

Lésions pré-malignes et lésions considérées à risque

Les médecins du Centre des maladies du sein se sont réunis pour définir les options d'investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique. Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières ou l'opinion du patient.

La participation à un essai clinique est toujours favorisée lorsque la patiente y est éligible.

Hyperplasie canalaire atypique (HCA)

Définition

Prolifération épithéliale canalaire de cellules possédant certaines caractéristiques du carcinome canalaire *in situ* de bas grade, mais sans les atteindre toutes. **Il diffère par l'extension de la prolifération de la population cellulaire anormale. Les cellules anormales impliquent des espaces canaux inférieurs à 2 mm et il y a un faible taux prolifératif.**

Lésion considérée précurseur et marqueur de risque de développer un cancer du sein (4-5 fois par rapport à la population générale).

Depuis le début du programme de dépistage, ce diagnostic est plus fréquent. En 2011, Le Centre des maladies du sein a fait une analyse rétrospective de ses patientes avec HCA et a publié ses résultats [1].

Selon notre expérience [1], l'incidence d'HCA est de 3.9% dans les biopsies percutanées minimalement invasives (trocart ou biopsie par aspiration). Le mode de présentation est le plus souvent des anomalies mammographiques sous forme de microcalcifications. Le taux de sous-estimation de cancer (*in situ* ou infiltrant) à la chirurgie est de 31.3%, dont 22.7% de carcinome *in situ* et 8.5% de carcinome infiltrant.

Le Breast Imaging reporting data system (BiRads) recommande une biopsie d'une lésion mamamographie lorsque le risque de malignité est de 2% et plus. Le seuil pour considérer une chirurgie est considéré aussi à 2%. La littérature tend à chercher des groupes chez qui nous pourrions omettre la chirurgie. Par exemple l'étude de Ely et al. [2] a montré un taux de upgrading de 0% si on tenait compte du nombre de foyers d'HCA inférieur à 2 et de 74% si supérieur à 2 foyers. Par contre d'autres études n'ont pas été capable de reproduire ces données [3]. Un groupe français a tenté d'identifier un groupe de patientes pour qui il serait adéquat de faire un suivi seul.

Tout d'abord une étude rétrospective pour évaluer les facteurs puis une étude prospective. Les critères étaient la dimension de la lésion mammaire, le retrait complet des microcalcifications et l'extension de l'HCA dans les canaux [4]. Par contre il est difficile d'avoir une reproductibilité externe de ces résultats. Une méta-analyse de 93 articles publiée en 2020 recommande toujours une excision chirurgicale pour les patientes avec diagnostic d'hyperplasie atypique avec un upgrading de 29% [5]. La majorité des lignes directrices de différents pays, de groupes scientifique (ex. : NCCN [6] et American Society of Breast Surgeons [7]) et de centres spécialisés oncologiques (ex. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [8]) recommandent toujours la chirurgie sauf exception.

Recommandations

Lorsqu'un diagnostic d'HCA est porté sur une biopsie au trocart ou par aspiration :

- Une exérèse **chirurgicale complète** de la lésion est recommandée pour éliminer la présence de carcinome in situ ou de cancer infiltrant associé [1]. Malgré que certaines études suggèrent que certains sous- groupes pourraient éviter la chirurgie, d'autres études sont nécessaires afin de pouvoir conclure que certaines patientes sont à faible risque et peuvent être simplement observés de façon sécuritaire [1], et par conséquent aucun sous-groupe ne peut d'emblée être exclu.
- L'IRM n'est pas recommandée pour éliminer la présence de cancer chez ces patientes [9].
- **La présence de marges positives d'HCA sur un spécimen chirurgical ne nécessite pas de ré-excision complémentaire si le spécimen contient l'ensemble de la lésion radiologique.**
- **Il n'y a aucune indication de faire un ganglion sentinelle.**

Suivi

- Mammographie annuelle
- Examen des seins par un médecin/IPS annuellement
- Recommander d'éviter de prendre des hormones de remplacement; dans le cas contraire, si la patiente veut une telle prescription après discussion sur les avantages et effets secondaires dans le contexte de l'HCA, ne pas dépasser une période de 5 ans d'utilisation, et un examen physique des seins doit être fait de manière régulière.

Néoplasie lobulaire (hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et carcinome lobulaire in situ classique (CLIS)) et CLIS non classique

Définition

Le terme néoplasie lobulaire réfère aux lésions intra-épithéliales atypiques qui originent du TDLU, caractérisées par une prolifération de cellules discohésives, monomorphes avec ou sans extension pagétoïde dans les canaux. La désignation hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et carcinome canalaire in situ (CLIS) est utilisée pour décrire le degré d'implication de la prolifération des cellules atypiques dans un TDLU. L'HLA implique moins de la moitié des acini d'un TDLU et le CLIS plus de la moitié des acini d'un TDLU. **La variante la plus fréquente de CLIS est nommé «classique» (CLISc).** Le LCIS peut aussi se retrouver sous la forme floride (CLISf) et pléomorphe (CLISp). Dans le CLISf, les cellules montrent les caractéristiques cytologiques du CLISc, mais il y a une distension marquée des TDLU ou des canaux, créant une masse confluyente. Le CLISf peut être associé ou non à de la nécrose centrale et des microcalcifications. Le CLISp est composé de cellules plus grandes avec un pléomorphisme nucléaire très marqué.

L'incidence est de 0.5%-3.6% des biopsies percutanées [10].

Il s'agit le plus souvent d'une trouvaille fortuite lors d'une biopsie guidée par imagerie, ou lors de l'exérèse d'une masse palpable bénigne. Cette lésion n'est pas identifiable à l'examen physique ou à l'imagerie. Même si la biopsie la révèle à un endroit du sein, elle est souvent multifocale et bilatérale. Elle est souvent retrouvée fortuitement dans le spécimen de chirurgie réalisée pour une autre lésion.

La néoplasie lobulaire est un marqueur de risque augmenté de cancer du sein:

- Risque absolu :
 - 0.5-1% par an **dans l'un ou l'autre sein**
- Risque relatif :
 - Hyperplasie lobulaire atypique : 4-5 fois le risque de la population générale
 - Carcinome lobulaire in situ : 8-10 fois le risque de la population générale

Recommandations

La présence de CLISf et de CLISp **nécessitent d'emblée l'exérèse chirurgicale, peu importe l'image** [11-13]. Des marges négatives devraient être obtenus. Il n'y a pas de données pour la radiothérapie.

Lorsque le diagnostic de néoplasie lobulaire (HLA ou CLISc) est émis sur une biopsie au trocart ou par aspiration, les données pour **l'exérèse chirurgicale complète sont controversées** [10]. **Initialement, il était recommandé de procéder à une excision chirurgicale pour tout CLISc ou HLA. Puis les données scientifiques se sont modifiés avec une meilleure compréhension du risque de upstaging** [14]. Des études

montrent que le taux de upstaging est assez faible pouvant justifier une conduite conservatrice [15,16].

En présence de néoplasie lobulaire, il n'y a pas d'indication **franche** de chirurgie si le résultat de la biopsie est concordant avec l'image radiologique. **Une exérèse chirurgicale** est recommandée dans les cas suivants :

- o Masse palpable
- o Discordance entre le résultat de pathologie et l'imagerie
- o Présence d'une autre entité pathologique nécessitant une chirurgie (ex : HCA, papillome et cicatrice radiaire)

La **surveillance mammographique seule** est une option valable pour la forme classique et l'HLA en présence de concordance radiologique.

Les recommandations proposées ici sont similaires à différents groupes d'expert comme le Memorial Sloan Kettering Cancer Center et l'American Society of Breast Surgeons)

L'IRM n'est pas recommandée pour éliminer la présence de cancer chez ces patients.

Suivi

- Examen des seins annuel par un médecin/IPS
- Mammographie annuelle
- Recommander d'éviter de prendre des hormones de remplacement; dans le cas contraire, si la patiente veut une telle prescription après discussion sur les avantages et effets secondaires dans le contexte de l'HCA, ne pas dépasser une période de 5 ans d'utilisation, et un examen physique des seins doit être fait de manière régulière.

Cicatrice radiaire et lésion sclérosante complexe

Définition

Les cicatrices radiaires et les lésions sclérosantes complexes sont des lésions bénignes caractérisées par un centre fibro-élastique d'où émane de nombreux canaux et lobules, avec ou sans lésions épithéliales prolifératives. Les cicatrices radiales sont de petites lésions avec une organisation stellaire, alors que les lésions sclérosantes complexes sont plus grandes et plus désorganisées [17]. L'image de distorsion ou de masse laisse suspecter un cancer, une biopsie est nécessaire. La présentation clinique radiologique

peut être une masse, une distorsion ou des microcalcifications. Elles correspondent à 0,8%-1,8% des biopsies.

L'indication de chirurgie dépend du taux de upgrade en cancer à la chirurgie générale. Le taux de upgrading varie en présence ou non d'atypie associée. Une étude publiée en 2015 suggère que les lésions découvertes fortuitement ou de moins de 5 mm et sans atypie pourrait être suivi [18].

Recommandations

En présence d'un diagnostic pathologique de cicatrice radiaire ou d'une lésion sclérosante complexe sans évidence d'atypie pour une biopsie faite pour des microcalcifications, il est raisonnable de faire un suivi radiologique de 6, 12 et 24 mois. Si une biopsie est faite pour une masse et que le rapport de biopsie explique cette masse (ex. : fibroadénome) et adjacent dans la biopsie on découvre de la CR ou LSC sans présence d'atypie un suivi radiologique est raisonnable. Par contre si la biopsie est faite pour une distorsion, il est recommandé de procéder à une chirurgie.

Dans la prise en charge des CR et LSC il n'y a pas de recommandations d'IRM. Par contre si une biopsie est faite pour une lésion rehaussante à la résonnance et la pathologie décrit une CR ou LSC, il est recommandé de faire une excision chirurgicale [19].

L'American Society of Breast Surgeons suggère que la plupart de ces lésions devraient être réséquées [7]. Un suivi radiologique est raisonnable pour les petites lésions détectées à l'imagerie qui sont complètement réséquées ou bien échantillonnées avec biopsie de gros calibre s'il y a concordance radio-pathologique.

Au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York [20], si la cicatrice est associée à de l'atypie ou les trouvailles radiologiques sont discordantes les lésions devraient être excisées. Pour les lésions de moins de 5 mm et les trouvailles fortuites sans atypie il peut être raisonnable de faire un suivi. L'approche optimal pour les lésions radiaire plus larges sans atypie est plus controversée. Si lésion ciblée et de l'atypie est retrouvée une excision est nécessaire. Si il y a découverte fortuite et complètement excisée un suivi est possible.

Il s'agit de lésion considérée bénigne. Si excision chirurgicale faite, le suivi se poursuit selon les facteurs de risque de la patiente. Si la chirurgie n'est pas retenue, après le suivi radiologique recommandée post biopsie, le suivi dépend des autres facteurs de risque de la patiente.

Lésion mucocèle

Les lésions mucocèles ou mucocele-like sont des lésions qui sont rares et bénignes. Elles peuvent se présenter sous forme de masse ou découverte lors de biopsie pour microcalcification. Les canaux sont remplis de mucine ou kyste avec extravasation de mucine dans le stroma.

Il y a un certain risque d'upgrade en DCIS et carcinome mucineux. Actuellement au HSS toutes les lésions mucineuses sont référées en chirurgie. L'étude de Sutton suggère que le plus grand risque de upgrading est la présence d'atypie [21]. Cette même étude recommande que la présence de masse ou d'atypie justifie une chirurgie. Une biopsie pour des microcalcifications, sans masse ou atypie pourrait être suivi sans chirurgie. Même conclusion avec l'étude de Gibreel et al. [22].

L'étude de Diorio et al. [23] basée sur les données des patientes du Centre des Maladies du sein parle de upgrading jusqu'à 5%, Considérant un seuil à 2% pour justifier et considérer une chirurgie, nous optons toujours sauf exception pour un geste chirurgical en présence de ce diagnostic à la biopsie.

Le Sloan-Kettering Cancer Center, effectue une chirurgie qu'en présence d'atypie ou de discordance [24].

L'American Society of Breast Surgeon suggère chirurgie ou observation sauf si atypie pourrait changer la conduite [7].

Chimio-prévention

La chimio-prévention a été étudiée dans les études NSABP 1 et NSABP 2. Dans ces études, l'utilisation du tamoxifène et du raloxifène a démontré une diminution du taux annuel de développer un cancer infiltrant de l'ordre de 56% avec le tamoxifène [25-27]. Le raloxifène semble aussi efficace que le tamoxifène en prévention. Cependant, l'utilisation en **prévention** de ces deux médicaments sans autre facteur de risque n'est pas acceptée par Santé Canada. Les études IBIS-II [28] (anastrozole versus placebo en prévention) démontrent une diminution du risque de développer un cancer chez les femmes à risque mais il n'y a pas d'évidence encore sur la survie. L'étude MAP.3 [29] (exemesthane versus placebo en prévention) démontre une diminution de risque de cancer du sein sans évidence de changement au niveau de la survie.

Encore une fois, ces médicaments ne sont pas approuvés par Santé Canada en prévention.

Références

1. Deshaies I, Provencher L, Jacob S, Cote G, Robert J, Desbiens C, et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast*. 2011;20(1):50-5. doi: 10.1016/j.breast.2010.06.004. PubMed PMID: 20619647.
2. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(8):1017-21. Epub 2001/07/28. doi: 10.1097/00000478-200108000-00005. PubMed PMID: 11474285.
3. Allison KH, Eby PR, Kohr J, DeMartini WB, Lehman CD. Atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: suspicion for ductal carcinoma in situ can stratify patients at high risk for upgrade. *Hum Pathol*. 2011;42(1):41-50. Epub 2010/10/26. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.011. PubMed PMID: 20970167.
4. Caplain A, Drouet Y, Peyron M, Peix M, Faure C, Chassagne-Clement C, et al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution. *Am J Surg*. 2014;208(2):260-7. Epub 2014/04/01. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.029. PubMed PMID: 24680949.
5. Schiaffino S, Calabrese M, Melani EF, Trimboli RM, Cozzi A, Carbonaro LA, et al. Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. *Radiology*. 2020;294(1):76-86. Epub 2019/10/30. doi: 10.1148/radiol.2019190748. PubMed PMID: 31660803.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) Guidelines). Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2021. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2021.
7. The American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf>.
8. Murray M. Pathologic High-risk Lesions, Diagnosis and Management. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):727-32. Epub 2016/10/21. doi: 10.1097/GRF.0000000000000234. PubMed PMID: 27681693; PubMed Central PMCID: PMC5079293.
9. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M, Londero V, Girometti R, et al. Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(2):272-80. doi: 10.2214/AJR.11.7040. PubMed PMID: 22268168.
10. Provencher L, Jacob S, Cote G, Hogue JC, Desbiens C, Poirier B, et al. Low frequency of cancer occurrence in same breast quadrant diagnosed with lobular neoplasia at percutaneous needle biopsy. *Radiology*. 2012;263(1):43-52. doi: 10.1148/radiol.11111293. PubMed PMID: 22344406.

11. Lavoue V, Graesslin O, Classe JM, Fondrinier E, Angibeau H, Leveque J. Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast*. 2007;16(5):533-9. doi: 10.1016/j.breast.2007.04.005. PubMed PMID: 17629481.
12. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2002;15(10):1044-50. doi: 10.1097/01.MP.0000027624.08159.19. PubMed PMID: 12379750.
13. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I, Snyder R, Stephen Mitchell J, Tot T, et al. Lobular intraepithelial neoplasia [lobular carcinoma in situ] with comedo-type necrosis: A clinicopathologic study of 18 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(11):1445-53. doi: 10.1097/01.pas.0000213290.58283.82. PubMed PMID: 17063087.
14. McAuliffe PF, Andbacka RHI, Robinson EK, Huny KK. Noninvasive Breast Cancer. In: Ching CD, editor. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
15. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer*. 2013;119(5):1073-9. Epub 2012/11/08. doi: 10.1002/cncr.27841. PubMed PMID: 23132235.
16. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):914-21. Epub 2011/08/24. doi: 10.1245/s10434-011-2034-3. PubMed PMID: 21861212.
17. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-5. Epub 2020/02/15. doi: 10.1111/his.14091. PubMed PMID: 32056259.
18. Matrai C, D'Alfonso TM, Pharmed L, Drotman MB, Simmons RM, Shin SJ. Advocating Nonsurgical Management of Patients With Small, Incidental Radial Scars at the Time of Needle Core Biopsy: A Study of 77 Cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(9):1137-42. Epub 2015/01/22. doi: 10.5858/arpa.2014-0550-OA. PubMed PMID: 25607999.
19. Cohen MA, Newell MS. Radial Scars of the Breast Encountered at Core Biopsy: Review of Histologic, Imaging, and Management Considerations. *AJR American journal of roentgenology*. 2017;209(5):1168-77. Epub 2017/08/17. doi: 10.2214/AJR.17.18156. PubMed PMID: 28813198.
20. Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB, Bowser ZL, Cordero A, Brogi E, et al. Radial Scar at Image-guided Needle Biopsy: Is Excision Necessary? *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(6):779-85. Epub 2015/01/31. doi: 10.1097/PAS.0000000000000393. PubMed PMID: 25634748; PubMed Central PMCID: PMC5012304.
21. Sutton B, Davion S, Feldman M, Siziopikou K, Mendelson E, Sullivan M. Mucocele-like lesions diagnosed on breast core biopsy: assessment of upgrade rate and

- need for surgical excision. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(6):783-8. Epub 2012/11/20. doi: 10.1309/AJCP1D8YLCFFFTLOW. PubMed PMID: 23161710.
22. Gibreel WO, Boughey JC. Mucocele-Like Lesions of the Breast: Rate of Upstaging and Cancer Development. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3838-42. Epub 2016/07/02. doi: 10.1245/s10434-016-5352-7. PubMed PMID: 27364498.
23. Diorio C, Provencher L, Morin J, Desbiens C, Poirier B, Poirier E, et al. Is there an Upgrading to Malignancy at Surgery of Mucocele-Like Lesions Diagnosed on Percutaneous Breast Biopsy? *Breast J.* 2016;22(2):173-9. Epub 2015/12/15. doi: 10.1111/tbj.12548. PubMed PMID: 26662058.
24. Zhang G, Ataya D, P LL, Calhoun BC. Mucocele-like lesions diagnosed on breast core biopsy: Low risk of upgrade and subsequent carcinoma. *Breast J.* 2018;24(3):314-8. Epub 2017/10/13. doi: 10.1111/tbj.12929. PubMed PMID: 29024198.
25. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(22):1652-62. doi: 10.1093/jnci/dji372. PubMed PMID: 16288118.
26. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2006;295(23):2727-41. doi: 10.1001/jama.295.23.joc60074. PubMed PMID: 16754727.
27. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer prevention research.* 2010;3(6):696-706. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076. PubMed PMID: 20404000; PubMed Central PMCID: PMC2935331.
28. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10218):117-22. Epub 2019/12/17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32955-1. PubMed PMID: 31839281; PubMed Central PMCID: PMC6961114.
29. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2381-91. Epub 2011/06/07. doi: 10.1056/NEJMoal103507. PubMed PMID: 21639806.