diagnostics du groupe B3 et en organisant des réunions multidisciplinaires au cours desquelles des paramètres cliniques (masse ?), radiologiques (taille du foyer de microcalcifications, qualité de l'ablation de l'anomalie radiologique...) et histologiques seront utilisés.

*Notes*

## Références

1. Bianchi S, Caini S, Renne G *et al.* (2011) Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VACNB): a large multi-institutional study in Italy. *Breast* 20: 254-70
2. El Sayed ME, Rakha EA, Reed J *et al.* (2008) Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology* 53: 650-7
3. Rakha EA, Lee AH, Jenkins *et al.* (2010) Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer* 129: 1417-24
4. Rakha EA, Ho BC, Naik V *et al.* (2011) Outcome of breast lesions diagnosed as lesions of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including review of epithelial atypia. *Histopathology* 58: 626-32
5. Bianchi S, Caini S, Cattani MG *et al.* (2009) Diagnostic concordance in reporting breast needle core biopsies using the B classification-A panel in Italy. *Pathol Oncol Res* 15: 725-32
6. Zito FA, Verderio P, Simone G *et al.* (2010) Reproducibility in the diagnosis of needle core biopsies of non palpable breast lesions: an international study using virtual slides published on the world-wide web. *Histopathology* 56: 720-6
7. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D (2007) Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer* 109: 487-95
8. Houssami N, Ciatto S, Bilous M *et al.* (2007) Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 96: 1253-7
9. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N *et al.* (2008) 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* 196: 339-45
10. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JE, Page DL (2001) Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 25: 1017-21
11. Sneige N, Lim SC, Whitman GJ *et al.* (2003) Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 119: 248-53
12. Allison KH, Eby PR, Kohr J *et al.* (2011) Atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: suspicion for ductal carcinoma in situ can stratify patients at high risk for upgrade. *Hum Pathol* 42: 41-50

Notes

13. Noske APS, Fallenberg E, Richter-Ehrenstein C (2010) Flat epithelial atypia is a common subtype of B3 breast lesions and associated with non invasive cancer but not with invasive cancer in final excision histology. *Human Pathol* 41: 522-7
14. Doyle EM, Banville N, Quinn CM *et al.* (2007) Radial scars/complex sclerosing lesions and malignancy in a screening programme: incidence and histological features revisited. *50*: 607-14
15. Chivukula M, Bhargava R, Tseng G, Dabbs DJ (2009) Clinicopathologic implications of flat epithelial atypia in core needle biopsy specimens of breast. *Am J Clin Pathol* 131: 802-8
16. Lavoué V., Roger CM, Poiblanç M *et al.* (2011) Pure flat epithelial atypia (DIN 1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast Cancer Res Treat* 125: 121-6
17. Noel JC, Buxant F, Engohan-Aloghe C (2010) Immediate surgical resection of residual microcalcifications after a diagnosis of pure flat epithelial atypia on core biopsy: a word of caution. *Surg Oncol* 19: 243-8
18. Piubello Q, Parisi A, Eccher A *et al.* (2009) Flat epithelial atypia on core needle biopsy: which is the right management ? *Am J Surg Pathol* 33: 1078-84
19. Senetta R, Campanino PP, Mariscotti G *et al.* (2009) Columnar cell lesions associated with breast calcifications on vacuum-assisted core biopsies: clinical, radiographic and histological correlations. *Mod Pathol* 22: 762-9
20. Carkaki S, Lane DL, Gilcrease MZ *et al.* (2011) Do all mucocele-like lesions of breast require surgery ? *Clin Imaging* 35: 94-101

M.-E. Fondrevelle, N. Guerin, M. Peix, H. Mignotte, C. Faure, C. Clément-Chassagne ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

I. Treilleux a déclaré avoir un lien d'intérêt en tant que consultant/expert et dans le cadre de conférences/formations rémunérées pour les laboratoires Roche.

Notes

