



HAL
open science

Prise en charge des hyperplasies canalaire atypiques : pertinence du schéma décisionnel du CLCC de Lyon, analyse rétrospective sur une série de patientes de l'Institut Curie

Gabrielle Journo

► **To cite this version:**

Gabrielle Journo. Prise en charge des hyperplasies canalaire atypiques : pertinence du schéma décisionnel du CLCC de Lyon, analyse rétrospective sur une série de patientes de l'Institut Curie. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01737640

HAL Id: dumas-01737640

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01737640>

Submitted on 19 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 166

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Prise en charge des hyperplasies canalaire atypiques : pertinence
du schéma décisionnel du CLCC de Lyon, analyse rétrospective
sur une série de patientes de l'Institut Curie

Présentée et soutenue publiquement
le 28 septembre 2017

Par

Gabrielle JOURNO

Née le 29 février 1988 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Fabienne Thibault, PH

Jury :

M. Le Professeur Cédric de Bazelaire, PU-PH Président

M. Le Professeur Philippe Bertheau, PU-PH

M. Le Professeur Bruno Boyer, PU-PH

Mme Le Professeur Catherine Uzan, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice, le docteur Fabienne Thibault, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'accueil chaleureux que m'ont témoignés le docteur Fereshteh Farkhondeh, ainsi que le docteur Véronique Mosseri.

Je souhaiterais exprimer ma gratitude aux professeurs Catherine Uzan, Cédric De Bazelaire, Philippe Bertheau et Bruno Boyer, pour avoir accepté de participer à ce Jury de thèse.

Je remercie enfin ceux qui me sont chers. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années. Je suis redevable à mes parents, Viviane et Gérard, ainsi qu'à mon frère Franck, pour leur soutien et leur confiance dans mes choix. C'est à eux que je dois l'aboutissement de mon parcours, ainsi que mon épanouissement à la fois professionnel et personnel.

Enfin, je remercie mon fiancé et futur époux Jordan pour son enthousiasme à l'égard de ce travail, ses attentions quotidiennes et la confiance qu'il me porte.

Liste des abréviations

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CCIS : carcinome canalaire in situ

CLI : carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : carcinome lobulaire in situ

CLCC : centre de lutte contre le cancer

FAR : femme à risque

HCA : hyperplasie canalaire atypique

HCS : hyperplasie canalaire simple

IC : institut Curie

MCA : métaplasie cylindrique atypique

RCP : réunion de concertation pluri-disciplinaire

THS : traitement hormonal substitutif

UDLT : unité ducto-lobulaire terminale

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 3 |
| PARTIE I : CORRELATION ANATOMO-RADIOLOGIQUE..... | 5 |
| <i>1/ Lésions « frontières ».....</i> | <i>5</i> |
| <i>2/ Traduction radiologique des lésions atypiques.....</i> | <i>16</i> |
| <i>3/ Modèles de progression de la cancérogenèse mammaire.....</i> | <i>18</i> |
| PARTIE II : ETUDE | 20 |
| INTRODUCTION..... | 21 |
| MATERIEL ET METHODE..... | 23 |
| <i>Construction de la base de données.....</i> | <i>23</i> |
| <i>Analyse statistique.....</i> | <i>25</i> |
| RESULTATS..... | 26 |
| <i>Population.....</i> | <i>26</i> |
| <i>Attitude décisionnelle et sous-estimation.....</i> | <i>28</i> |
| <i>Détail des cas de sous-estimation.....</i> | <i>29</i> |
| <i>Recherche de facteurs prédictifs de malignité.....</i> | <i>45</i> |
| DISCUSSION | 47 |
| <i>Difficultés diagnostiques de l'HCA.....</i> | <i>47</i> |
| <i>Valeur prédictive négative de l'arbre décisionnel de Lyon.....</i> | <i>48</i> |
| <i>Taux et facteurs de sous-estimation de l'HCA.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Limites.....</i> | <i>52</i> |
| CONCLUSION | 53 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 54 |

PARTIE I

Le cancer du sein est le carcinome le plus fréquent dans la population féminine, et le second en fréquence de mortalité. La baisse de la mortalité a été attribuée à l'association entre détection précoce grâce aux programmes de dépistage et efficacité accrue des thérapies adjuvantes systémiques.

La mise en place du dépistage organisé du cancer du sein et le développement du dépistage individuel se sont accompagnés d'une augmentation de l'incidence des images infra cliniques. Les biopsies mammaires percutanées stéréotaxiques représentent le mode d'investigation de référence de ces anomalies, la majorité de ces biopsies retrouvant des résultats bénins.

L'intervention chirurgicale est évitée pour les lésions bénignes, pratiquée de façon adaptée pour les lésions malignes, tandis que la prise en charge des lésions "frontières" est variable, conditionnée par le risque de sous-estimation pathologique [1,2].

1/ Lésions « frontières »

Une classification des lésions découvertes sur biopsie percutanée en fonction de leur probabilité de malignité a été mise en place par des anatomopathologistes européens [3,4]. Cette classification, non utilisée en France, est désignée dans la littérature par le terme anglo-saxon de « B-system » et comporte les grades suivants:

- B1 : tissu mammaire normal
- B2 : lésion bénigne
- B3 : lésions au potentiel biologique incertain
- B4 : lésion suspecte, mais dont le diagnostic est impossible en raison d'artefacts de fixation ou de dégradation tissulaire mécanique
- B5 : lésion maligne (B5a : carcinome in situ, B5b : carcinome invasif)

Les lésions comprises dans le spectre des lésions B3, sont :

- l'hyperplasie canalaire atypique (HCA)
- la métaplasie cylindrique atypique (MCA), aussi désignée sous le terme anglo-saxon de « flat epithelial atypia »
- la néoplasie intra-lobulaire
- le papillome avec ou sans atypie
- la cicatrice radiaire ou lésions sclérosantes complexes

Le dénominateur commun de ces lésions est leur potentielle association avec un cancer du sein, et pour certaines d'entre elles, un risque plus élevé de cancer du sein [5, 6, 7].

Rappel anatomique

Le sein est constitué d'une quinzaine de canaux galactophores principaux, s'abouchant par un pore mamelonnaire. Ces canaux principaux se ramifient en canaux secondaires de moyen et de petit calibre jusqu'à l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). Cette UTDL est constituée d'un canal galactophore terminal extra et intra lobulaire et d'un lobe constitué d'une dizaine d'acini (*figure 1*). Cette UTDL est disposée dans un tissu conjonctif lâche appelé tissu palléal, l'ensemble entouré de tissu adipeux. L'ensemble de l'arbre galactophorique est constitué d'une double assise cellulaire :

- une couche interne, dite « *luminale* », assurant une fonction sécrétoire
- une couche externe, dite « *basale* », constituée de cellules myo-épithéliales et de cellules souches

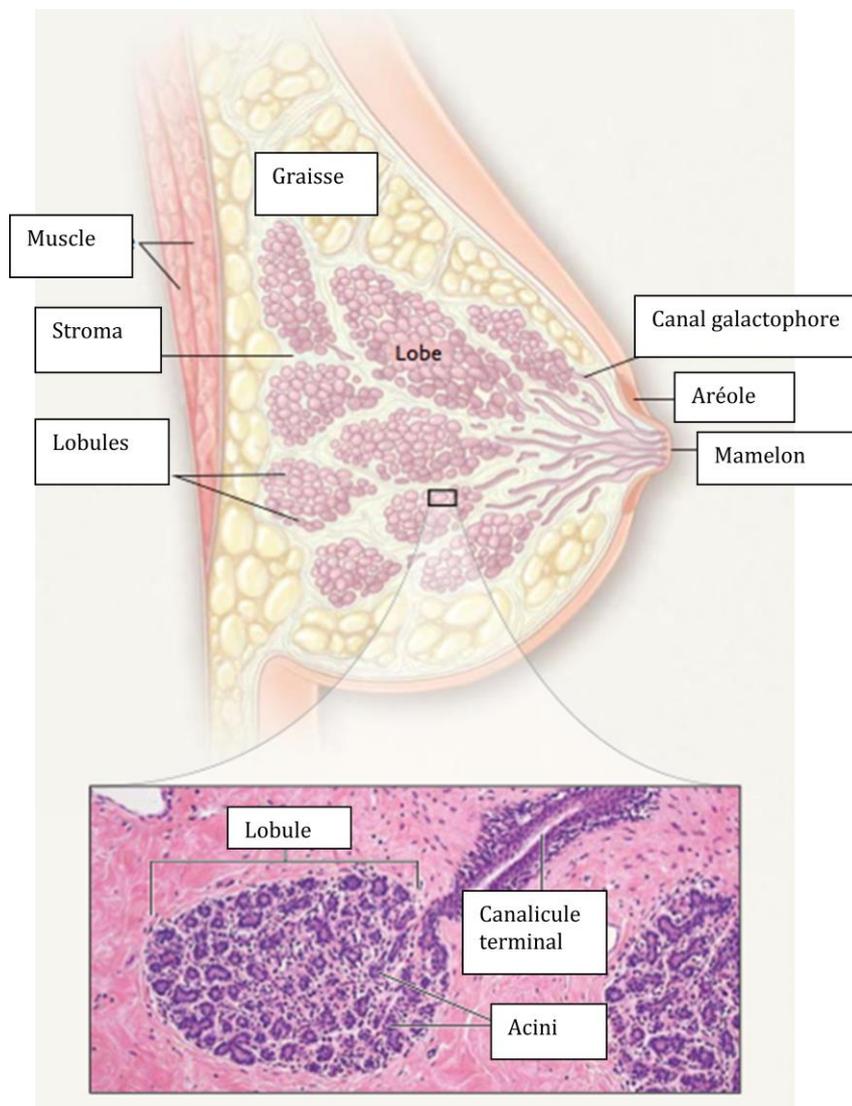


Figure 1 : Illustration de la micro-anatomie du sein, et microphotographie d'une unité ducto-lobulaire terminale.

Hyperplasie épithéliale canalaire

L'hyperplasie épithéliale canalaire est caractérisée par une augmentation du nombre de couches de cellules épithéliales au-dessus de la membrane basale. L'hyperplasie peut être :

- simple (*figure 2*)
- atypique (*figure 3*), présentant alors des atypies cytologiques et/ou architecturales. A la différence de l'hyperplasie canalaire simple (HCS), les cellules sont monomorphes et à limites nettes. En cas de difficultés diagnostiques sur le caractère atypique ou non d'une hyperplasie canalaire, le pathologiste peut s'aider d'immuno-marquages : l'HCS exprime les cytokératines de haut poids moléculaire (cK 5/6), cK 14, avec une surexpression variable des récepteurs aux œstrogènes, alors que l'hyperplasie canalaire atypique (HCA) est cK5/6 et cK 14 négative, et surexprime fortement les récepteurs aux œstrogènes.

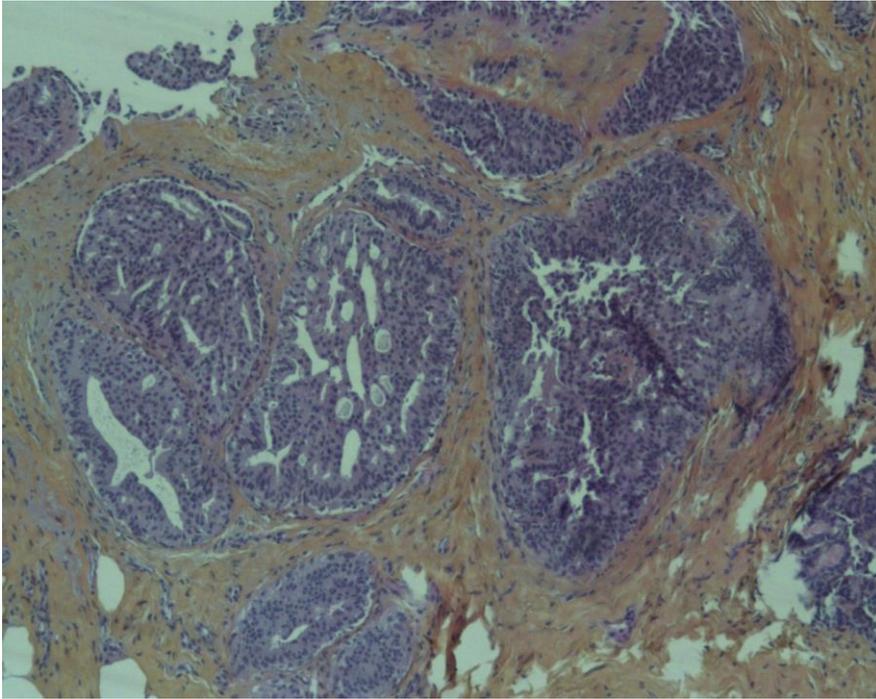
L'HCA est une lésion bénigne à risque augmenté de développement de cancer du sein. Sa proportion varie selon les études concernant les biopsies percutanées, micro et macro biopsies, et les biopsies chirurgicales de 1 à 9% [8].

Les patientes avec une lésion d'HCA sur une biopsie chirurgicale sont 4 à 5 fois plus à risque de développer un cancer du sein que la population générale, ce cancer atteignant aussi bien le même sein que le sein controlatéral [9].

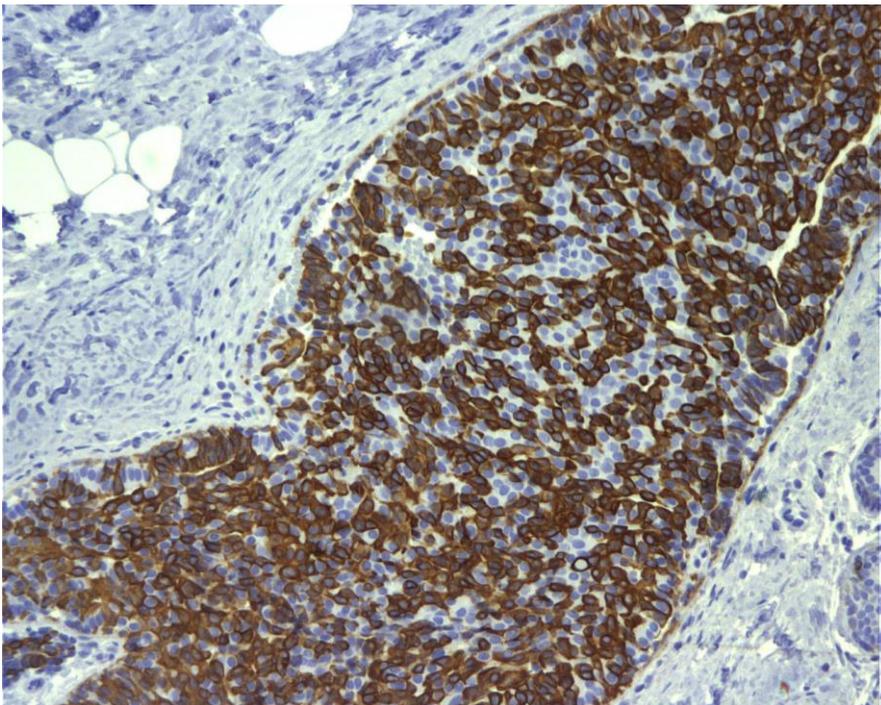
La plupart des études dans la littérature se sont concentrées sur l'HCA, du fait de sa fréquence élevée (4 à 14% des biopsies dirigées sur des microcalcifications) [10].

Les critères diagnostiques d'HCA ont été établis par David Page et acceptés par le College of American Pathologist en 1985 [9]. L'HCA se définit en histologie par une prolifération de cellules épithéliales dysplasiques monomorphes:

- soit une lésion hyperplasique avec des caractéristiques de carcinome canalaire in situ (CCIS) de bas grade qui ne remplit pas la totalité d'un canal
- soit une lésion avec les caractéristiques cytologiques et architecturales classiques d'un CCIS de bas grade mesurant moins de 2 mm [11,12, 13] (*figure 4*).



2. a.

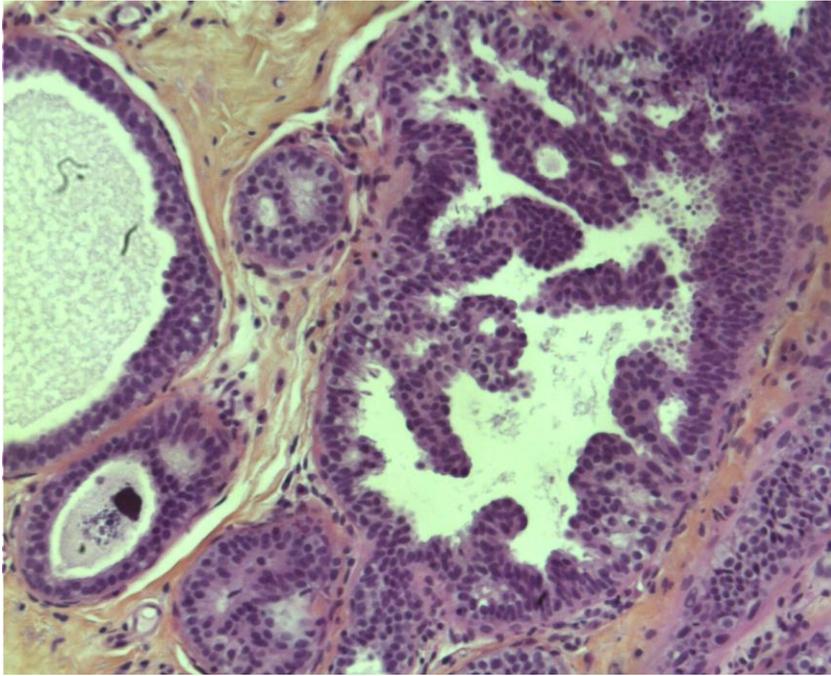


2. b.

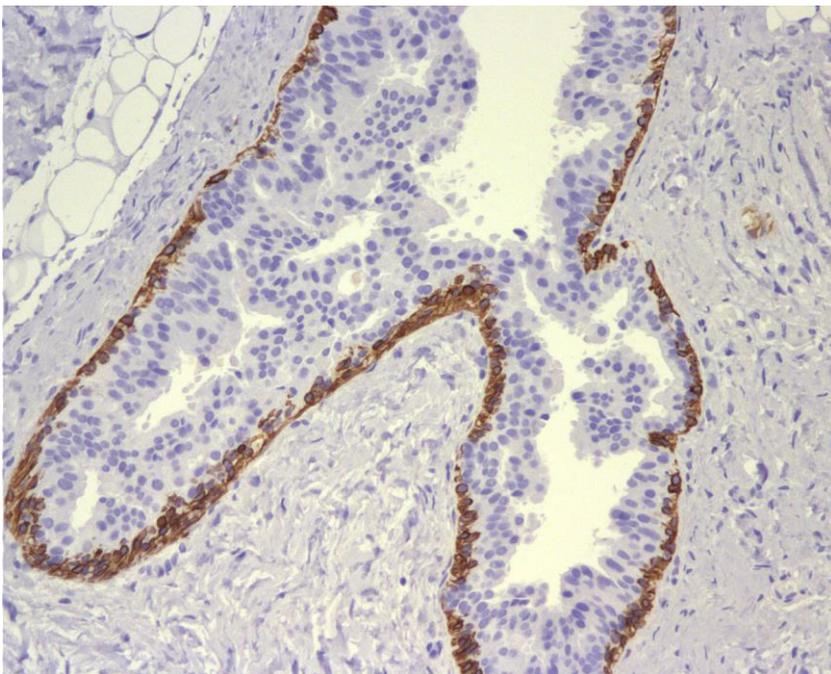
Figure 2 : hyperplasie canalaire simple (HCS)

Figure 2 a. Microscopie (HES x10)

Figure 2 b. Immuno-marquage au ck14 : les cellules myo-épithéliales et épithéliales sans atypie sont marquées, signant l'HCS.



3. a.



3. b

Figure 3. Hyperplasie canalaire atypique (HCA)

3. a. microscopie: prolifération de cellules monomorphes au sein d'un canal pathologique

3. b. immuno-marquage au ck14 : seules les cellules myo-épithéliales et épithéliales sans atypies sont marquées. Les cellules non marquées correspondent à des cellules atypiques.

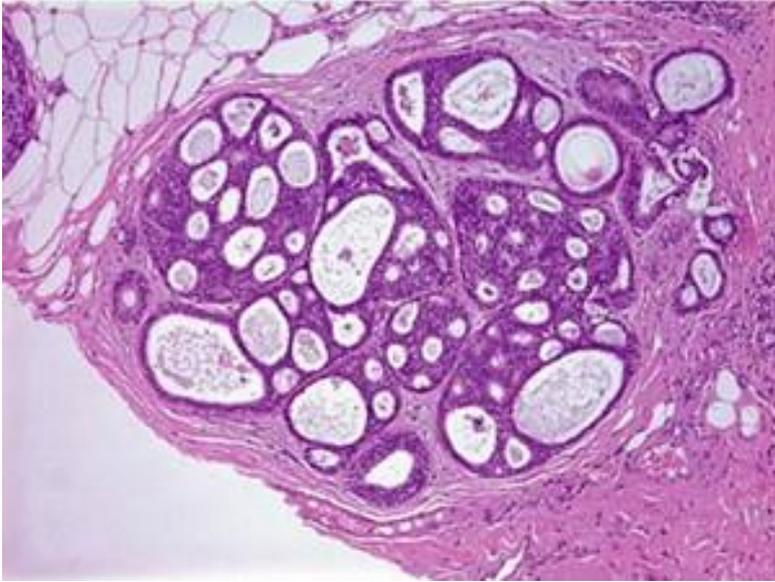


Figure 4. CCIS de grade 1, mesurant >2 mm

La distinction entre HCA et CCIS de bas grade est d'autant plus difficile que les échantillons biopsiques sont exigus. Cette distinction fait appel à la fois à des critères qualitatifs (cytologiques et architecturaux) et à des critères quantitatifs.

Métaplasie cylindrique

Les lésions de métaplasie cylindriques consistent en un remplacement de l'épithélium cubo-cylindrique normal par un épithélium de type cylindrique. Il s'agit d'une entité récemment décrite dans la classification OMS 2003, définissant 3 types de métaplasie cylindrique :

- simple
- hyperplasique, avec pluri-stratification de l'épithélium
- atypique (MCA)

La MCA correspond à des foyers de métaplasie cylindrique dont le revêtement épithélial est le siège d'atypies cytologiques et architecturales, constitué d'une seule couche cellulaire à gros noyaux ronds et uniformes (*figure 5*) [14]. Un certain nombre d'études ont montré que ces lésions de métaplasie cylindrique avec ou sans atypie étaient observées avec une fréquence accrue à proximité immédiate de lésions de carcinome in situ et survenaient plus volontiers en association avec des lésions de carcinome in situ de bas grade ou de carcinome infiltrant de type tubuleux [15].

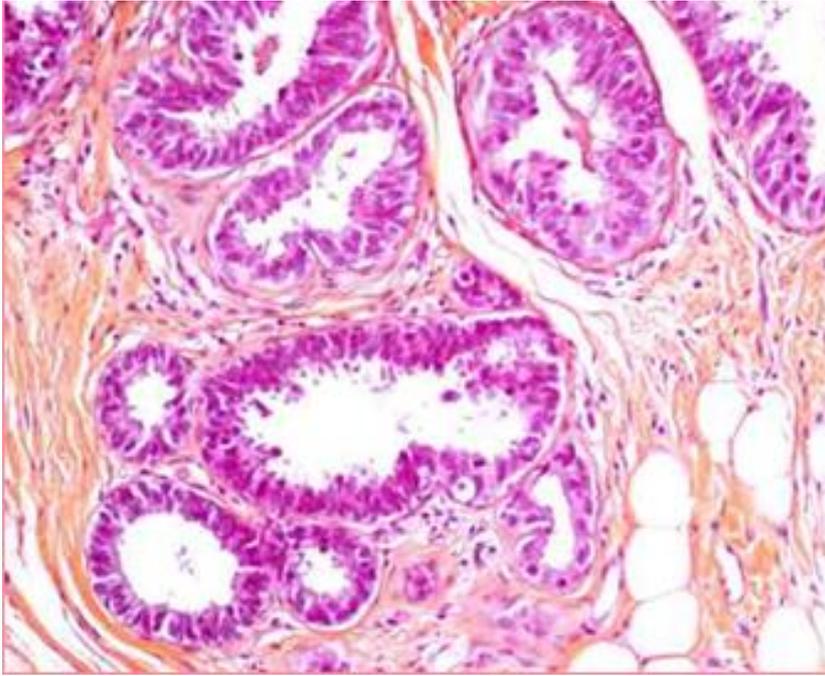


Figure 5. Métaplasie cylindrique atypique

Néoplasies intra-lobulaires

Les néoplasies intra-lobulaires sont classiquement divisées en :

- hyperplasie lobulaire atypique (HLA)
- carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Sur le plan morphologique, elles correspondent à la colonisation partielle ou totale de l'unité ducto-lobulaire par une prolifération atypique de petites cellules non cohésives avec des noyaux ronds, une chromatine uniforme et un cytoplasme peu abondant [16].

Dans l'HLA, l'unité ducto-lobulaire colonisée n'est pas distendue par la prolifération et sa lumière n'est pas oblitérée, à la différence du CLIS (*figures 6 et 7*).

Le risque de cancer invasif est réputé plus important pour le CLIS que pour l'HLA, cependant la différence entre ces 2 lésions repose sur des critères quantitatifs pouvant induire un certain degré de subjectivité. De plus, ces 2 lésions coexistent fréquemment et ont des caractéristiques génétiques communes, évoquant un continuum entre ces 2 formes, d'où la proposition de les regrouper sous le même terme de néoplasie lobulaire.

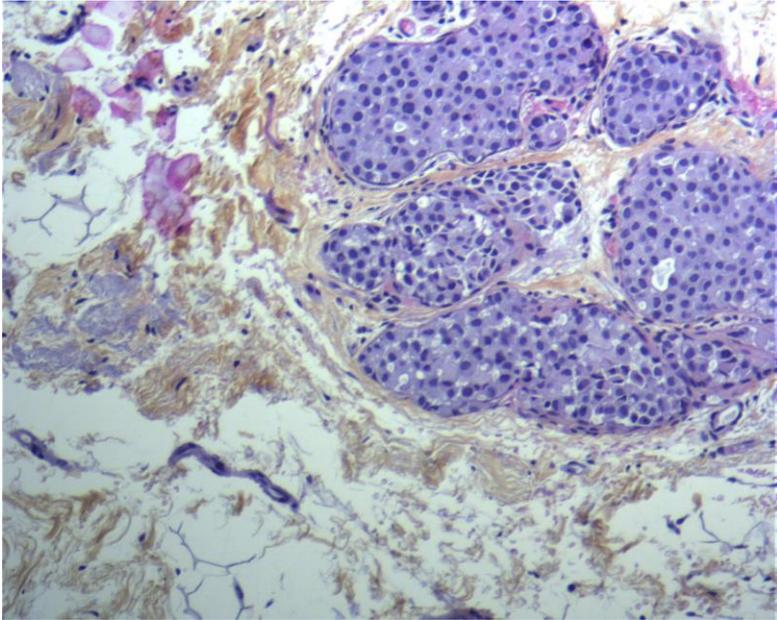
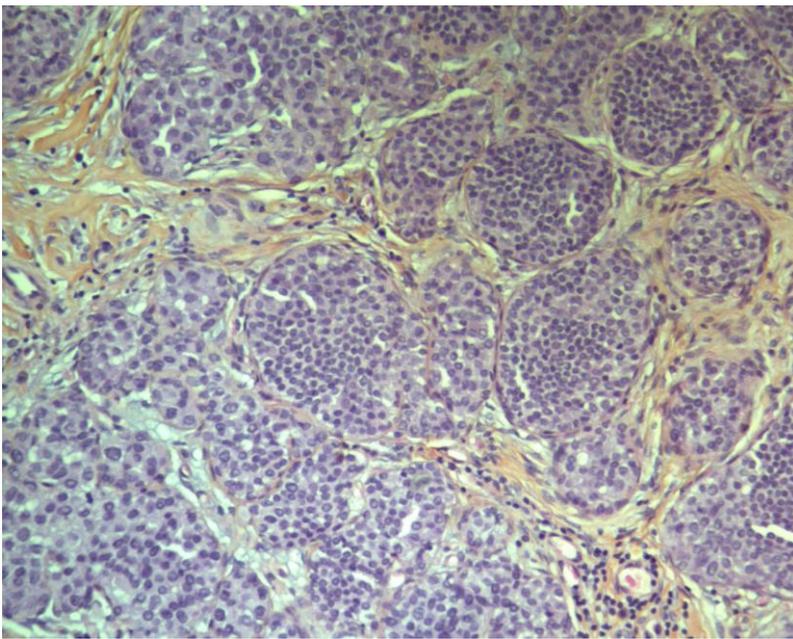
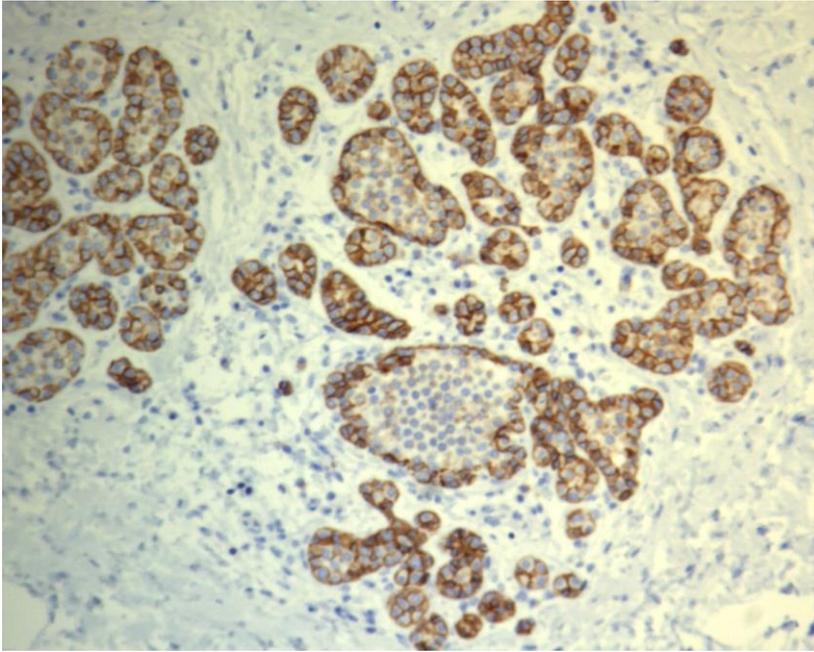


Figure 6. Hyperplasie lobulaire atypique (HLA) : lobules de taille normale, comblés par des cellules néoplasiques monomorphes



7. a



7. b

Figure 7. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique

7. a. microscopie : élargissement des lobules, distension et comblement des acini par des cellules néoplasiques monomorphes

7. b. immuno-marquage à l'E-cadherine : perte du marquage des cellules néoplasiques, non cohésives

Papillomes intra-ductaux

Il s'agit d'une prolifération d'architecture papillaire ou tubo-papillaire développée dans la lumière d'un canal dilaté, comportant des axes conjonctivo-vasculaires tapissés d'une assise de cellules épithéliales interne et myoépithéliale externe. On décrit le papillome :

- simple (*figure 8*)
- avec hyperplasie canalaire simple
- atypique

Le papillome simple peut être retrouvé à proximité d'une lésion cancéreuse infiltrante, sans augmentation du risque relatif, à la différence du papillome avec atypie pour lequel il existe un risque majoré de cancer du sein [17].

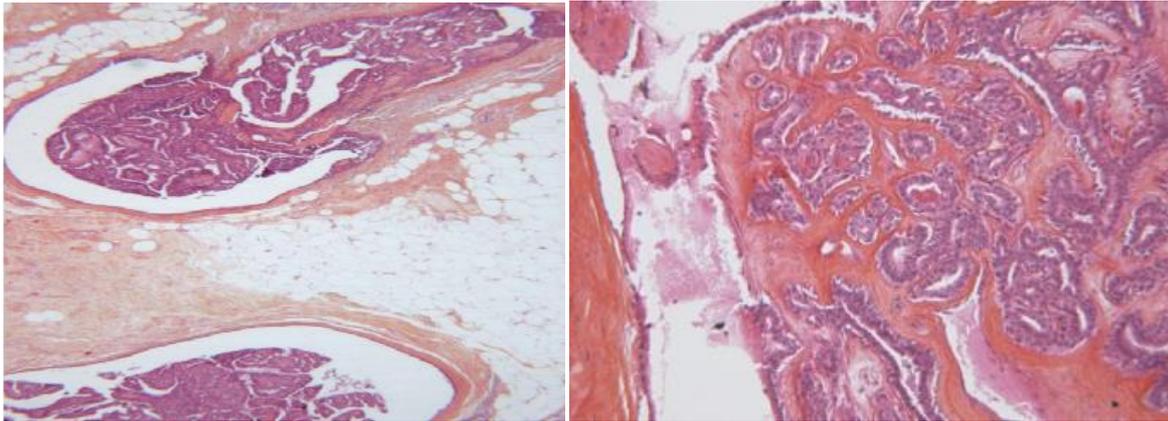


Figure 8. Papillome simple

Cicatrice radiaire et lésions sclérosantes complexes

Les cicatrices radiaires sont des lésions bénignes du sein caractérisées par un centre scléro-élastosique vers lequel convergent des canaux et des lobules (*figure 9*). Le terme de lésion sclérosante complexe est réservé aux cicatrices radiaires mesurant plus de 1cm et aux lésions dissymétriques avec des territoires scléro-élastosiques souvent prédominants, centraux et périphériques. Les cicatrices radiaires sont le plus souvent découvertes fortuitement dans le parenchyme mammaire adjacent d'une autre lésion mammaire ayant motivé l'intervention chirurgicale. Elles s'observent surtout chez les femmes de 40 à 60 ans et sont rarement découvertes avant 30 ans. L'examen mammographique montre le plus souvent une lésion spiculée, à centre radiotransparent, non condensé. Cet aspect n'est pas spécifique de la cicatrice radiaire et peut également s'observer pour un cancer étoilé. Toute lésion spiculée radiologique doit donc être analysée histologiquement. L'association concomitante d'une cicatrice radiaire et d'un carcinome a été rapportée par plusieurs auteurs [18], avec un risque relatif de 1,8 [19]. La présence d'une cicatrice radiaire associée à des lésions hyperplasiques, avec ou sans atypies, double le risque attribué à ces lésions. Pour les hyperplasies atypiques, le risque relatif passe de $RR = 3,8$ à $RR = 5,8$. Le risque augmente encore avec le nombre (> 1) et la taille (> 4 mm) des cicatrices radiaires.

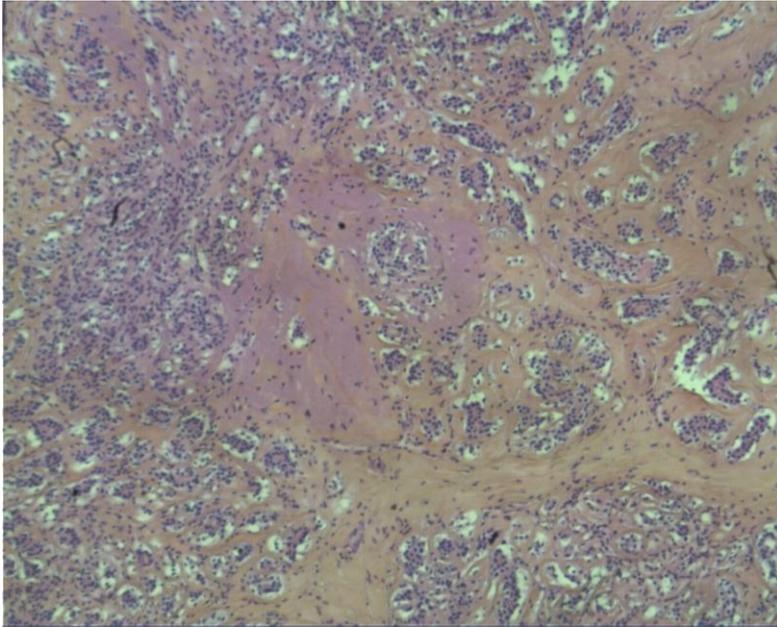


Figure 9. Microscopie : Cicatrice radiaire

2/ Traduction radiologique des lésions atypiques (HCA, MCA, néoplasies intra-lobulaires)

Les proliférations épithéliales atypiques n'ont pas de traduction radiologique spécifique.

Elles sont les plus souvent de découverte fortuite lors de l'examen histologique de prélèvements percutanés. Le signe d'appel le plus fréquent est celui d'un foyer de microcalcifications isolé, ces dernières siégeant soit dans des lésions bénignes (sécrétoires de siège intra-lobulaire), soit associées aux lésions atypiques. Le foyer peut être de forme ronde (siège intra-lobulaire) ou anguleux (siège intra-canaulaire) avec des calcifications décrites comme amorphes, punctiformes, régulières ou polymorphes lorsqu'elles sont en rapport avec une nécrose cellulaire (*figure 10*).

La preuve histologique est alors obtenue par macrobiopsie stéréotaxique, permettant de cibler le foyer de microcalcifications par des calculs de coordonnées spatiales sur des clichés dits stéréotaxiques

Rarement, les hyperplasies atypiques se traduisent par des masses ou des plages anormales en échographie. En IRM, un rehaussement non masse de distribution focale peut s'observer après injection de Gadolinium (*figure 11*).

Sachant que ces lésions s'intègrent dans un continuum lésionnel de bas grade, la règle est d'en proposer l'exérèse chirurgicale lorsque ce diagnostic a été établi par biopsie percutanée.

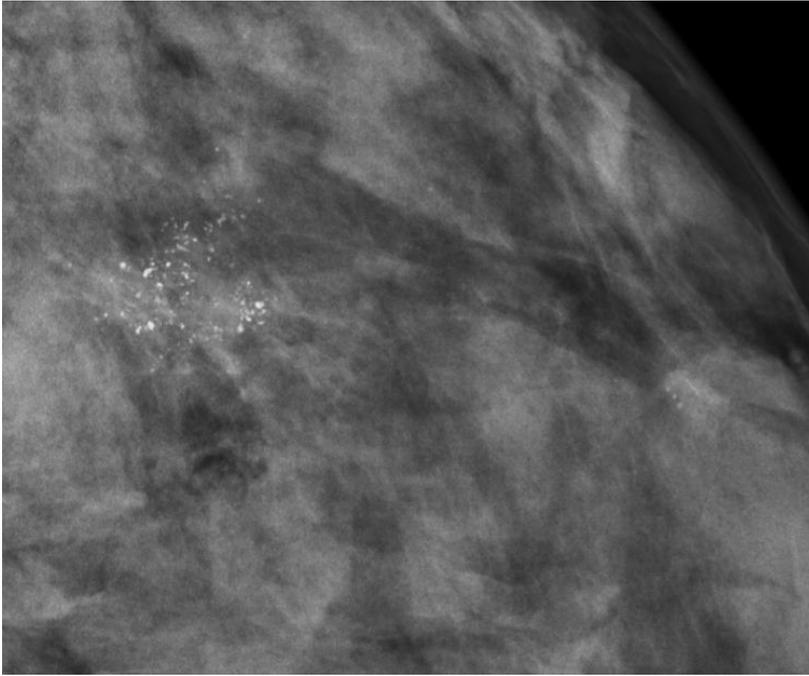


Figure 10. Mammographie : foyer anguleux de microcalcifications polymorphes.

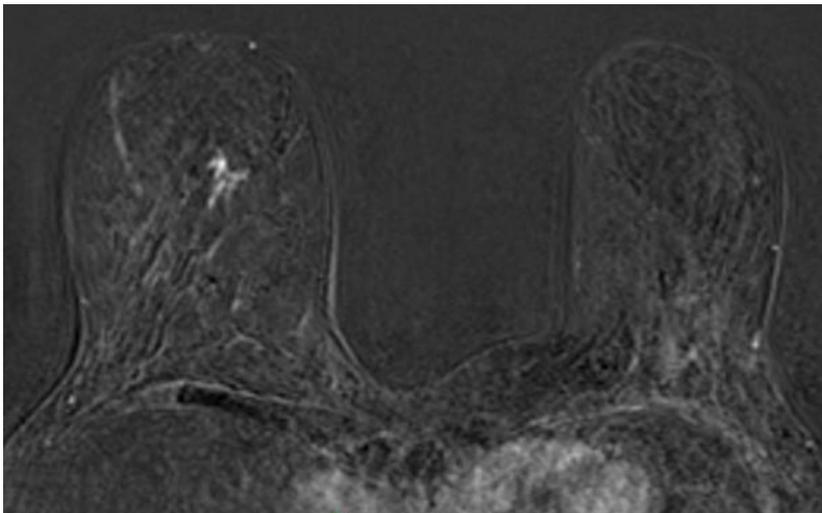


Figure 11. IRM, séquence de soustraction axiale T1 Fat Sat après injection de chélates de gadolinium: rehaussement non masse de distribution focale du quadrant supéro-interne du sein droit

3/ Modèles de progression de la cancérogénèse mammaire

Les 2 types les plus fréquemment retrouvés de cancers du sein sont les cancers canaux et lobulaires. Ces 2 entités ne préjugent pas du siège anatomique de la prolifération tumorale mais du caractère cohésif (type canalaire) ou non (type lobulaire) des cellules tumorales.

Le carcinome canalaire invasif (CCI) est le plus fréquemment rencontré, représentant 40 à 75% des cas.

Il existe 2 modèles de progression de la cancérogénèse pour le type canalaire, basés sur les altérations génomiques (mutations, additions et délétions) (figure 12) [20].

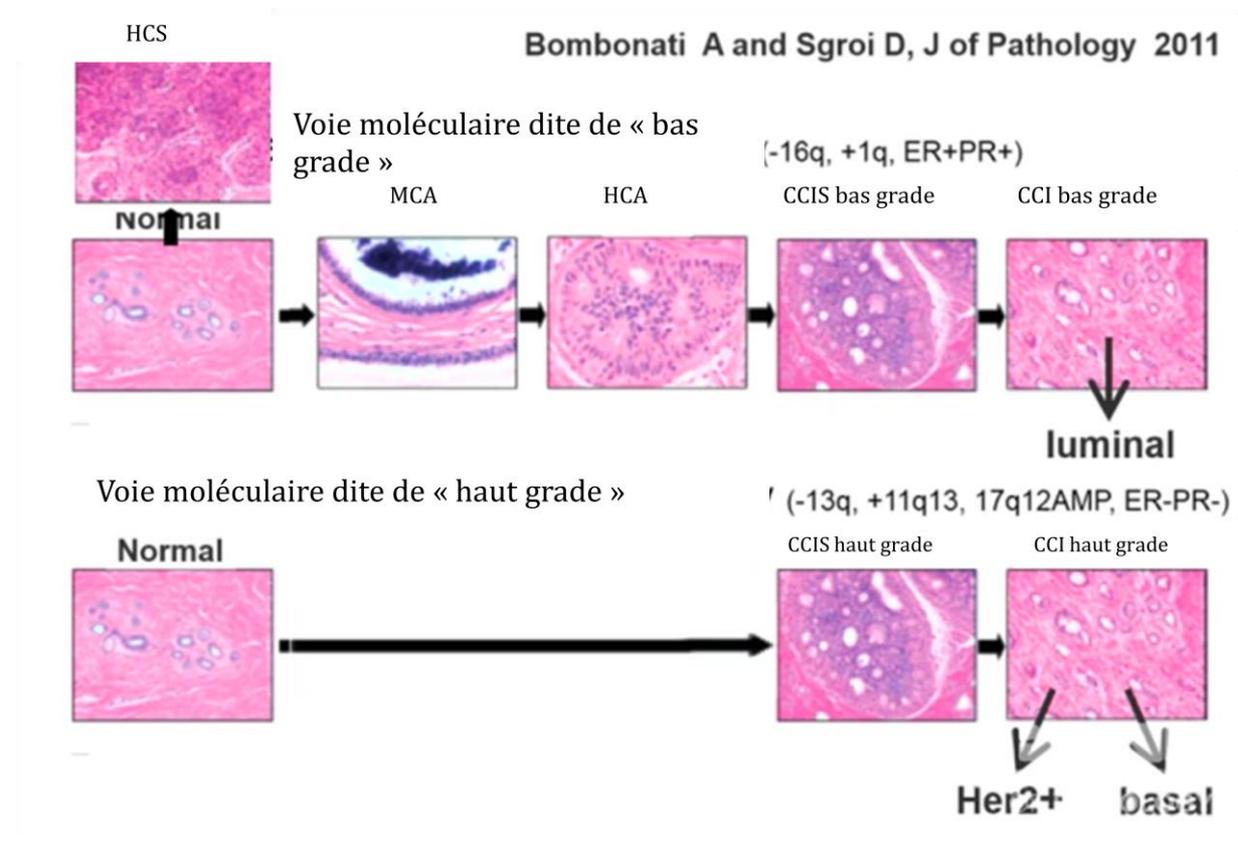


Figure 12. Classification moléculaire des cancers du sein selon 2 modèles de progression de la cancérogénèse mammaire.

CCI : carcinome canalaire infiltrant, CCIS : carcinome canalaire in situ, HCA : hyperplasie canalaire atypique, HCS : hyperplasie canalaire simple, MCA : métaplasie cylindrique atypique

En effet, les données morphologiques, épidémiologiques et immuno-histochimiques supportent l'hypothèse que MCA, HCA et CCIS de bas grade représentent un continuum. Plusieurs études, dont O'Connell et al [21], ont identifié la perte d'hétérozygotie du bras long chromosome 16 (16q) dans les lésions d'HCA et révélé que cette altération était plus fréquemment partagée avec les CCIS de bas grade comparativement aux CCIS de haut grade. De la même manière, Moinfar et al. [22] ont rapporté un taux particulièrement élevé de perte d'hétérozygotie du chromosome 16q dans les MCA. En revanche, cette altération génomique n'était pas observée dans les HCS.

Ma et al. [23] ont démontré que l'HCA et le CCIS de bas grade (ainsi que le CCI de bas grade) partageaient un profil d'expression génique quasi identique (gènes associés à l'expression du récepteur aux œstrogènes) alors que le CCIS de haut grade (ainsi que le CCI de haut grade) possédait un profil d'expression génique différent (gènes associés à l'activité mitotique et au cycle cellulaire).

Ainsi, ces études ont montré :

- qu'il existe 2 voies moléculaires différentes corrélées au grade tumoral, et que le CCIS est un précurseur direct du CCI
- que l'HCA est un précurseur du CCIS de bas grade
- que la MCA est un précurseur de l'HCA
- que l'HCS n'est pas un précurseur de l'HCA

L'HCA occupe donc une zone de transition dans la cancérogenèse mammaire, entre lésion bénigne et maligne, et partage des caractéristiques histologiques communes avec le CCIS.

La distinction entre ces deux entités étant arbitraire, la question se pose quant à la prise en charge de l'HCA trouvée sur une biopsie percutanée.

PARTIE II

Introduction

Lors du diagnostic d'HCA sur biopsie percutanée, une exérèse chirurgicale est généralement recommandée du fait du risque de CCIS ou de carcinome invasif sous-jacent sur la pièce de mastectomie [24]. De nombreuses études ont analysé ce taux de sous-estimation après macrobiopsie percutanée, allant de 11% à 68% [25]. Certaines équipes ont tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de sous-estimation, afin d'établir des recommandations pour la prise en charge de patientes avec une HCA diagnostiquée sur une macrobiopsie percutanée [26, 27]. Plusieurs auteurs ont étudié des critères anatomopathologiques, notamment l'extension de l'HCA dans des canaux et/ou des lobules sur les prélèvements biopsiques, définissant des « foci d'HCA » [28], et ont démontré qu'il n'y avait pas de sous-estimation lorsque l'HCA était confinée à 1 ou 2 foci sur les prélèvements biopsiques [28, 29, 30].

Objectif de l'étude

Pour identifier un sous-groupe de patientes pouvant sans risque éviter la chirurgie, une étude rétrospective a été menée au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) Léon Bérard de Lyon, sur une série de 300 patientes avec une HCA diagnostiquée sur une macrobiopsie stéréotaxique 11G entre février 1999 et mai 2005 [31]. Dans cette étude, 116 patientes ont été opérées et, parmi les 184 qui n'ont pas été opérées, les données évolutives ont été recueillies chez 135 avec une durée moyenne de suivi de 30 mois (extrêmes : 6 mois-6 ans). Dans le groupe chirurgical, 29 carcinomes ont été découverts (26 CCIS et 3 CCI) ; le taux de sous-estimation était de 25 % (29/116). Dans le groupe surveillé, 4 carcinomes ($4/135 = 3\%$) ont été détectés (3 CCIS et 1 CCI). Les auteurs admettent la surveillance radiologique comme alternative prudente à l'intervention chirurgicale selon trois caractéristiques :

- la taille du foyer de calcifications ciblé sur les mammographies
- le caractère complet de l'exérèse des microcalcifications lors de la macrobiopsie percutanée
- le nombre de « foci » d'HCA sur les prélèvements macrobiopsiques

Cette étude a mené à la proposition de prise en charge suivante (figure 13) :

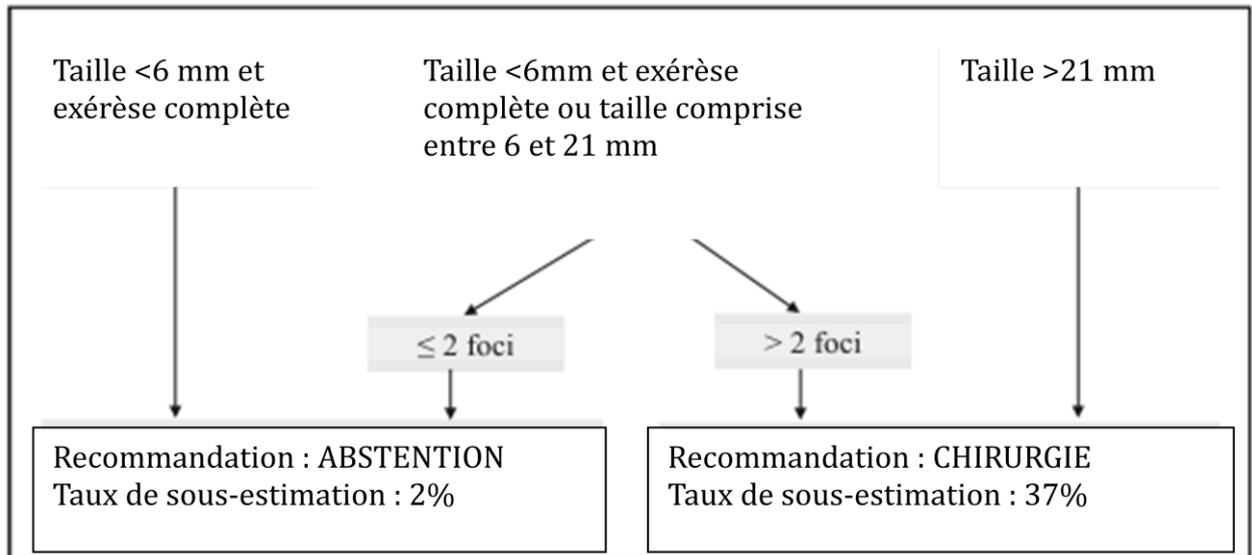


Figure 13. Arbre décisionnel du CLCC de Lyon [31]

Une seconde étude menée au CLCC de Lyon de juin 2007 à juin 2012 a validé de façon prospective cet arbre décisionnel sur une série de 124 patientes [32].

Notre étude a pour objectif d'évaluer de façon rétrospective la pertinence du schéma décisionnel proposé par le CLCC de Lyon sur une série de patientes de l'Institut Curie (IC), et définir ainsi un sous-groupe exempt de risque de sous-estimation à l'égard duquel l'abstention chirurgicale serait concevable.

Matériel et Méthode

Construction de la base de données

Dans cette étude, nous avons recensé dans nos bases de données toutes les patientes avec un diagnostic d'HCA sur une macrobiopsie stéréotaxique de février 2011 à décembre 2015 à l'IC.

Les critères d'exclusion étaient :

- une lésion de plus haut grade de malignité associée sur la macrobiopsie stéréotaxique : carcinome canalaire infiltrant (CCI), carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou CCIS
- une lésion lobulaire atypique associée : carcinome lobulaire in situ (CLIS) ou HLA
- un cancer du sein homolatéral synchronique

Toutes les macrobiopsies stéréotaxiques ont été réalisées pour microcalcifications par des radiologues séniors à l'IC de février 2011 à décembre 2015 sur table de radiologie dédiée par système de biopsie avec aspiration par le vide Mammotome® (ou SenoRX®), doté d'une aiguille de 11 à 8G.

La taille de la lésion (extension des microcalcifications) était mesurée sur la mammographie initiale. Une radiographie des prélèvements permettait d'attester la présence des microcalcifications ciblées et d'estimer la représentativité de l'échantillonnage.

Si l'exérèse des microcalcifications de la zone cible était complète, un clip était immédiatement mis en place dans cette zone, et une mammographie de contrôle permettait de vérifier la position du clip.

Le diagnostic d'HCA sur le matériel de biopsie était fait par un pathologiste entraîné, puis relu par un second pathologiste selon les critères définis plus haut. Deux sous-classes ont été identifiées en fonction de l'extension de l'HCA au sein des canaux et/ou des lobules :

- HCA confinée à 1 focus ou 2 foci
- HCA atteignant au moins 3 foci

La taille des foci d'HCA, ainsi que le nombre et la taille des prélèvements étaient également notés. La qualité de l'exérèse (complète ou incomplète) était jugée sur la mammographie de contrôle à distance de la biopsie.

Les critères suivants ont été également pris en compte et reportés dans notre base de données :

- âge,
- statut hormonal,
- prise d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause,
- statut « femme à risque » (FAR) défini par la présence d'une mutation délétère des gènes BRCA1 ou BRCA2 ou d'un sur-risque important du fait d'antécédents familiaux,
- antécédents personnels de cancer du sein,
- masse associée (palpable ou échographique),
- lésion associée sur la biopsie : métaplasie cylindrique atypique (MCA), mucocèle, papillome, cicatrice radiaire

Chaque résultat de biopsie était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, avec présence d'au moins un pathologiste et un radiologue, tous deux spécialisés en pathologie mammaire.

En cas de décision chirurgicale, un repérage pré-opératoire métallique sous mammographie était réalisé pour garantir une exérèse correcte de la lésion.

Le résultat histologique final après chirurgie était classé en bénin ou malin :

- toute lésion d'HCA résiduelle ou autre lésion atypique était classée comme bénigne
- les lésions de CCIS, CLIS de forme agressive / pléomorphe, et les carcinomes invasifs (canalaires et lobulaires) étaient classées malignes

Analyse statistique

En nous fondant sur les études antérieures [26], le taux de sous-estimation attendu sur la pièce d'exérèse chirurgicale dans notre étude a été estimé à environ 20%.

Pour une sensibilité à 98%, un intervalle de confiance à $\pm 7\%$ et une précision (écart type) à $\pm 3,5\%$, le nombre de sujets nécessaires pour l'étude a été estimé à 80. Les données ont été analysées en utilisant le test du Chi-2, le test exact de Fischer et le test de Kruskal Wallis. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Population

- 211 patientes consécutives avec un diagnostic d'HCA sur une macrobiopsie stéréotaxique de février 2011 à décembre 2015 dans notre institution, ont été recensées, parmi lesquelles 110 ont été exclues du fait de la présence d'un ou plusieurs critères d'exclusion.
- 3 patientes n'ont pas été opérées : deux patientes avaient refusé la chirurgie et une patiente était en cours d'hormonothérapie néo-adjuvante pour CCI controlatéral synchrone lors de notre étude.
- 98 patientes ont donc été incluses dans l'analyse finale de confrontation histologique entre cylindres de macrobiopsie et pièces d'exérèse chirurgicale (*figure 14*).

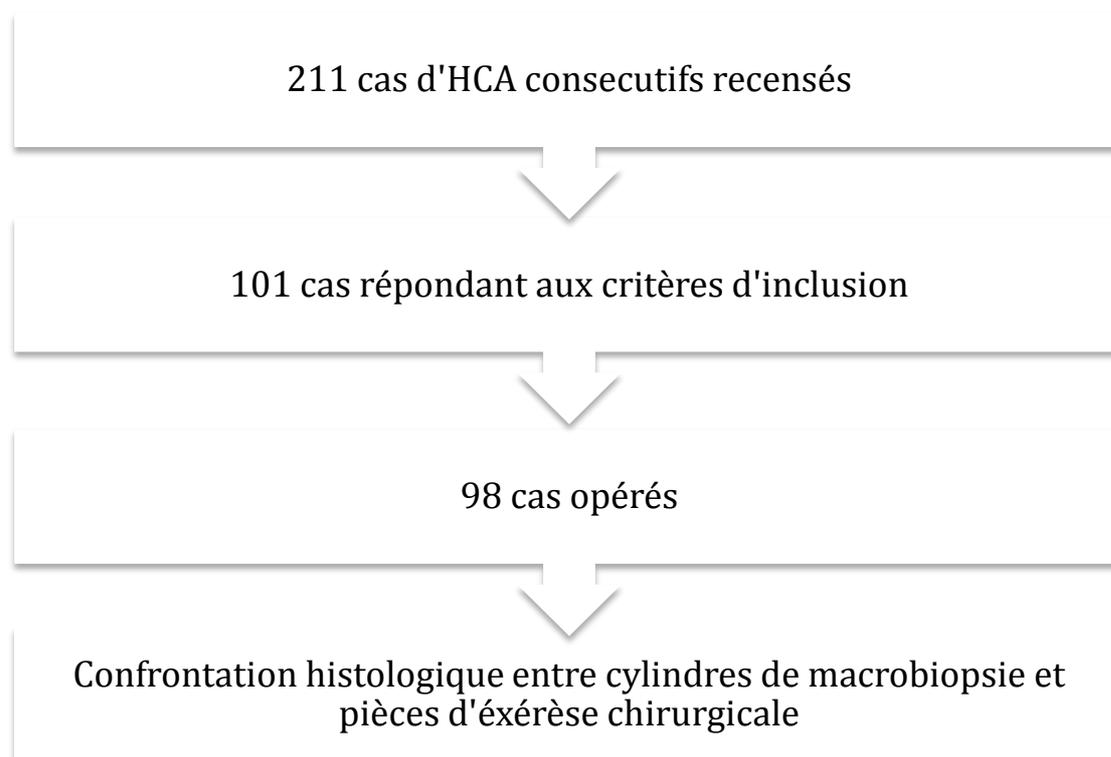


Figure 14 : sélection de la population d'étude

Le tableau 1 présente les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques des 98 patientes opérées de notre étude, en comparaison avec l'étude rétrospective de Lyon (population totale et patientes opérées) [31]. L'âge moyen des patientes était de 56 ans (compris entre 38 et 86 ans). 55 patientes étaient ménopausées (56%), dont 18 avait pris un traitement hormonal substitutif (THS). Le pourcentage d'exérèse complète et le nombre de foci étaient significativement plus élevés dans le groupe des patientes opérées de l'étude de Lyon que dans notre population. En revanche, l'âge et la taille des microcalcifications ne différaient pas significativement.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques des patientes, en comparaison avec la série du CLCC de Lyon.

| | Patientes opérées de notre série (n=98) | Population totale de l'étude de Lyon (n=300) | Patientes opérées de l'étude de Lyon (n=116) | p |
|--|--|---|---|----------|
| Age au diagnostic | | | | |
| moy (écart-type) | 56 (11) | 55 (8) | 54 (8) | >0,2 |
| Min - max | 38-86 | 38 - 77 | | |
| Taille du foyer de micro calcifications (mm) | | | | |
| moy (écart-type) | 17 (18) | 14 (15) | 18 (17) | >0,73 |
| min-max | 3 - 100 | 2 - 90 | | |
| Nb de patientes selon la taille du foyer cible | | | | |
| <6mm | 30%(29) | nr | nr | |
| [6mm-21mm[| 43%(42) | nr | nr | |
| ≥21mm | 27%(27) | nr | nr | |
| No. Foci HCA | | | | |
| ≤2 | 80%(78) | 72%(217) | 38% (54) | <0,0001* |
| >2 | 20%(20) | 28%(83) | 62% (72) | |
| Exérèse complète à la macrobiopsie | | | | |
| oui | 30%(29) | 60%(180) | 43% (50) | <0,045* |
| non | 70%(69) | 40%(120) | 57% (66) | |

* test du Chi-2 nr : non renseigné

Attitude décisionnelle et sous-estimation

Le tableau 2 résume les caractéristiques radiologiques et histologiques de nos patientes selon leur répartition dans les 4 bras et 2 sous-types de pris en charge selon l'arbre décisionnel de Lyon (Cf. *figure 13*).

1/ Abstention (bras 1 et 2)

Dans le bras 1 où le foyer de microcalcifications mesurait <6 mm et l'exérèse était complète, il y avait 100% de lésions bénignes.

Dans le bras 2 où le foyer de microcalcifications mesurait <6 mm et l'exérèse était incomplète, ou mesurait entre 6 et 21 mm avec ≤ 2 foci, il y avait 93% de lésions bénignes.

2 / Chirurgie (bras 3 et 4)

Dans le bras 3 où le foyer de microcalcifications mesurait <6 mm et l'exérèse était incomplète, ou mesurait entre 6 et 21 mm avec >2 foci, il y avait 67% de lésions bénignes.

Dans le bras 4 où le foyer de microcalcifications mesurait ≥ 21 mm, il y avait 52% de lésions bénignes.

L'analyse statistique montre une différence significative entre les pourcentages de bénins et malins observés entre les 2 bras « abstention » versus les 2 bras « chirurgie » (test exact de Fischer, $p < 0,0001$).

Tableau 2. Résultat histologique sur pièce d'exérèse chirurgicale selon les bras de prise en charge recommandée par l'étude de Lyon, appliqués dans notre population

| Recommandation | Sous-groupe selon l'arbre décisionnel de Lyon | Nb de patientes (n=98) | Résultat bénin | Résultat malin |
|---------------------|--|------------------------|----------------|----------------|
| Bras 1 : abstention | Taille microcalcifications<6mm et exérèse complète | 17(17%) | 17(100%) | 0(0%) |
| Bras 2 : abstention | Taille microcalcifications<6mm et exérèse incomplète ou 6mm≤taille<21mm et ≤2 foci | 42(43%) | 39(93%) | 3(7%) |
| Bras 3 : chirurgie | Taille microcalcifications<6mm et exérèse incomplète ou 6mm≤taille<21mm et >2foci | 12(12%) | 8(67%) | 4(33%) |
| Bras 4 : chirurgie | Taille microcalcifications≥21mm | 27(28%) | 14(52%) | 13(48%) |
| Total | | 98 | 78 | 20 |

Il y avait 20 cancers manqués sur 98 patientes (taux de sous-estimation de 20%) :

- 3/59 soit 5% dans la catégorie abstention
- 17/39 soit 44% dans la catégorie chirurgie

Cependant, le pourcentage de malins dans la catégorie abstention étant compris dans un intervalle de confiance à 95% de [1,06 – 14,1], il ne diffère pas significativement du taux de sous-estimation de 2% de l'étude de Lyon (test exact de Fischer, $p>0,64$).

Détail des cas de sous-estimation

Les 20 cancers méconnus consistaient en 17 CCIS purs (bas grade, n=1 ; grade intermédiaire, n=8 ; haut grade, n=6 ; grade indéfini, n=2), 1 carcinome canalaire micro-infiltrant et 2 CCI de type tubuleux associés à du CCIS (Tableaux 3 et 4).

Tableau 3. Détail des 17 cas de sous-estimation dans les bras « chirurgie »

| Age | Ménopause | THS | FAR | ATCD personnel mammaire | Taille (mm) | Exérèse | Nb de foci | Lésion associée | Histologie définitive |
|--------|-----------|-----|-----------|-----------------------------|-------------|------------|------------|--------------------------|---|
| 68 ans | oui | n | n | n | 7 | complète | 3 | MCA | CCIS grade intermédiaire |
| 44 ans | n | n | non mutée | n | 10 | complète | 3 | MCA | CCIS |
| 63 ans | oui | nr | n | n | 60 | incomplète | 2 | n | CCIS grade bas + intermédiaire |
| 65 ans | oui | n | n | CCI controlatéral 2013 | 30 | incomplète | 3 | MCA | CCIS haut grade + Extension pagetoïde |
| 47 ans | n | n | n | HCA homolatéral 2011 | 30 | incomplète | 3 | n | CCIS grade bas + intermédiaire |
| 69 ans | oui | oui | n | n | 25 | incomplète | 6 | MCA | CI tubuleux + CCIS grade intermédiaire |
| 41 ans | n | n | n | CCI controlatéral synchrone | 30 | incomplète | 2 | n | CCIS haut grade |
| 48 ans | n | n | n | n | 6 | incomplète | 3 | MCA | CCIS bas grade |
| 39 ans | n | n | n | n | 30 | incomplète | 5 | MCA+ lésions papillaires | CCIS grade intermédiaire |
| 52 ans | oui | n | n | n | 40 | incomplète | 2 | n | CI tubuleux + CCIS |
| 60 ans | oui | oui | n | n | 23 | incomplète | 1 | MCA | CCIS grade bas + intermédiaire |
| 68 ans | oui | oui | n | n | 28 | incomplète | 2 | MCA | CCIS grade Intermédiaire + haut |
| 86 ans | oui | n | n | n | 40 | incomplète | 2 | papillo-adénome | CC micro-infiltrant + CCIS papillaire |
| 60 ans | oui | n | n | n | 10 | incomplète | 3 | n | CCIS grade Intermédiaire + haut |
| 50 ans | n | n | n | n | 50 | incomplète | 5 | MCA | CCIS grade Intermédiaire + haut + papillo-adénome |
| 43 ans | n | n | n | n | 50 | incomplète | 1 | n | CCIS grade intermédiaire |
| 69 ans | oui | n | n | n | 50 | incomplète | 2 | MCA | CCIS grade bas + intermédiaire |

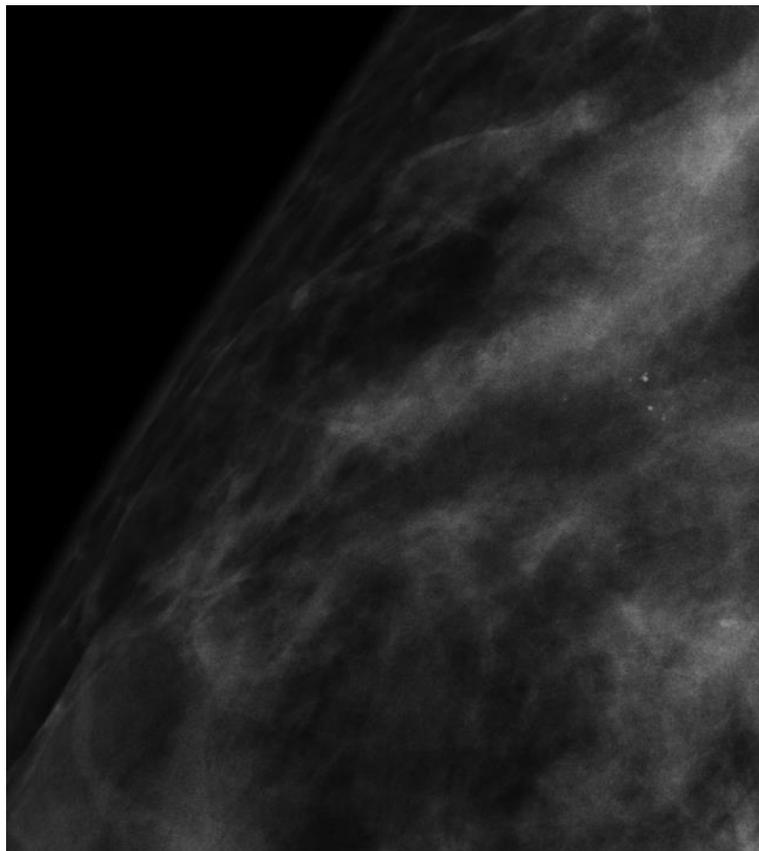
| Age | Ménopause | THS | FAR | ATCD personnel mammaire | Taille (mm) | Exérèse | Nb de foci | Lésion associée | Histologie définitive |
|--------|-----------|-----|-----|-----------------------------|-------------|------------|------------|-----------------|--------------------------------|
| 50 ans | n | n | n | n | 10 | incomplète | 2 | n | CCIS bifocal |
| 65 ans | oui | n | n | CCIS controlatéral 2003 | 8 | complète | 1 | n | CCIS haut grade |
| 79 ans | oui | oui | n | CCI controlatéral synchrone | 10 | incomplète | 2 | MCA | CCIS grade bas + intermédiaire |

Tableau 4. Détail des 3 cas de sous-estimation dans les bras « abstention »

Sur les 3 patientes dont le cancer a été manqué dans les bras « abstention », une patiente avait déjà un antécédent de CCIS controlatéral et une autre patiente présentait un CCI controlatéral synchrone, une lésion de métaplasie cylindrique atypique associée sur la macrobiopsie et avait un THS de la ménopause. Dans ces 3 cas de sous-estimation, l'histologie définitive trouvait des lésions de CCIS.

Les figures 15, 16 et 17 montrent les clichés mammographiques, photos macroscopiques et lames histologiques des trois patientes de la catégorie abstention ayant un cancer sur l'histologie définitive.

Figures 15. Cas 1 de sous-estimation dans la catégorie abstention



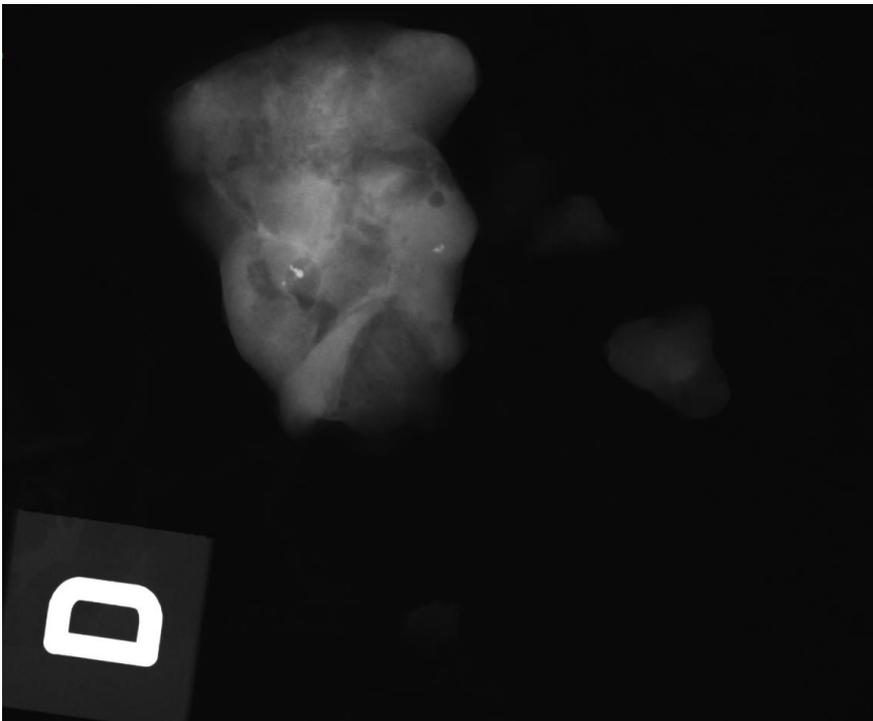
15. a.

Figure 15. a. Cliché mammographique avant macrobiopsie : foyer de microcalcifications de 10 x 8 mm du quadrant supéro-externe du sein droit classé ACR4a.



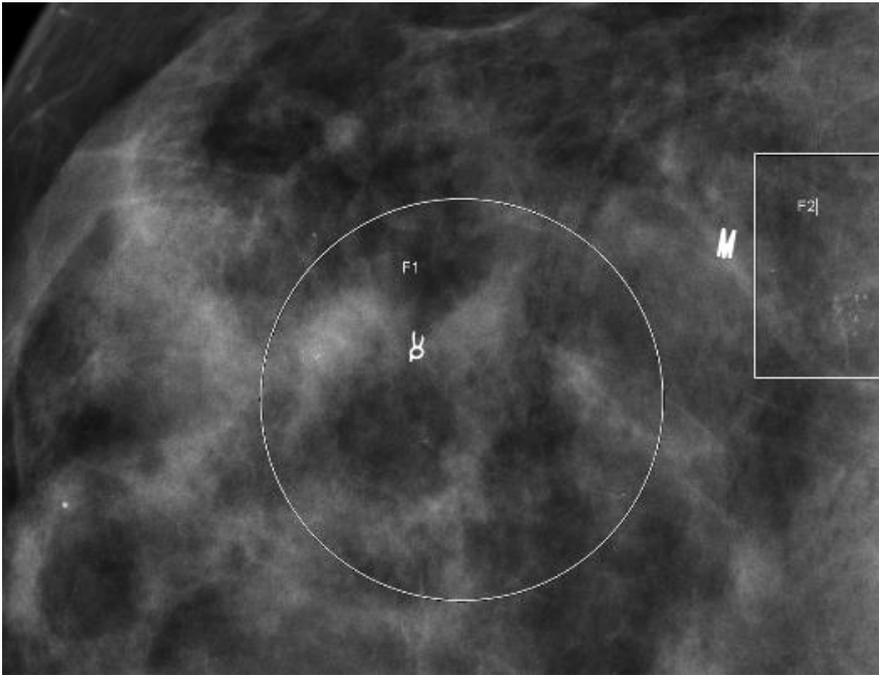
15. b.

Figure 15. b. Agrandi du foyer ciblé lors de la procédure de macrobiopsie stéréotaxique



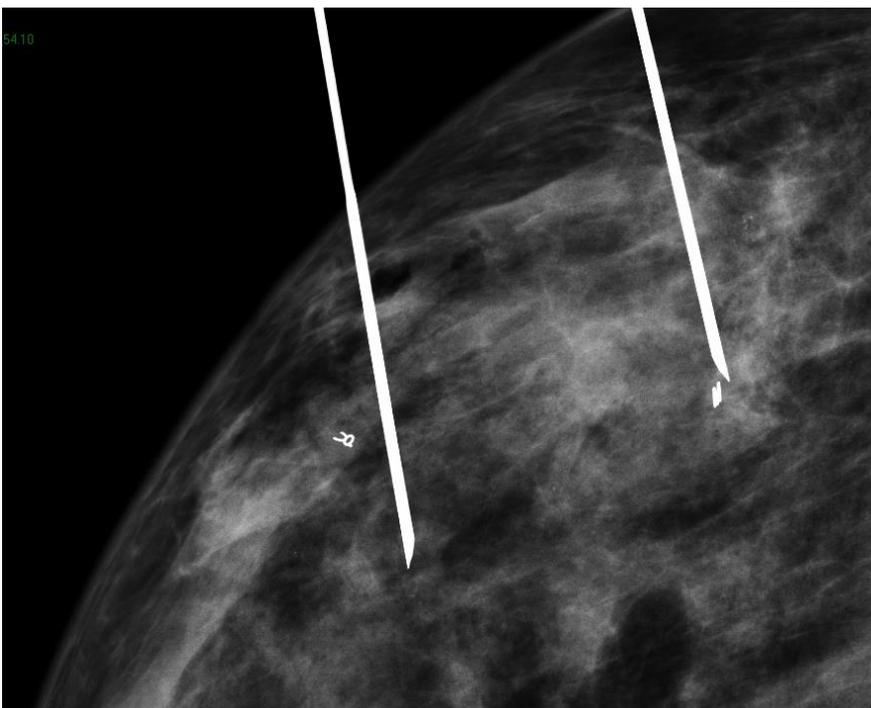
15. c.

Figure 15. c. Radiographie des prélèvements au décours de la macrobiopsie : présence de microcalcifications dans les cylindres biopsiques.



15. d.

Figure 15. d. Cliché post-macrobiopsie agrandi : présence de microcalcifications résiduelles dans la zone biopsiée, à proximité du clip en forme de ruban (foyer 1, cerclé). Ce foyer correspond sur la macrobiopsie à un foyer d'HCA. Le foyer 2 (encadré, avec clip en forme de M) a fait l'objet d'une seconde macrobiopsie qui retrouvait un foyer d'adénose sclérosante.



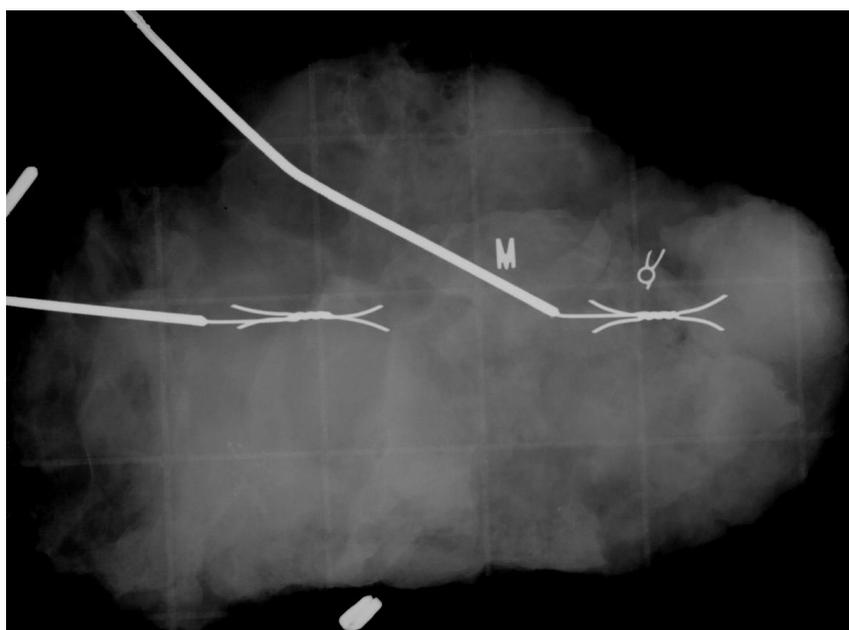
15. e.

Figure 15. e. Mammographie post repérage métallique sous stéréotaxie : repères en place au contact des clip de macrobiopsie et des microcalcifications résiduelles



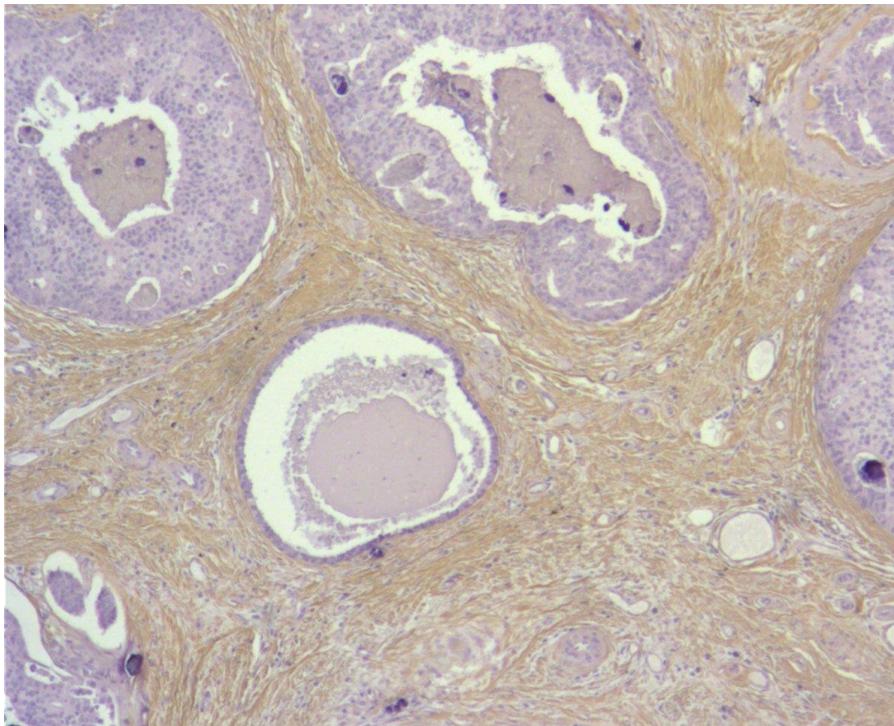
15. f.

Figure 15. f. Pièce de mastectomie partielle adressée orientée comportant deux repères métalliques mesurant 60 x 38 x 15 mm

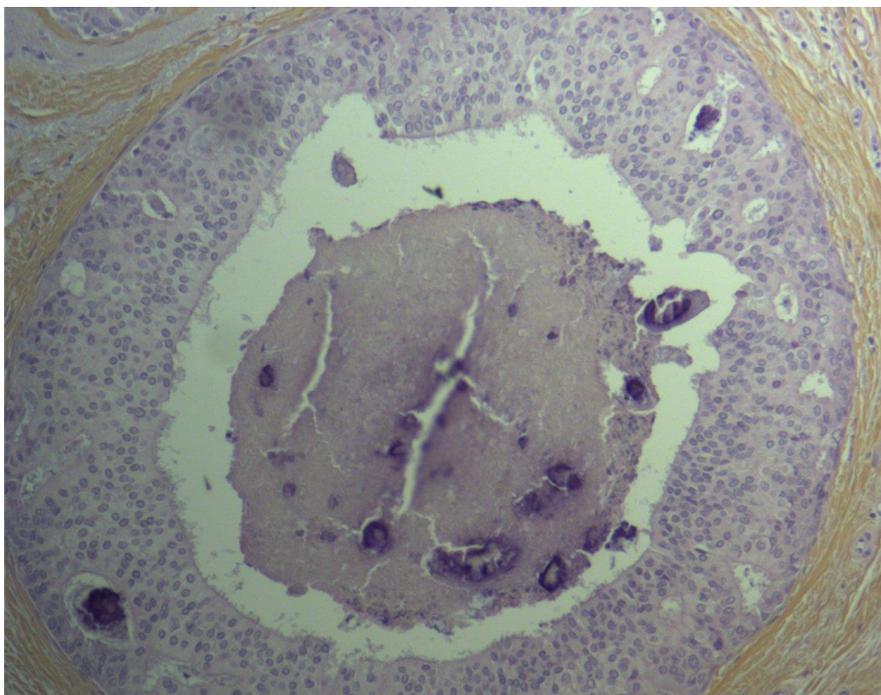


15. g.

Figure 15. g. Radiographie de la pièce de mastectomie partielle : présence des repères métalliques, des clips de macrobiopsie et de microcalcifications.



15. h.



15. i.

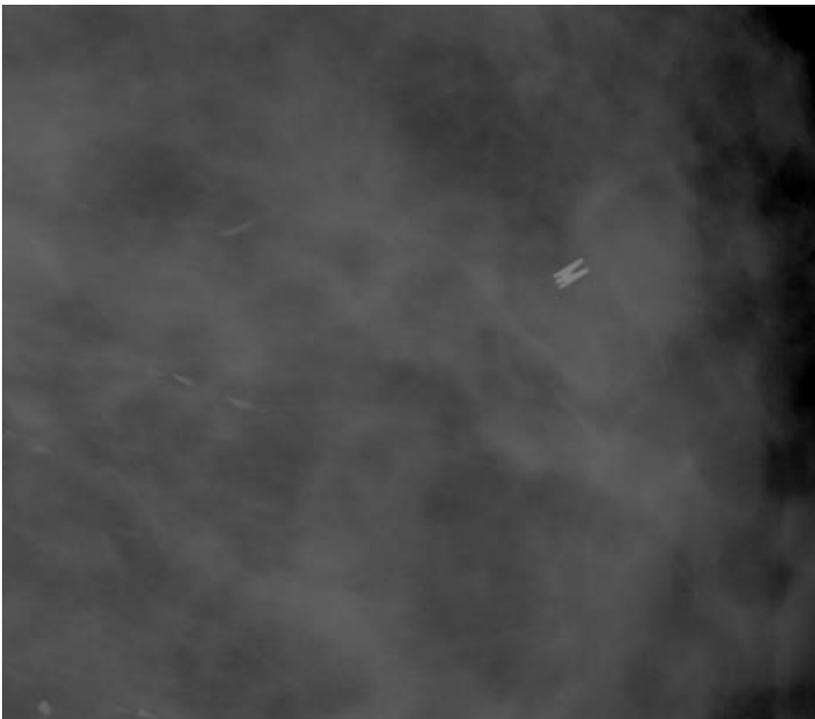
Figures 15. h. et i. Histologie définitive après exérèse chirurgicale : carcinome canalaire in situ bifocal avec nécrose et microcalcifications.

Figures 16. Cas 2 de sous-estimation dans la catégorie abstention



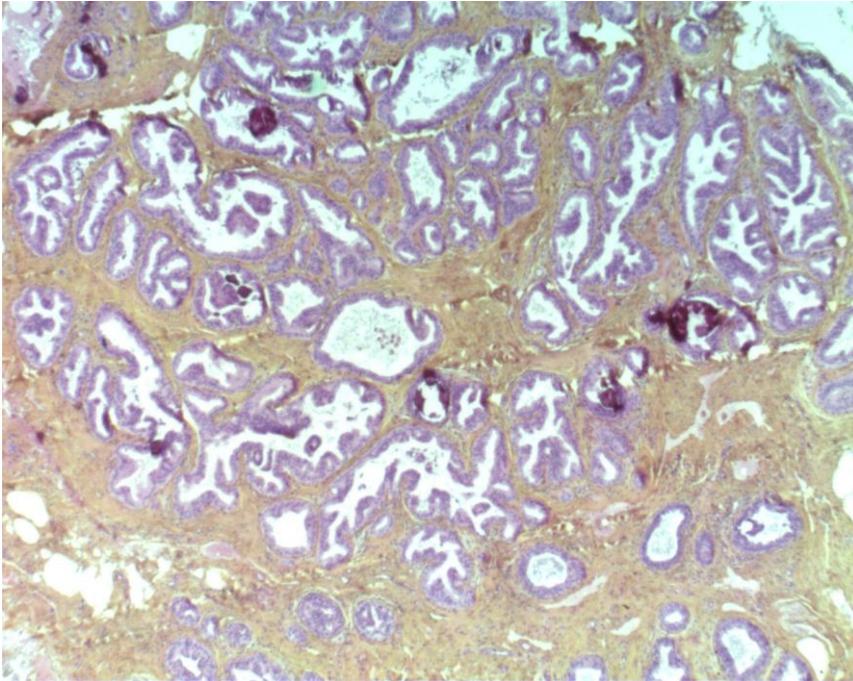
16. a.

Figure 16. a. Agrandi sur mammographie : présence d'un foyer de microcalcifications poussiéreuses de 8 mm

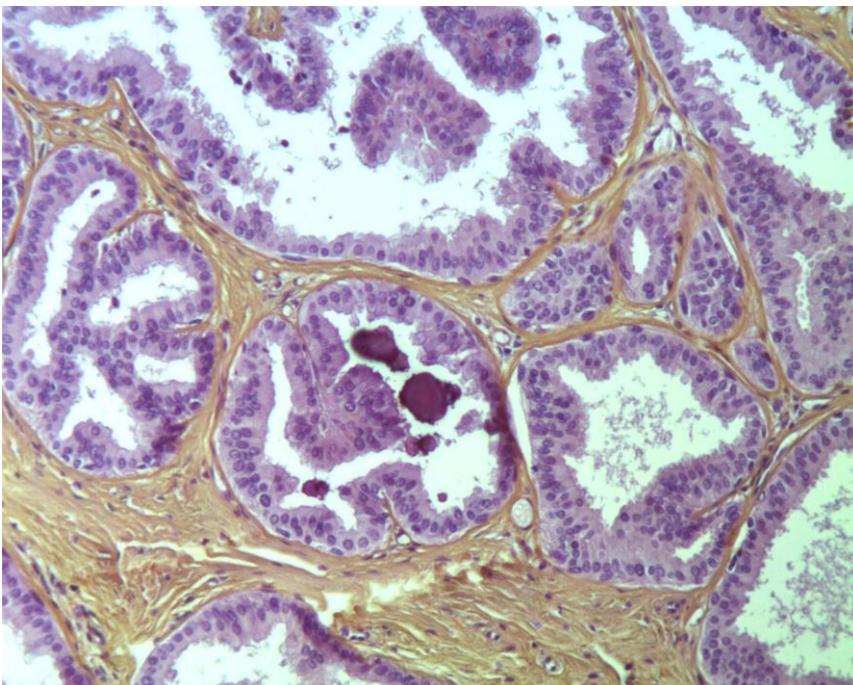


16. b.

Figure 16. b. Cliché post-macrobiopsie : absence de microcalcifications résiduelles dans la zone biopsiée en regard du clip

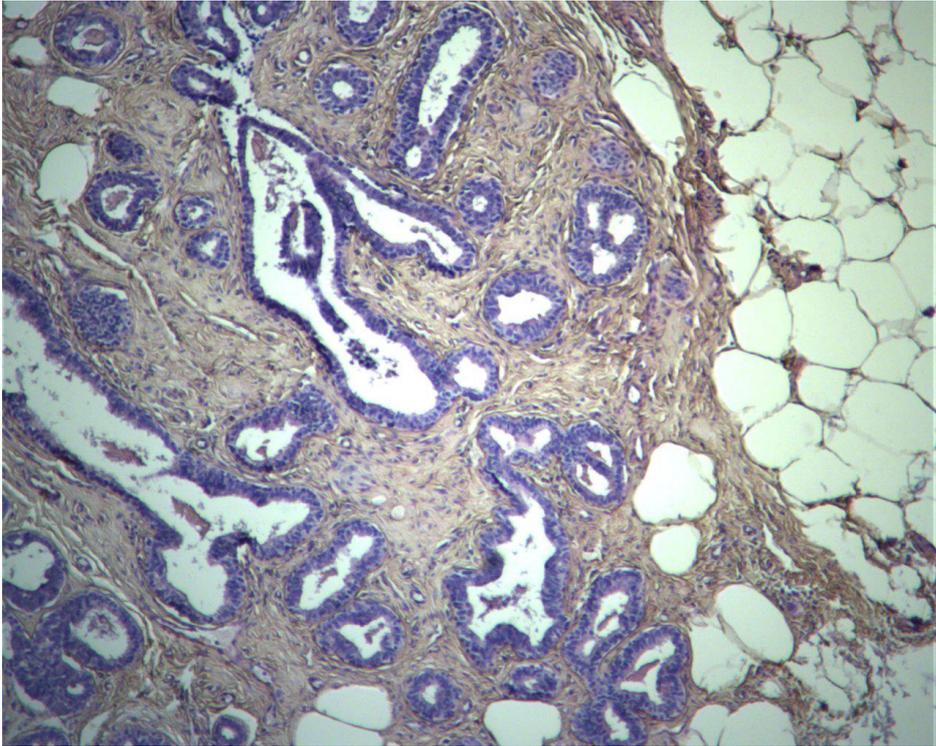


16. c.



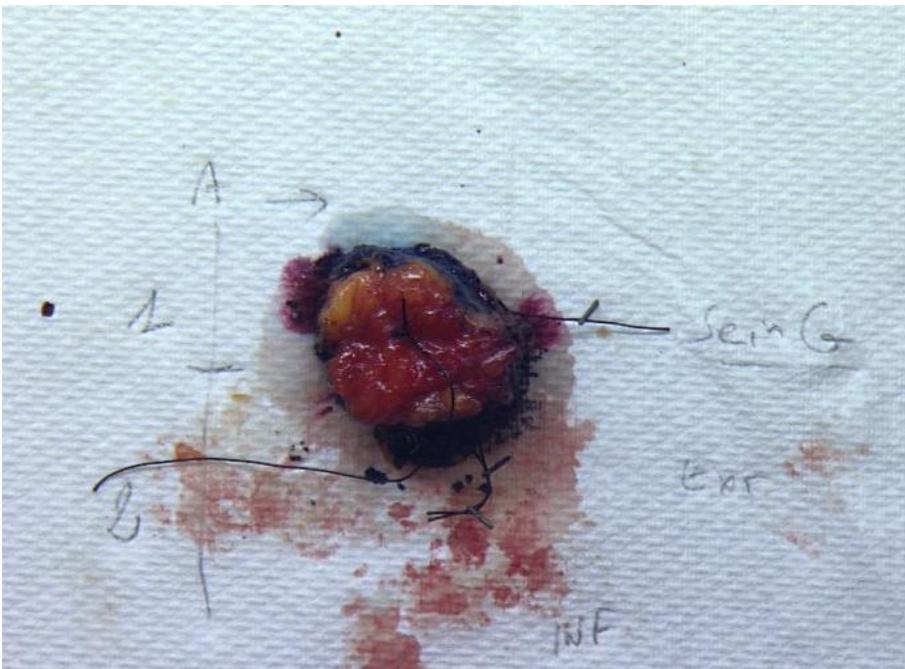
16. d.

Figures 16. c et d. Histologie sur macrobiopsie : foyer d'hyperplasie épithéliale atypique. On retrouve la prolifération de cellules monomorphes, avec une architecture cribriforme et des microcalcifications.



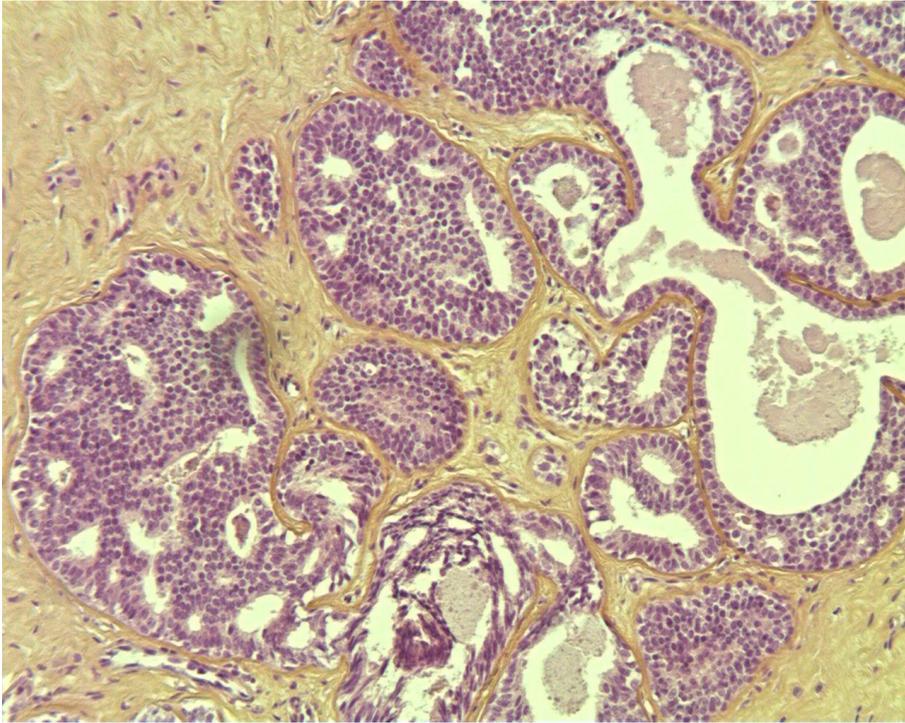
16. e.

Figure 16. e. Histologie sur macrobiopsie : foyer d'adénose associé.

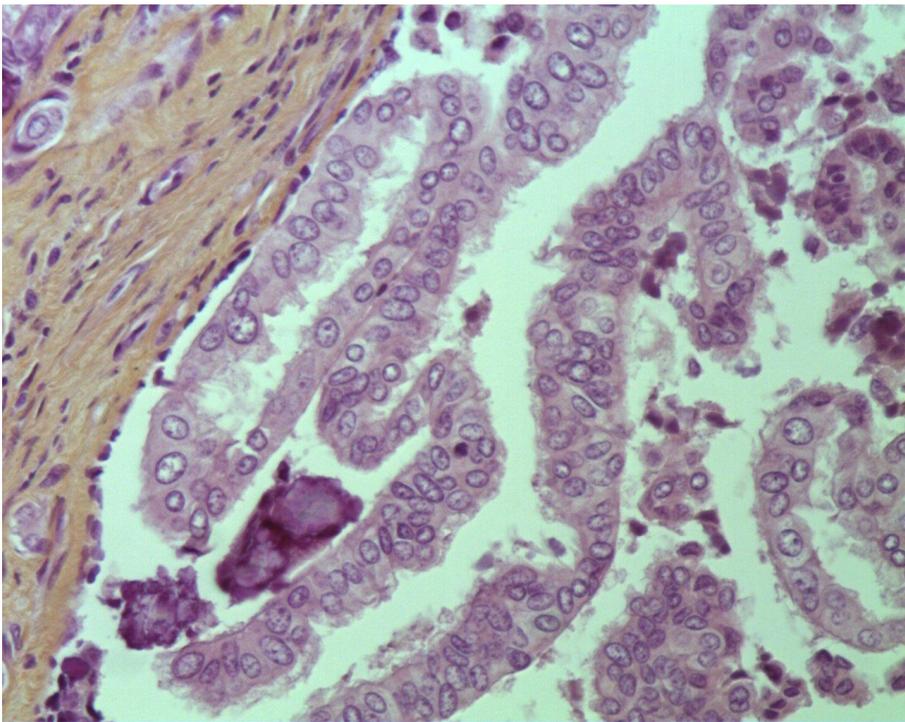


16. f.

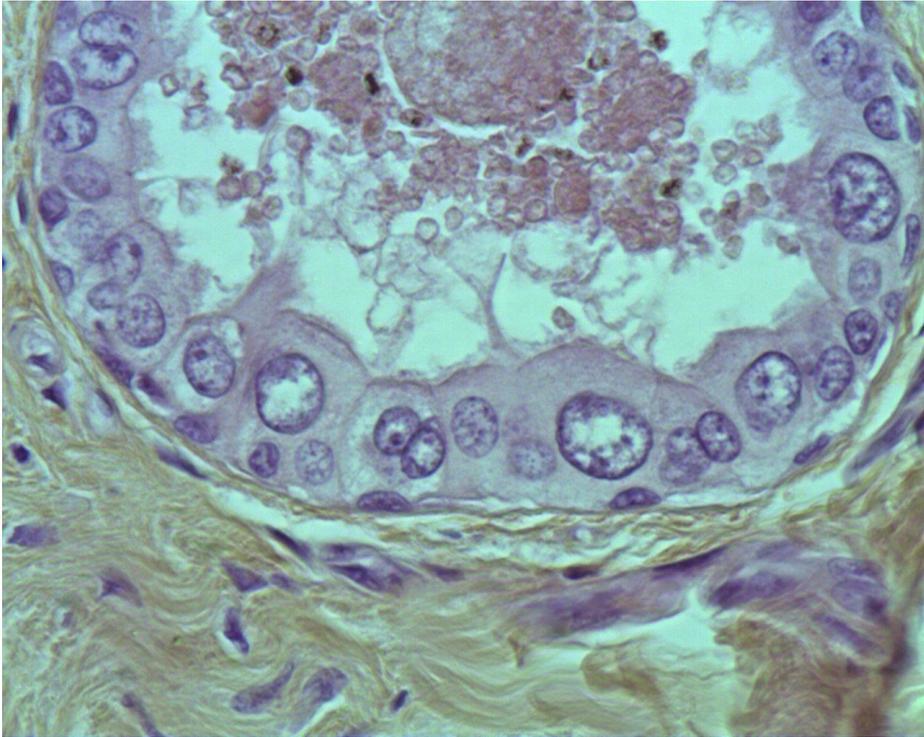
Figure 16. f. Pièce de mastectomie partielle orientée mesurant 35 x 30 x 20 mm comportant un fil métallique de repérage préopératoire.



16. g.



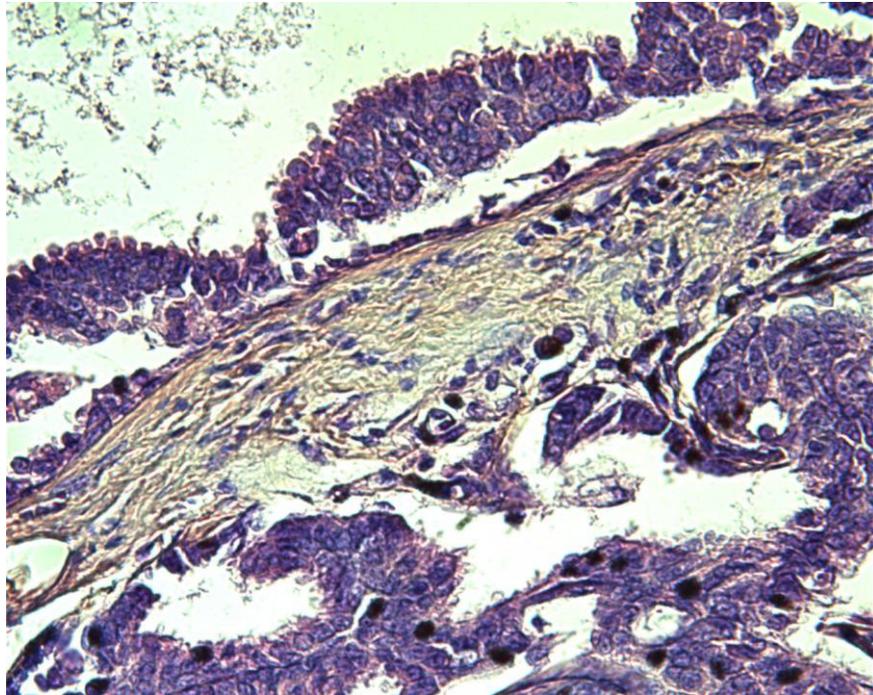
16. h.



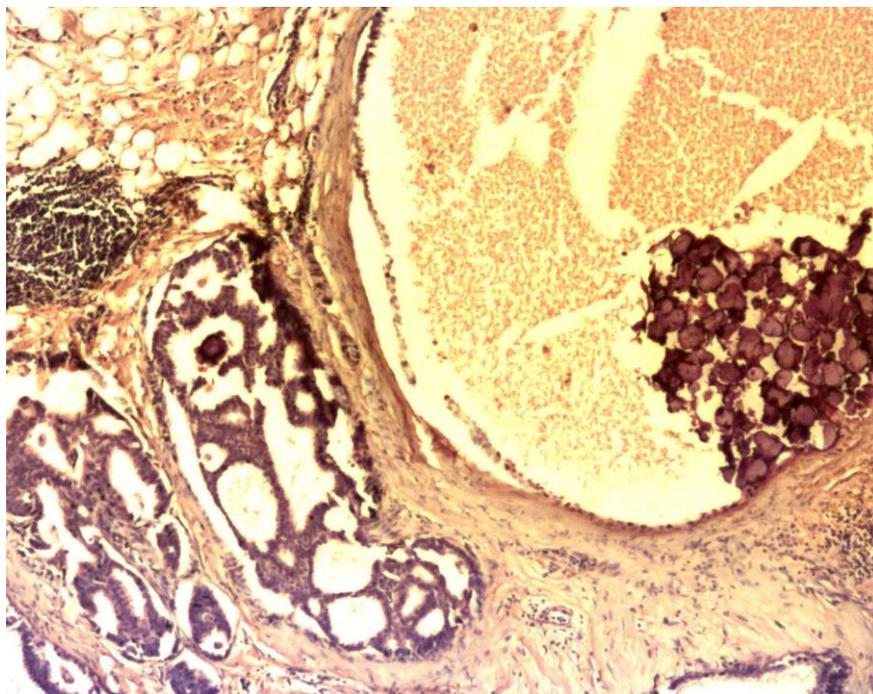
16. i.

Figures 16. g. h. et i. Histologie après exérèse chirurgicale : lésions de carcinome canalaire in situ de haut grade nucléaire mesurant 3 mm. On note des atypies architecturales (g), des calcifications (h) et d'importantes atypies cyto-nucléaires avec nécrose (i)

Figure 17. Cas 3 de sous-estimation dans la catégorie abstention

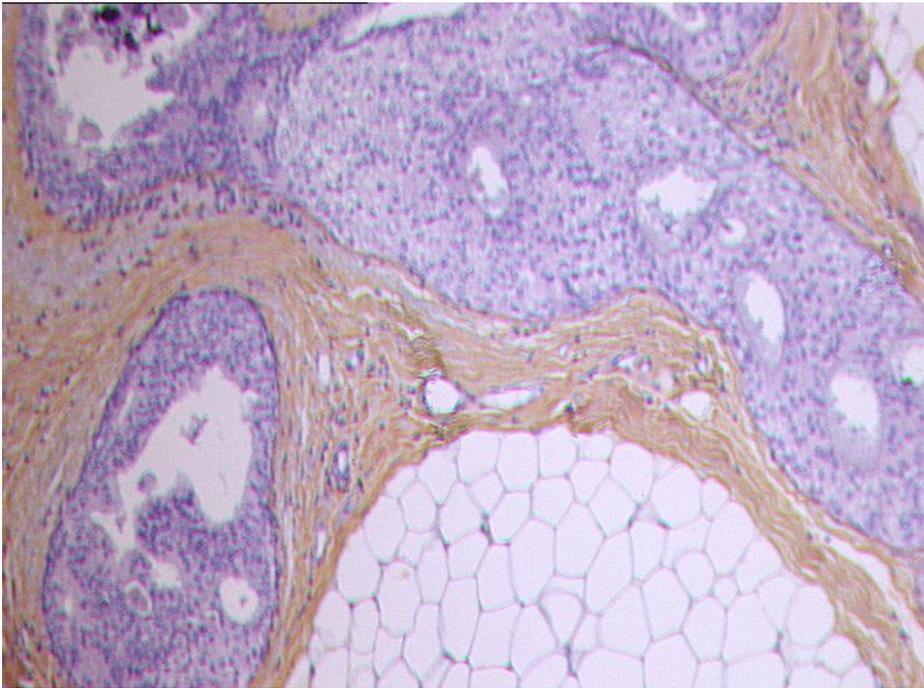


17. a.

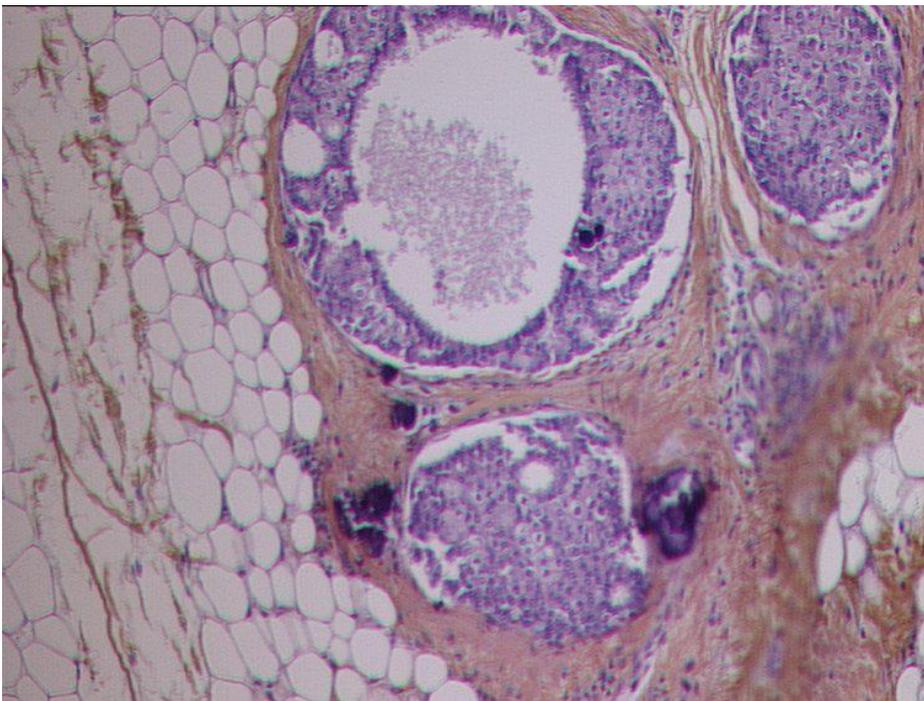


17. b.

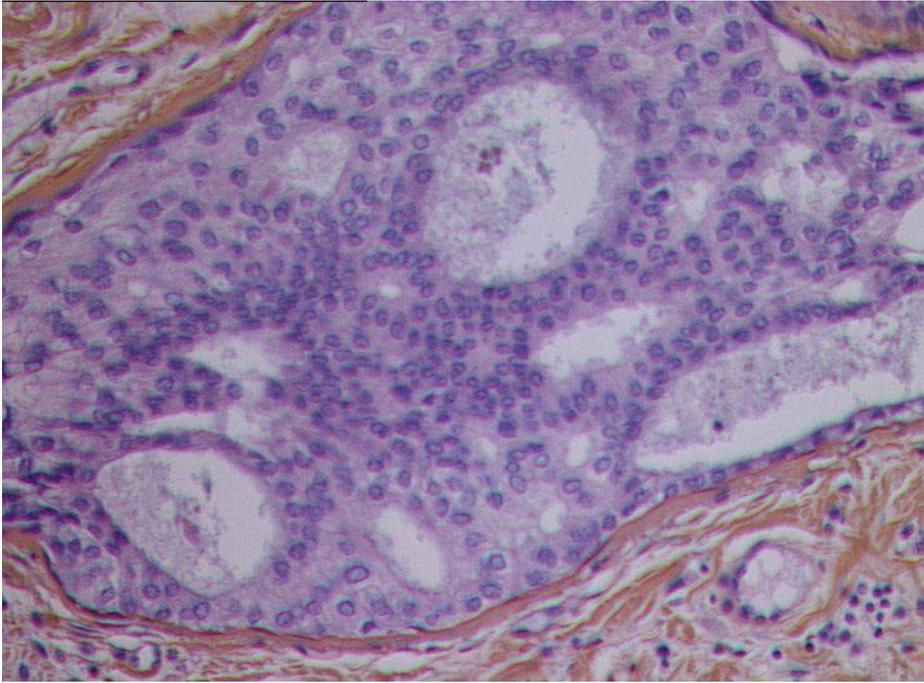
Figures 17. a. et b. Histologie sur macrobiopsie : hyperplasie canalaire atypique dans un contexte de métaplasie cylindrique avec atypies cytonucléaires, associée à des microcalcifications



17. c.



17. d.



17. e.

Figures 17. c. d. et e. Histologie après exérèse chirurgicale : carcinome in situ de type canalaire de grade nucléaire bas à intermédiaire avec nécrose intra-luminale focale et des microcalcifications.

Taille lésionnelle : 15 mm.

Recherche de facteurs prédictifs de malignité

Critères de Lyon

La taille du foyer de microcalcifications, le caractère complet ou incomplet de l'exérèse lors de la macrobiopsie et le nombre de foci d'HCA sur les prélèvements macrobiopsiques ont été étudiés de façon indépendante.

Deux facteurs étaient significativement associés à l'histologie définitive : le taux de malignité augmente avec la taille du foyer de microcalcifications (0% si <6mm, 17% entre 6mm et 21mm, 48% si ≥21mm, $p < 0,0001$) et le nombre de foci d'HCA (14% si ≤2, 45% si >2, $p < 0,005$) (Tableau 5).

En revanche, le taux de malignité n'était pas corrélé de façon significative à la qualité de l'exérèse macrobiopsique (10% si complète, 25% si incomplète, $p > 0,10$).

Tableau 5. Association des caractéristiques radiologiques et histologiques pré-opératoires avec l'histologie définitive

| Facteur étudié | Bénins (n=78) | Malins (n=20) | p |
|-------------------------------------|---------------|---------------|-----------|
| Taille lésion | | | <0,0001 * |
| <6mm (n=29) | 29(100%) | 0(0%) | |
| [6mm-21mm [(n=42) | 35(83%) | 7(17%) | |
| ≥21mm (n=27) | 14(52%) | 13(48%) | |
| nombre foci d'HCA | | | <0,005 ** |
| ≤2 (n=78) | 67(86%) | 11(14%) | |
| >2 (n=20) | 11(55%) | 9(45%) | |
| Qualité de l'exérèse macrobiopsique | | | >0,10 * |
| Complète (n=29) | 26(90%) | 3(10%) | |
| Incomplète (n=69) | 52(75%) | 17(25%) | |

* test du Chi-2 **test exact de Fischer

Autres critères

Nous avons également étudié de façon indépendante l'influence sur l'histologie définitive de l'âge au diagnostic, d'antécédents personnels mammaires et la présence de lésion à risque additionnelle sur l'histologie de la macrobiopsie. Comme indiqué dans la méthode, nous avons noté comme possible lésion histologique additionnelle à risque les lésions suivantes :

- MCA
- mucocèle
- papillome
- cicatrice radiaire

L'âge moyen ne diffère pas significativement en cas de lésion bénigne ou maligne (54,9 ans versus 58,3 ans, $p > 0,40$).

La présence d'une lésion à risque additionnelle à la macrobiopsie n'était pas associée de façon significative à la malignité, de même que la présence d'antécédents personnels de cancer du sein (Tableau 6).

Tableau 6. Association de variables pré-opératoires avec l'histologie définitive

| Facteur étudié | Total (n=98) | Bénin (n=78) | Malin (n=20) | p |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------|
| âge moyen au diagnostic (extrêmes) | 55,6 (38-86) | 54,9 (38-80) | 58,3(39-86) | >0,40* |
| lésion associée | 53 (54%) | 41 (53%) | 12(60%) | >0,55** |
| antécédent personnel mammaire | 32(33%) | 27(35%) | 5(25%) | >0,41** |

* test de Kruskal Wallis, **test du Chi-2

Discussion

Difficultés diagnostiques de l'HCA

L'HCA présente les caractéristiques morphologiques du CCIS, mais sans remplir les critères qualitatifs ou quantitatifs nécessaires au diagnostic de CCIS [9, 11, 12].

La distinction entre HCA et CCIS est donc souvent difficile [33], d'autant plus que :

- les prélèvements percutanés sont fragmentés, du fait du caractère parcellaire du carottage biopsique
- l'échantillonnage est limité, parfois incomplètement représentatif, en raison de la taille des cibles et des difficultés techniques éventuelles des prélèvements (épaisseur du sein, profondeur du foyer de microcalcifications)
- l'immunohistochimie ne permet pas de différencier les deux entités car elles n'expriment pas les kératines de haut poids moléculaire (à la différence de l'hyperplasie canalaire simple).

Le diagnostic différentiel dépend donc de la qualité des prélèvements mais aussi de l'expérience du pathologiste.

Valeur prédictive négative de l'arbre décisionnel de Lyon

Dans notre étude, la valeur prédictive négative de l'arbre décisionnel du CLCC de Lyon est estimée à 95%. Le taux de sous-estimation dans la catégorie « abstention » était de 5%, sans différence significative avec le taux de 2% retrouvé dans l'étude de Lyon. A noter que notre série, il y avait moins d'exérèse macrobiopsique complète (facteur de moindre sous-estimation) que dans l'étude de Lyon.

Néanmoins, ce taux de malignité reste au-dessus du seuil accepté de 2% de faux négatifs à partir duquel l'exérèse chirurgicale est recommandée [32, 34]. Les lésions mammographiques sont classées selon le système BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System lexicon of American College of Radiology). Une lésion classée ACR 3 est considérée comme « probablement bénigne », associée à un taux de cancer (faux négatifs) $\leq 2\%$ et une recommandation de surveillance mammographique à 6 mois puis tous les ans pendant 2 ans [35]. De plus, si le risque de malignité est $< 2\%$, l'exérèse systématique ne semble pas apporter un bénéfice clinique car l'HCA est en soi un facteur de risque de cancer du sein, pouvant survenir n'importe où dans les deux seins.

Taux et facteurs de sous-estimation de l'HCA

Taux de sous-estimation global

Le taux de sous-estimation global retrouvé dans notre étude était de 20%, contre 25% dans l'étude de Lyon [31].

Le tableau 7 regroupe les différents taux de sous-estimation de l'HCA observés par macrobiopsie stéréotaxique de 11 à 8G dans la littérature de 1998 à 2009. Seuls les cas vérifiés chirurgicalement sont reportés. Le taux de sous-estimation moyen était de 19% avec des valeurs minimales et maximales de 0 et 35% respectivement. Notons que dans notre étude, l'analyse a porté exclusivement sur les patientes opérées, ce qui correspond à la prise en charge actuelle des patientes avec un diagnostic d'HCA en macrobiopsie dans notre institution.

Tableau 7. Risque de sous-estimation de l'HCA sur macrobiopsies stéréotaxiques dans différentes séries.

| Références | Taille aiguille | HCA pré-opératoire | Malins post-opératoire | CCIS | CCI/CLI | Sous-estimation |
|-------------------------|-----------------|--------------------|------------------------|------|---------|-----------------|
| Heywang, 1998 (37) | 11G | 6 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| Brem, 1999 (10) | 11G | 16 | 4 | 2 | 2 | 25% |
| Darling, 2000 (25) | 11G | 86 | 16 | 11 | 5 | 20% |
| Philpotts, 2000 (37) | 11G | 26 | 6 | 5 | 1 | 27% |
| Adrales, 2000 (29) | 11G | 62 | 9 | 7 | 2 | 14,5% |
| Renshaw, 2001 (38) | 11G | 95 | 13 | 13 | 0 | 14% |
| Rao, 2002 (39) | 11G | 31 | 11 | 7 | 4 | 35% |
| Cherel, 2002 (40) | 11G | 80 | 9 | | | 11% |
| Jackman, 2002 (34) | 11G | 104 | 22 | 19 | 3 | 21% |
| Sneige, 2003 (30) | 11G | 42 | 3 | 2 | 1 | 7% |
| Winchester, 2003 (41) | 11G | 65 | 11 | 6 | 5 | 17% |
| Plantade, 2004 (42) | 11G | 37 | 10 | 7 | 3 | 27% |
| Travade, 2006 (43) | 11G | 31 | 6 | 6 | 0 | 19% |
| Sohn, 2007 (44) | 11G | 78 | 14 | 9 | 5 | 17% |
| Teng-Swan Ho, 2008 (45) | 11G | 61 | 14 | 14 | 0 | 23% |
| Doren, 2008 (46) | 11G | 51 | 17 | 9 | 8 | 33% |
| Forgeard, 2008 (31) | 11G | 116 | 29 | 26 | 3 | 25% |
| Tourasse, 2008 (47) | 11G/8G | 72 | 9 | 9 | 0 | 12,5% |
| Le Bouedec, 2009 (48) | 11G/10G | 94 | 18 | 12 | 6 | 19% |

Taille des prélèvements

Le risque de sous-évaluation diminue lorsque le nombre et la taille des prélèvements biopsiques augmentent [25, 44]. Dans la littérature, ce taux varie de 18 à 100% avec les microbiopsies 14G contre 0 à 35% avec les macrobiopsies par aspiration 11G [42].

Dans notre étude, 50 macrobiopsies ont été réalisées avec une aiguille de 11G, 32 avec une aiguille de 10G et 6 avec une aiguille de 8G (la taille de l'aiguille n'était pas renseignée pour 10 cas).

Qualité de l'exérèse et taille des microcalcifications

Lieberman [49], Philpotts [37], Renshaw [38] et plus récemment Le Bouedec [48] ont montré que si la cible radiologique était enlevée en totalité, la chirurgie ne retrouvait ensuite pas de lésion plus péjorative. De la même manière, pour Travade [43], aucun cas de cancer n'a été observé en cas d'exérèse complète chez des patientes non opérées revues avec un suivi médian de 35,5 mois. En revanche, dans les séries de Jackman [34], Plantade [42] et Teng-Swan Ho [45], le taux de sous-estimation en cas d'exérèse macrobiopsique complète des microcalcifications radiologiques était respectivement de 8%, 9% et 17%.

Dans notre série, 3 lésions malignes ont été observées en cas d'exérèse complète, soit un taux de sous-estimation de 10% (3/29). Aucune lésion maligne n'a été observée en cas de microcalcifications <6mm et enlevées en totalité, en accord avec les résultats observés au CLCC de Lyon [31].

La qualité de l'exérèse est liée à la taille du foyer de microcalcifications : plus celui-ci est petit, plus il sera possible de réaliser une exérèse complète, et donc moins il y aura de sous-estimation. Tourasse [47] a montré que pour des foyers de plus de 20 mm, il existait une chute du pourcentage d'exérèse de 98% (foyers<10mm) à 9% et une augmentation du taux de sous-estimation. Il montre également que cette sous-estimation peut être limitée par l'utilisation d'aiguilles de calibre 8G, permettant la réalisation d'une exérèse volumique plus importante.

Nombre de foyers (ou foci) d'HCA

Ely [28] n'observe aucun cas de sous-estimation lorsque l'HCA ne dépasse pas 2 foci, mais une sous-évaluation de 87% lorsque la lésion atteint au moins 4 foci.

Dans notre série, la présence de >2 foci était associée à un taux de sous-estimation de 45% (9/20), contre 14% (11/78) si présence de ≤ 2 foci.

Limites

La principale limite de notre étude tient à la taille de l'échantillon (98 patientes opérées, soit un intervalle de confiance à $\pm 7\%$). Pour réduire cet intervalle et augmenter la précision (diminuer l'écart-type), il aurait fallu une augmentation très importante du nombre de patientes incluses (945 patientes pour un intervalle de confiance à $\pm 2\%$ et une précision à $\pm 1\%$), ce qui n'était pas réalisable. D'autres études avec un nombre plus important de patientes pourraient permettre d'affiner et préciser ces résultats. Une étude prospective multicentrique nationale visant à valider un modèle de désescalade chirurgicale dans les lésions atypiques du sein (NOMAT01) est actuellement en cours, avec un objectif de 300 patientes. A la différence de notre étude, ce modèle NOMAT (NOMogramme pour les ATypies mammaires) est basé sur l'âge, la disparition des anomalies radiologiques après biopsie et la taille de la lésion radiologique (< ou >15 mm), et son application concerne toutes les lésions atypiques du sein (HCA, MCA, HLA et CLIS) [50].

Conclusion

Notre étude retrouve des résultats similaires à l'étude du CLCC de Lyon, insuffisants cependant pour appliquer tel quel son arbre décisionnel de prise en charge.

Du fait du nombre limité de patientes, le pourcentage de sous-estimation obtenu reste imprécis, compris dans un large intervalle de confiance.

A ce stade, l'exérèse systématique de toutes les hyperplasies canalaire atypiques reste donc préconisée, associée à une surveillance clinique et mammographique annuelle en raison du risque majoré de cancer du sein chez ces patientes. Pour la prise en charge clinique discutée en RCP, la prise en compte de la taille du foyer de microcalcifications, du caractère complet ou non de la macrobiopsie et du nombre de foci d'HCA à l'histologie des macrobiopsies est importante. Un recueil plus important de données, avec un plus grand nombre de patientes, permettrait des estimations plus fiables. C'est notamment le cas de l'étude en cours NOMAT01, dont l'objectif est d'évaluer la performance d'un modèle dans la prédiction du risque de cancer lors de la chirurgie chez les patientes présentant des lésions atypiques du sein à la biopsie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliférative breast disease. *N Engl J Med* 1985 ;312 :146-51
2. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ;353 :229-37
3. European Commission Working group on Breast Screening Pathology. Quality assurance guidelines for pathology. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al., editors. *Europeans guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. p.219-312
4. NHSBSP Breast Screening Programme. *Guidelines for non-operative diagnostic procedure and reporting in breast cancer screening*. Sheffield: NHSBSP Publication; 2001. No.50.
5. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 2007; 96:1253-1257
6. Rakha EA, Ho BC, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, Ellis IO et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology* 2011; 58: 626-32
7. Hoffmann O, Stamatias GA, Bittner AK, Arnold G, Schnabel R, Kruger K et al. B3-lesions of the breast and cancer risk – an analysis of mammography screening patients. *Mol Clin Oncol* 2016; 4:705-708
8. Renshaw AA. Improved reporting methods for atypia and atypical ductal hyperplasia in breast core needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:87-91
9. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical Hyperplastic lésions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985 ;55 :2698-708
10. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum- assisted biopsy. *Am J Roentgenol* 1999;172:1405-7.
11. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992 ;23 :1095-7
12. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalk CT, Appleton and Lange, 1992 :162

13. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer : an update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 1998 ;122 :1053-5
14. Schmitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003;10:113-24.
15. Goldstein NS, O'Malley BA. Cancerization of small ecstatic ducts of the breast by ductal carcinoma in situ cells with apocrine snouts: A lesion associated with tubular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1997;107:561-6.
16. Ansquer Y, Santulli P, Colas C, Jamali M, Tournigand C, Duperray L et al. Néoplasies lobulaires intra épithéliales : hyperplasie lobulaire atypique et cancer lobulaire in situ. *J gynecol Obstet Biol reprod* 2010 ; 39 : 91-101
17. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78:258-66
18. Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions : importance of lesion size and patient age. *Histopathology* 1993 ; 23(3):225-231
19. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340(6):430-436
20. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011;223:307-317
21. O'Connell P, Pekkel V, Fuqua SA, Osborne CK, Clark GM, Allred DC. Analysis of loss of heterozydosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:697-703
22. Moinfar F, Man YG, Brattheuer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer* 2000; 88: 2072-2081
23. Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, McQuary P et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 5974-5979
24. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines : breast cancer screening and diagnosis, version 1.2014
25. Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DG, Denison CM et al. Atypical ductal hyperplasia an ductal carcinoma in situ as revealed by large core needle breast biopsy : results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2000 ;175 :1341-6

26. McGhan LJ, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, McCullough AE, Gray RJ. Atypical ductal hyperplasia on core biopsy : an automatic trigger for excisionnal biopsy ? *Ann Surg Oncol* 2012 ;19 :3264-9
27. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical Hyperplasia of the breast – Risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015 ;372 :78-89
28. 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
29. 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 Surg* 2000 ;180 :313-5
30. Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL et al. Atypical ductal hyperplasiadiagnosis by directional vacuum-assisted stereotaxic biopsy of breast microcalcifications . considérations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003 ;119 :248-53
31. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A rétrospective study of 300 patients. *Am Surg* 2008 ;196 :339-45
32. Caplain A, Drouet Y, Peyron M, Peix M, Faure C, Chassagne-Clément C et al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy : a prospective assessment of the guidelines used a tour institution. *Am J Surg* 2014 ;208 :260-267
33. Rosai J. Bordeline épithélial lésions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991 ;15 :209-21
34. Jackman RL, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia : Can some lésions be defined as probably benign after stereotaxic 11-gauge vacuum-assisterd biopsy, eliminating the recommandation for surgical excision ? *radiology* 2002 ;224 :548-54
35. American College of Radiology. Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 3rd ed. Reston, Va:American College of Radiology, 1998.
36. Heywang-Kobrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, Höfer H, Buchmann J, Lampe D. Minimally invasive stereotaxic vacuum core breast biopsy. *Eur radiol* A998 ;8 :377-85
37. Philpotts LE, Lee CH , Horwarth L, Lange RC, Carter D, Tocino I. Underestimation of breast cancer with 11-g vacuum suction biopsy. *Am J Roentgenol* 200 ;175 :1047-50
38. Renshaw AA. Adequate Histologic Sampling of Breast Core Needle Biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2001 ;125 :1055-1057

39. Rao A, Parker S, Ratzner E, Stephens J, Fenoglio M. Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. *Am j Surg* 2002 ;184 :534-7
40. Cherel P, Hagay C De Maulmont C, Ouhioun O, Plantet MM, Becette V. Macrobiopsies mammaires par aspiration : Problèmes posés au radiologue. *J Le Sein* 2002 ;12 :130-41
41. Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA et al. Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotaxic core needle biopsy. *Arch Surg* 2003 ;138 :619-22
42. Plantade R, Hammou JC, Fighiera M, Aubanel D, Scotto A, Gueret S. Sous estimation du cancer du sein par les macrobiopsies stéréotaxiques 11-gauge assistées par le vide. *J Radiol* 2004 ;85 :391-401
43. Travade A, Isnard A, Bouchet F, Bagard C. Lésions mammaires impalpables et macrobiopsies stéréotaxiques avec le mammotome 11G : faut-il opérer après diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique ? *J Radiol* 2006 ;87 :307-10
44. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M et al. Atypical ductal hyperplasia : improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007 ;14 :2497-501
45. Teng-Swan Ho J, Tan PH, Hee SW, Su-Lin Wong J. Underestimation of malignancy of atypical ductal hyperplasia diagnosed on 11-gauge stereotactically guided Mammutome breast biopsy: an Asian breast screen experience. *Breast* 2008 ;17 :401-6
46. Doren E, Hulvat M, Norton J, Rajan P, Sarker S Aranha G et al. Predicting cancer on excision of atypical ductal hyperplasia. *Am Surg* 2008 ;195 :358-62
47. Tourasse C, Sebag P, Dénier JF, Rouyer N, Donné C. Valeur des macrobiopsies mammaires sous guidage stéréotaxique en cas de découverte d'une hyperplasie canalaire atypique. *J Radiol* 2008; 89 :40-6
48. Le Bouedec G, Gimbergues P, Pomel C, BouSSION V, Mishellany F, Velemir L et al. Hyperplasies canalaire atypiques diagnostiquées par macrobiopsies aspiratives : faut-il toujours intervenir chirurgicalement ? *la lettre du sénologue* 2009 ;43
49. Lieberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology* 1998 ; 208 :251-60
50. Uzan C, Mazouni C, Ferchiou M, Ciolovan L, Balleyguier C, Mathieu MC, Vielh P, Delalogue S. A Model to Predict the Risk of Upgrade to Malignancy at Surgery in Atypical Breast Lesions Discovered on Percutaneous Biopsy Specimens. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(9):2850-7

Prise en charge des hyperplasies canalaire atypiques: pertinence du schéma décisionnel du CLCC de Lyon, analyse rétrospective sur une série de patientes de l'Institut Curie.

Objectif : Evaluer de façon rétrospective la pertinence du schéma décisionnel proposé par le centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Lyon pour la prise en charge des hyperplasies canalaire atypiques (HCA) sur une série de patientes de l'Institut Curie (IC), et définir un sous-groupe de patientes à l'égard duquel l'abstention chirurgicale serait concevable.

Matériel et méthodes : Nous avons recensé toutes les patientes avec un diagnostic d'HCA sur une macrobiopsie stéréotaxique de microcalcifications de février 2011 à décembre 2015 à l'IC, et confronté les résultats histologiques de la biopsie et de la pièce d'exérèse. L'arbre décisionnel permettant de classer les patientes dans une catégorie « abstention » ou « chirurgie » était fondé sur trois critères : taille des microcalcifications, nombre de foci d'HCA sur la macrobiopsie et qualité de l'exérèse macrobiopsique.

Résultats : L'analyse a porté sur 98 cas. Il y avait 44 % de cancer manqués dans la catégorie "chirurgie". Ce taux était de 5% dans la catégorie « abstention », ce qui ne différait pas significativement du taux de sous-estimation de 2% de l'étude de Lyon ($p>0,64$). Deux facteurs étaient significativement associés à la malignité : la taille du foyer de microcalcifications et le nombre de foci d'HCA.

Conclusion : Les résultats de notre étude sont similaires à l'étude de Lyon, insuffisants cependant pour appliquer son arbre décisionnel de prise en charge. En attendant les résultats d'une étude prospective en cours, l'attitude chirurgicale reste préconisée, associée à une surveillance clinique et mammographique annuelle en raison du risque majoré de cancer du sein chez ces patientes.

Mots clés : hyperplasie canalaire atypique, biopsie percutanée, microcalcifications, foci, exérèse chirurgicale, carcinome in situ, cancer du sein, sous-estimation

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06