

États précancéreux : qui ne pas opérer ?

High-risk breast lesions: who could be spared from surgery?

P.-E. Colombo¹, A. Mourregot¹, M. Gutowski¹,
A. Maran-Gonzalez², M.-C. Chateau² et P. Rouanet¹

Mots clés : cancer du sein, lésions histologiques à haut risque, chirurgie, hyperplasie canalaire et lobulaire atypique, néoplasies lobulaires, cicatrice radiaire

Keywords: breast cancer, high risk lesions, surgery, atypical ductal and lobular hyperplasia, lobular neoplasia, radial scar

Introduction

Le développement du dépistage du cancer du sein (CS) et des biopsies mammaires radioguidées ont conduit à une forte augmentation de diagnostic histologique de lésions à haut risque de CS. Le chirurgien sénologue est particulièrement impliqué dans la prise en charge multidisciplinaire de ces lésions et doit porter l'indication d'une exérèse chirurgicale complémentaire (ECC). Celle-ci sera souvent indiquée en raison :

- du *risque de sous-estimation* d'une lésion maligne, *in situ* ou invasive sur la pièce opératoire définitive ;
- de la nécessité d'exérèse de certaines lésions précancéreuses reconnues comme *précurseurs* du cancer canalaire *in situ* (CCIS) ou invasif ;
- enfin, de la nécessité d'une histologie complète afin d'évaluer le risque ultérieur de CS homo- ou controlatéral et de personnaliser *la surveillance*.

Actuellement, il n'existe pas de consensus dans la prise en charge des lésions à haut risque de CS. Les risques de sous-estimation ont été évalués sur des séries

1 Département de chirurgie oncologique, ICM Val d'Aurelle, 34298 Montpellier

2 Département d'anatomopathologie, ICM Val d'Aurelle, 34298 Montpellier

parfois anciennes, rétrospectives et d'effectif limité. Parallèlement aux progrès de l'expertise histologique, les outils de radiologie interventionnelle permettent des biopsies larges et multiples (macrobiopsies par aspiration [MAPA]) avec un diagnostic histologique fiable et dans de nombreux cas la résection complète de la lésion radiologique. Les indications d'ECC doivent être individualisées à la patiente et peuvent être discutées dans certaines situations à un faible risque au profit de mesures de surveillance adaptées.

Parallèlement au diagnostic histologique, plusieurs éléments seront à prendre en compte lors de l'évaluation de l'indication chirurgicale :

- *l'âge de la patiente, ses antécédents personnels* de biopsies mammaires, sa compliance à une surveillance ultérieure ;
- *les antécédents familiaux de CS* en particulier au 1^{er} degré ;
- *type et taille de l'anomalie radiologique initiale* et détermination de la *classification ACR* ;
- *le type de biopsie* réalisée (microbiopsie 14 g échoguidée ou large MAPA sous guidage stéréotaxique ou échographique 11, 9 voire 8 g) ;
- *l'analyse de l'imagerie post-biopsie* et sa comparaison avec l'imagerie initiale : résection complète ou non et pourcentage de lésion résiduelle, position du repère laissé en place par comparaison au siège initial.

La comparaison de l'imagerie pré- et post-biopsie avec les résultats histologiques permettront de déterminer *la concordance* entre la lésion radiologique et histologique. Il apparaît clair qu'en l'absence de concordance, la réalisation d'une nouvelle biopsie ou d'une ECC sera systématiquement indiquée.

Lésions épithéliales canalaire

Hyperplasie canalaire atypique (HCA) ou atypical ductal hyperplasia

En présence d'une HCA, le risque relatif (RR) de CS est multiplié par 4 avec un risque de CS à 10 ans de 17 à 26 % et justifie d'une surveillance rapprochée [1, 2]. Ce RR a été évalué à 8 en présence d'antécédents familiaux de CS au 1^{er} degré et serait diminué de façon importante (jusqu'à 80 %) par une hormonothérapie par tamoxifène ou par raloxifène. Du point de vue histologique, les lésions d'HCA sont caractérisées par la présence de cellules épithéliales atypiques sans réunir les différents critères diagnostiques du CCIS (*i.e.* ≤ 2 espaces canaux, ≤ 2 mm par foyer). Le diagnostic est ainsi difficile avec le CCIS de bas grade

en particulier en présence d'un échantillonnage insuffisant ou en cas de biopsie ciblée en périphérie d'une lésion cancéreuse. Le risque de sous-estimation d'une lésion maligne (CCIS ou invasif) après chirurgie apparaît donc majeur, varie de 15 à 45 % en fonction des séries (jusqu'à 65 %) et indique le plus souvent une ECC. Plusieurs études ont essayé de prédire le risque de conversion en cas d'HCA [3-9]. Il augmente en présence :

- de lésion cliniquement symptomatique ou survenant après 50 ans [2-5] ;
- d'une biopsie limitée (microbiopsie 14 g *vs* MAPA de 9-11 g) [2, 3] ;
- de microcalcifications évocatrices de CCIS, de distorsion architecturale, de classification ACR 4/5 ou de lésions résiduelles sur la mammographie post-biopsie [5, 7, 8] ;
- de lésions histologiques de plus de 15 mm [2, 5], de foyers multiples (≥ 3) [6] et/ou d'atypies cytonucléaires marquées [3, 7] ;
- enfin, d'un examen par un médecin anatomopathologiste moins entraîné [3].

Différents scores comme celui décrit par Ko *et al.* [5] ont été décrits dans le but de définir un sous-groupe d'HCA à faible risque pouvant bénéficier d'une surveillance simple. Ce score est calculé sur les 4 facteurs péjoratifs suivants : âge > 50 ans, masse palpable, présence de microcalcifications sur l'imagerie et lésions > 15 mm. En cas de score bas (< 3,5), le risque de sous-estimation apparaît très faible. Par ailleurs, d'autres séries ont montré que le risque de conversion était faible voire nul en cas de résection complète des microcalcifications par MAPA [8] en particulier en présence d'un nombre limité de foyers (≤ 2) [9]. Néanmoins, ces différents scores ou critères n'ont pas été validés dans d'autres séries [10] et plusieurs études de large effectif n'ont pas pu déterminer de groupes suffisamment favorables pour lesquels une ECC pourrait être évitée [3, 4] avec notamment 12 % de sous-estimation en cas de résection complète et moins de 3 foyers [6]. De plus, l'absence de rehaussement suspect à l'IRM ne permet pas de prédire l'absence de lésion maligne après ECC avec une VPN suffisante [11] et l'ECC reste la règle en cas de lésions d'HCA même en cas de résection radiologique complète.

Métaplasie canalaire atypique (MCA) ou atypie épithéliale plane (flat epithelial atypia)

Les lésions de MCA peuvent être isolées ou visualisées en périphérie d'un CCIS de bas grade, d'un CS invasif tubulaire ou lobulaire. Le rôle précurseur et la possibilité d'une évolution clonale vers le CCIS ou le cancer tubulaire ont

été suggérés par différentes études de biologie moléculaire [12] mais restent à confirmer. Le risque à long terme de CS après biopsie d'une MCA est encore mal connu (RR de 1, 5-2) mais semble très nettement inférieur à l'HCA et les modalités de surveillance sont encore controversées.

Le risque de sous-estimation après biopsie de lésions de MCA pures (sans lésions histologiques péjoratives associées) a été évalué comme modéré et varie en fonction des séries de 0 à 20 % (- 8 %) pouvant justifier d'une ECC ou non en fonction des auteurs [13-15]. Il varie en fonction de l'importance de l'échantillonnage (microbiopsie vs MAPA 9-11 g), de la taille de l'anomalie initiale et de la présence ou non de lésions résiduelles sur l'imagerie post-biopsie [13, 14]. Le risque de sous-estimation apparaît faible voire nul en cas de lésions de MCA pure ayant fait l'objet d'une résection complète ou quasi complète par MAPA [16], non classée ACR4/5 initialement et survenant chez une patiente sans antécédents familiaux de CS au 1^{er} degré [15, 17]. La réalisation d'une MAPA pourrait constituer une alternative intéressante à la chirurgie permettant d'obtenir un échantillonnage suffisant au diagnostic histologique de certitude [14]. L'indication opératoire reste par contre formelle en cas de lésions de MCA associées à d'autres lésions plus péjoratives type HCA avec un risque de sous-estimation évalué autour de 30 % [14, 16].

Néoplasies lobulaires (NL)

Les lésions de néoplasies lobulaires regroupent l'*hyperplasie lobulaire atypique* (HLA) et le *carcinome lobulaire in situ* (CLIS). Les NL ont été considérées longtemps comme un fort marqueur de risque de développement d'un CS homolatéral ou controlatéral avec un RR de 4-5 pour l'HLA et de 8-10 pour le CLIS et justifient d'une surveillance sénologique rapprochée [1]. Des données plus récentes ont émis l'hypothèse que le CLIS constituerait un précurseur non obligatoire du CS en particulier du CS lobulaire invasif avec une évolution clonale [18] pouvant justifier d'une exérèse prophylactique.

Le risque de sous-estimation d'une lésion mammaire plus avancée après biopsie d'une NL varie de façon très importante en fonction des études (de 0 à 70 %) et les indications d'ECC restent à ce jour encore discutées [19-21]. Certaines variantes de CLIS (*i.e.* CLIS pléomorphe, nécrose) sont associées à fort risque de découverte d'une lésion maligne et représentent une indication formelle d'ECC [21]. En cas de NL classique, le risque est plus élevé en présence d'une biopsie

limitée (microbiopsie 14 g) ou de lésions supérieures à 20 mm et apparaît faible (< 3-5 %) en cas de bonne concordance radio-histologique [19, 22], d'un nombre limité de foyer (< 4) et d'absence d'image suspecte ACR 4/5 à l'imagerie [19, 22]. En présence de ces différents critères, une surveillance attentive pourrait être suffisante.

Autres lésions à risque

Cicatrice radiaire (CR ou radial scar)

Les lésions de CR ou lésions sclérosantes complexes se présentent à la mammographie et à l'échographie sous la forme d'un nodule spiculé difficilement distinguable d'un CS. Dans plus de 40 % des cas, les lésions de CR pures (sans atypies ou CS associés) sont classées ACR 4/5 par l'IRM [23]. Les lésions de CR peuvent être isolées ou associées à des lésions atypiques ou cancéreuses (CS tubulaire), le plus souvent de bas grade. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une carcinogenèse progressive vers l'atypie et le CS justifiant leur ECC systématique [24]. Néanmoins, ces données ne sont pas totalement confirmées.

Le risque de sous-estimation d'une lésion cancéreuse après biopsie d'une CR pure (*i.e.* sans atypie) varie de 0 à 12 % avec une moyenne de 9 %. Ce risque apparaît donc relativement faible mais suffisamment élevé pour justifier en soit d'une ECC. Ce risque varie en fonction de la taille de la biopsie réalisée (14 *vs* 11 ou 9 g) et diminue très fortement en cas de CR ayant fait l'objet d'une MAPA, en particulier en cas de résection complète. L'absence de rehaussement pathologique à l'IRM pourrait également prédire le risque de CS en présence d'une CR pure avec une forte VPN (> 97 %) [11]. La preuve histologique définitive nécessaire en présence d'une CR pourrait être obtenue par MAPA qui permettrait d'éviter une ECC dans près de 78 % des cas [25, 26]. Cette stratégie nécessite néanmoins confirmation par de plus larges séries.

Lésions papillaires (LP)

Du point de vue histologique, le diagnostic des LP est parfois difficile vis-à-vis de lésions de CCIS et la classification entre les différentes LP qu'elles soient totalement bénignes, atypiques ou associées à des lésions de CCIS ou au CS papillaire invasif est parfois difficile à obtenir sur une simple biopsie. L'immunohistochimie

apporte une aide importante dans certains diagnostics différentiels (cycline D1, cytokeratine 5/6, RE...) [27].

La découverte d'une LP est classiquement une indication d'ECC compte tenu de la possibilité de sous-estimation d'une lésion atypique (justifiant une surveillance ultérieure) ou maligne. Ce taux varie en fonction des études publiées de 0 à 30 % [28]. Une méta-analyse de 34 séries regroupant 2236 LP opérées après biopsie l'a récemment évalué à 15.7 % [29]. Néanmoins, ce risque global varie en fonction de la présence ou non d'atypie et apparaît très élevé avec indication opératoire formelle en cas de LP atypiques (30 à 50 %) ou associées à d'autres lésions type HCA ou ALH sur la biopsie initiale [29-31]. En cas de LP bénignes, le risque a été diversement apprécié (0 à 10 %) et l'indication d'une ECC reste à ce jour controversée [28, 30, 32]. Les facteurs prédictifs de sous-estimation dans cette situation [31] sont : l'âge (> 65 ans), la réalisation d'une microbiopsie 14 g *vs* MAPA, le caractère périphérique (éloigné du mamelon) ou symptomatique de la lésion, sa taille (> 15 mm), un doute histologique ou un nombre de biopsies initiales limité. Il apparaît dans les séries récentes que le risque de conversion après MAPA 10 à 8 g d'une LP bénigne est extrêmement faible (0 à 4 %) [30, 32]. Cette technique pourrait constituer une bonne alternative permettant d'éviter une ECC en l'absence de lésions atypiques ou intracanalaires.

Conclusion

La prise en charge des lésions à haut risque de CS reste encore discutée à ce jour. L'indication opératoire est formelle en présence de lésions d'HCA, de CLIS pléomorphe, de CR ou de LP atypiques en raison du risque élevé de découverte d'une lésion maligne après ECC. Les lésions d'HLA, de MCA, de CLIS classique, les LP et les CR non atypiques peuvent être surveillées sous réserve de critères cliniques, radiologiques et histologiques stricts (concordance), en particulier si elles ont fait l'objet d'une résection complète par MAPA. La surveillance mammographique est en revanche nécessaire.

Références

1. Dupont WD, Page DL (1985) Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312: 146-51
2. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM *et al.* (2012) The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 136: 627-33

3. Deshaies I, Provencher L, Jacob S *et al.* (2010) Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast* 20: 50-5
4. Chae BJ, Lee A, Song BJ, Jung SS (2009) Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. *World J Surg Oncol* 7: 77
5. Ko E, Han W, Lee JW *et al.* (2008) Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 112: 189-95
6. Kohr JR, Eby PR, Allison KH *et al.* (2010) Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology* 255: 723-30
7. Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A *et al.* (2010) Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Ann Surg Oncol* 18: 752-61
8. Villa A, Tagliafico A, Chiesa F *et al.* (2011) Atypical ductal hyperplasia diagnosed at 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy performed on suspicious clustered microcalcifications: could patients without residual microcalcifications be managed conservatively? *AJR Am J Roentgenol* 197: 1012-8
9. Wagoner MJ, Laronga C, Acs G (2009) Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma *in situ* in subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 131: 112-21
10. Bendifallah S, Defert S, Chabbert-Buffet N *et al.* (2011) Scoring to predict the possibility of upgrades to malignancy in atypical ductal hyperplasia diagnosed by an 11-gauge vacuum-assisted biopsy device: an external validation study. *Eur J Cancer* 48: 30-6
11. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M *et al.* (2012) Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *AJR Am J Roentgenol* 198: 272-80
12. Aulmann S, Braun L, Mietzsch F *et al.* (2012) Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg Pathol* 36: 1247-52
13. Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H *et al.* (2013) Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. *Ann Surg Oncol* 20: 133-8
14. Rajan S, Sharma N, Dall BJ, Shaaban AM (2011) What is the significance of flat epithelial atypia and what are the management implications? *J Clin Pathol* 64: 1001-4
15. Uzoaru I, Morgan BR, Liu ZG *et al.* (2012) Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excite or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Arch* 461: 419-23
16. 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: 243-6
17. Ceugnart L, Doualliez V, Chauvet MP *et al.* (2013) Pure flat epithelial atypia: Is there a place for routine surgery? *Diagn Interv Imaging* 94: 861-9
18. Andrade VP, Ostrovnya I, Seshan VE *et al.* (2012) Clonal relatedness between lobular carcinoma *in situ* and synchronous malignant lesions. *Breast Cancer Res* 14: R103

19. Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C *et al.* (2012) Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma *in situ*) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 19: 3131-8
20. Lewis JL, Lee DY, Tartert PI (2013) The significance of lobular carcinoma *in situ* and atypical lobular hyperplasia of the breast. *Ann Surg Oncol* 19: 4124-8
21. Hussain M, Cunnick GH (2011) Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. *Eur J Surg Oncol* 37: 279-89
22. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B (2008) Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma *in situ* in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 21: 1208-16
23. Linda A, Zuiiani C, Londero V *et al.* (2012) Magnetic resonance imaging of radial sclerosing lesions (radial scars) of the breast. *Eur J Radiol* 81: 3201-7
24. Manfrin E, Remo A, Falsirollo F *et al.* (2008) Risk of neoplastic transformation in asymptomatic radial scar. Analysis of 117 cases. *Breast Cancer Res Treat* 107: 371-7
25. Rajan S, Wason AM, Carder PJ (2010) Conservative management of screen-detected radial scars: role of mammotome excision. *J Clin Pathol* 64: 65-8
26. Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ *et al.* (2008) Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) – an alternative to surgery in selected cases. *Breast* 17: 546-9
27. Yoshida M, Tsuda H, Yamamoto S *et al.* (2012) Loss of heterozygosity on chromosome 16q suggests malignancy in core needle biopsy specimens of intraductal papillary breast lesions. *Virchows Arch* 460: 497-504
28. Rizzo M, Lund MJ, Oprea G *et al.* (2008) Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 15: 1040-7
29. Wen X, Cheng W (2013) Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol* 20: 94-101
30. Bennett LE, Ghate SV, Bentley R, Baker JA (2010) Is surgical excision of core biopsy proven benign papillomas of the breast necessary? *Acad Radiol* 17: 553-7
31. Cheng TY, Chen CM, Lee MY *et al.* (2009) Risk factors associated with conversion from nonmalignant to malignant diagnosis after surgical excision of breast papillary lesions. *Ann Surg Oncol* 16: 3375-9
32. Wiratkapun C, Keeratitragoon T, Lertsithichai P, Chanplakorn N (2013) Upgrading rate of papillary breast lesions diagnosed by core-needle biopsy. *Diagn Interv Radiol* 19: 371-6