

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2008  
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2008*

# Chirurgie des hyperplasies atypiques

V. LAVOUÉ<sup>1, 2</sup>, C. BERTEL<sup>1</sup>, P. TAS<sup>2</sup>, S. ROUQUETTE<sup>1, 2</sup>,  
F. D'HALLUIN<sup>1, 2</sup>, J. BLANCHOT<sup>2</sup>, J. LEVÊQUE<sup>1, 2</sup>  
(Rennes)

## INTRODUCTION

Le développement du dépistage organisé du cancer du sein associé au développement des techniques radiologiques de micro et macrobiopsies percutanées met en évidence de plus en plus souvent des lésions d'hyperplasie atypique (HA) du sein. La fréquence des lésions mammaires isolées d'HA sur une série de biopsies mammaires chirurgicales était de 3,6 % en 1985 [1] et de 23 % en 2007 [2]. Leur découverte sur un prélèvement mammaire obtenu après exploration puis prélèvement radiologique (et donc de volume restreint) pose des problèmes de diagnostic positif et différentiel, de représentativité histologique du signal radiologique et de la prise en charge de la patiente

1 - Service de Gynécologie - CHU Anne de Bretagne - 16 boulevard de Bulgarie - BP 90243  
35203 Rennes cedex 2

2 - Centre Régional Universitaire de Sénologie - CRLCC Eugène Marquis - Avenue de la Bataille  
Flandres Dunkerque - CS 44229 - 35402 Rennes cedex

Correspondance : Vincent Lavoué - E-mail : [vincent.lavoue@chu-rennes.fr](mailto:vincent.lavoue@chu-rennes.fr)

porteuse d'une telle lésion [3] : faut-il l'opérer ou non ? Les hyperplasies atypiques du sein, aussi appelées lésions histologiques à risque de cancer du sein, s'intègrent dans la mastopathie fibro-kystique. Leurs dénominations et descriptions varient beaucoup avec le temps et les auteurs. Actuellement, on divise les HA en 3 groupes : les hyperplasies canalaire atypiques (HCA), les néoplasies lobulaires (NL) et les métaplasies cylindriques avec atypies (MCA) [4]. Leur signification clinique reste controversée. Toutes ces lésions sont au moins des marqueurs de risque de cancer du sein (Tableau I) : leur présence place la patiente dans un groupe à risque accru de cancer du sein par rapport à la population générale [5]. Parmi ces HA du sein, certaines ne sont pas un simple marqueur de risque mais probablement de véritables précurseurs d'invasion, étape nécessaire mais non suffisante dans l'histoire naturelle du développement du cancer [6-9]. La signification clinique variable entre marqueur et précurseur de cancer du sein de ces HA est débattue et rend compte de la difficulté à prendre en charge ces lésions. Si les HA sont de simples marqueurs de risque d'invasion, leur excision chirurgicale après leur diagnostic sur une biopsie percutanée mammaire ne devient plus nécessaire et la prise en charge de ces patientes répond à

Tableau I : Classement des lésions histologiques élémentaires selon leur niveau de risque relatif de cancer du sein [5]

<b>Absence de risque :</b>	Adénose Ectasie canalaire Fibroadénome simple Fibrose Mastite Hyperplasie épithéliale faible sans atypie Kystes simples Métaplasie apocrine simple Métaplasie épidermoïde
<b>Risque faible (x 1,5 à x 2) :</b>	Fibroadénome complexe Hyperplasie épithéliale modérée ou floride sans atypie Fibro-adénose Cystadénome papillaire simple sans atypie associée
<b>Risque modéré (x 4 à x 5) :</b>	Hyperplasie canalaire avec atypie Hyperplasie lobulaire avec atypie
<b>Risque élevé (x 8 à x 10) :</b>	Carcinome canalaire in situ Carcinome lobulaire in situ

une stratégie de prévention primaire du cancer du sein chez un groupe à risque (surveillance accrue, chimioprévention [10, 11]...). Par contre, si les HA sont des précurseurs de cancer du sein, leur excision chirurgicale devient indispensable dans un but de prévention secondaire du cancer du sein lors de leur diagnostic sur un prélèvement mammaire percutané. Dans cette même problématique, la découverte de ces lésions d'HA sur une pièce opératoire de cancer du sein pose le problème des limites d'exérèse vis-à-vis de cette lésion. En cas de lésion histologique marqueur de risque de cancer, les limites d'exérèse ne demandent pas à être in sano vis-à-vis de l'HA. Par contre en cas de précurseur de cancer du sein, les limites d'exérèse demandent à être in sano vis-à-vis de l'HA dans un but de prévention des récurrences du cancer du sein. Enfin, la chirurgie de ces lésions mammaires d'HA diagnostiquées par voie radiologique présente quelques exigences : elles sont en effet habituellement non palpables et de diagnostic histologique délicat.

Dans cet article, la nosologie de ces HA du sein est d'abord exposée. Ensuite, la prise en charge de ces lésions est détaillée en fonction des différents groupes histologiques (hyperplasie canalaire atypique (HCA), néoplasie lobulaire (NL), métaplasie cylindrique avec atypie (MCA)), qu'elles soient découvertes sur un prélèvement percutané mammaire, ou sur une pièce opératoire mammaire associée ou non à une lésion infiltrante. Enfin, les spécificités de la chirurgie mammaire secondaire à la découverte d'une HA isolée sur une biopsie percutanée sont détaillées.

## NOSOLOGIES DES HYPERPLASIES ATYPIQUES

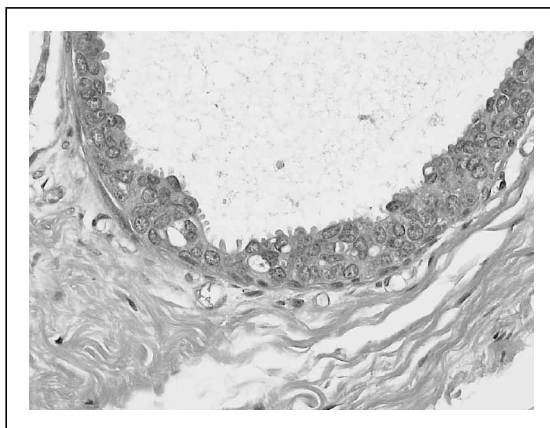
Les HA se divisent en trois grands cadres : les hyperplasies canalaire atypiques, les néoplasies lobulaires et les métaplasies cylindriques avec atypies.

### 1. La métaplasie cylindrique avec atypie (MCA)

Cette entité anatomo-pathologique mammaire est d'individualisation récente [4, 12, 13] et recouvre une même description histologique décrite par différents auteurs sous différents noms (Clinging carcinoma [14], Ductal intraepithelial neoplasia of the flat monomorphic type [8], Columnar cell change with atypia [12, 13], Flat epithelial

with atypia [4], atypies épithéliales planes, CCIS de type crampon monomorphe...). La métaplasie cylindrique atypique correspond à une altération néoplasique de type ductal, caractérisée par le remplacement des cellules luminales normales par 1 à 3-5 couches de cellules cylindriques (cellules à pôle apical proéminent et présentant des sécrétions intra luminales) avec des atypies légères (variabilité de la hauteur de ces cellules, rapport nucléo-cytoplasmique plus élevé, noyaux ronds avec nucléoles, perte de la polarité par rapport à la

Figure 1 : Image de métaplasie cylindrique avec atypie



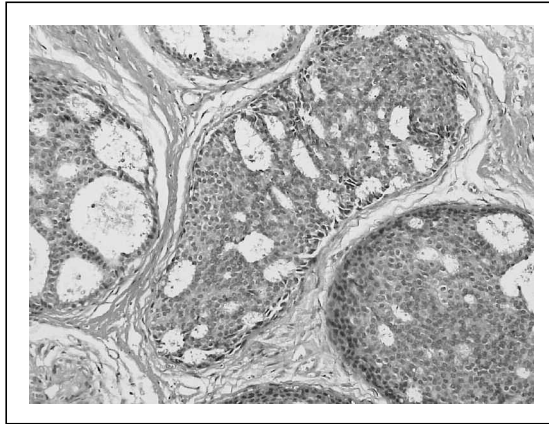
basale...) de l'unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL) (Figure 1) [4]. On distingue deux formes de métaplasie cylindrique : la forme simple correspondant à des acini tapissés par une ou deux couches de cellules épithéliales modifiées, et la forme hyperplasique avec des acini tapissés par plus de deux couches cellulaires épithéliales. Il peut exister des microcalcifications : les métaplasies cylindriques avec atypies peuvent donc avoir une traduction mammographique sous forme de microcalcifications. La MCA se distingue de la métaplasie cylindrique simple par la présence d'atypies cellulaires et se distingue de l'HCA et du carcinome canalaire in situ (CCIS) par l'absence d'atypies architecturales [12, 13, 15, 16]. L'incidence de la MCA isolée est d'environ 3,5 % des biopsies mammaires chirurgicales en 2007 [2] : elle est fréquemment découverte sur des microcalcifications ACR4 (associées dans 50 à 75 % des cas). La signification clinique et biologique de ces métaplasies cylindriques avec atypies est encore incertaine. On peut voir coexister sur la même pièce opératoire mammaire

et parfois dans la même UTDL les 3 formes d'HA que sont la MCA, l'HCA et la NL [2, 17-20]. Ces 3 lésions, présentes sur une même pièce opératoire mammaire, ont des profils immunophénotypiques et cytogénétiques proches, plaçant la MCA comme un précurseur ou comme la première expression morphologique (non obligatoire) de la NL et de l'HCA [21]. Sur les pièces opératoires mammaires, la MCA est également fréquemment associée avec des lésions plus péjoratives comme le CCIS de bas grade et les carcinomes infiltrants (en particulier la forme tubulaire). Les auteurs en font un argument pour placer la MCA comme un précurseur d'invasion [18-20, 22]. Par ailleurs, les études immunophénotypiques montrent un profil d'expression similaire entre la MCA et les lésions de CCIS et de carcinome infiltrant [9, 19, 23, 24] (expression forte des récepteurs œstrogéniques et à la progestérone, de Bcl2, Ki67 bas et profil immunohistochimique des cytokératines différencié avec CK 5- et CK18+). De même, les études cytogénétiques des lésions de MCA associées à des lésions de CCIS et de carcinome infiltrant montrent un même profil d'altération moléculaire génétique [8, 9, 25]. Pour ces auteurs, ce continuum lésionnel phénotypique et cytogénétique font placer la MCA comme un précurseur (non obligatoire) du CCIS de bas grade et du carcinome invasif [8, 9, 19, 21, 25]. La MCA représenterait la première étape d'une voie de cancérogenèse [9, 21]. Seulement, les rares séries portant sur le suivi à long terme des patientes avec un diagnostic de métaplasie cylindrique avec atypie ne révèlent l'apparition d'aucun carcinome infiltrant pour 25, 101 et 59 patientes sur un suivi respectivement de 19, 10 et 5 ans [2, 14, 26]. La MCA présente donc un très faible potentiel évolutif vers l'invasion et son statut de précurseur de cancer du sein ne peut donc pas être établi au vu de ces séries. D'autres données sont nécessaires pour établir la signification clinique et biologique de la MCA.

## 2. L'hyperplasie canalaire atypique (HCA)

L'HCA correspond à une prolifération cellulaire monomorphe intra-canaire comportant certaines mais pas toutes les caractéristiques cytologiques et architecturales des carcinomes canauxaires in situ (CCIS) (un noyau rond et/ou un rapport nucléo-cytoplasmique stable et/ou une architecture cellulaire régulière sans organisation particulière) (Figure 2). Une lésion comportant toutes ces caractéristiques histologiques du CCIS, mais faisant moins de 3 mm appartient aussi à la définition d'HCA [4, 27]. L'âge moyen du diagnostic est de 46 ans. L'incidence de

Figure 2 : Image d'hyperplasie canalaire atypique : anomalies cyto-nucléaires modérées avec prolifération cellulaire en arches rigides au microscope



l'HCA isolée est d'environ 2,1 % des biopsies mammaires chirurgicales en 1985 [1] et de 12 % en 2007 [2]. Cette lésion est classée dans le groupe à risque modéré (risque relatif x 4 à 5) de cancer du sein [5, 28, 29] avec potentialisation par les antécédents familiaux du premier degré [1]. L'HCA n'a pas de manifestation radiologique, ni clinique et sa découverte est le plus souvent fortuite sur du tissu mammaire. La signification clinique et biologique des HCA reste controversée. Les études cytogénétiques sur l'HCA révèlent l'apparition d'hétérozygotie (surtout 16q-) et des remaniements alléliques proches des CCIS et des carcinomes infiltrants plaçant l'HCA comme une étape non-obligatoire d'une voie de la cancérogenèse [21, 30, 31]. Mais les études épidémiologiques de suivi montrent que l'histoire naturelle de cette lésion n'est pas forcément l'invasion [2, 28, 29] : 2 cas de CCIS et 5 cas de CI sur un suivi médian de 160 mois de 220 patientes avec de l'HCA isolée sur une pièce d'exérèse chirurgicale [2]. Cette lésion est donc considérée actuellement comme un marqueur de risque de cancer du sein.

### 3. La néoplasie lobulaire (NL)

La NL est une prolifération de cellules monomorphes, de petite taille et non cohésives (du fait de l'absence d'expression de la E-Cadhérine) qui distendent l'unité terminale ductulo-lobulaire avec possible extension pagétoïde dans les canaux galactophores [4]. Cette lésion

est volontiers multifocale et bilatérale [32, 33]. La néoplasie lobulaire est caractérisée par l'absence de marquage par la E-Cadhérine (protéine trans-membranaire) en immuno-histochimie [4]. La néoplasie lobulaire correspond à un spectre de lésions anciennement appelées hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et carcinome lobulaire in situ (CLIS) [32]. Dans l'HLA (Figure 3a), moins de la moitié des lobules d'une unité lobulaire est envahie. Dans le CLIS (Figure 3b), la prolifération cellulaire

Figures 3 : Images de néoplasie lobulaire

Figure 3a : Néoplasie lobulaire (de type 1) ou hyperplasie lobulaire atypique. On y observe des lumières de canaux ductulaires et des images de prolifération lobulaire occupant les acini sans distension.

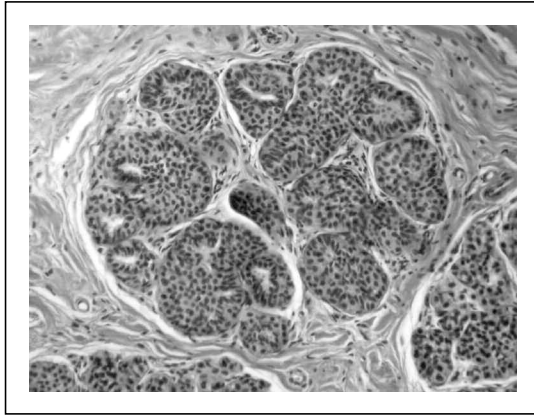
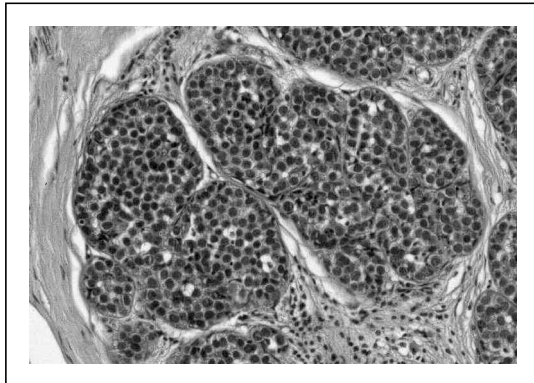


Figure 3b : Néoplasie lobulaire (de type 3) ou carcinome lobulaire in situ. On ne voit pas de lumière ductulaire, distension des acini avec image caractéristique en sac de bille.





intéresse plus de la moitié des acini d'une unité lobulaire [32]. Il existe également une autre subdivision de la NL en 3 sous-types : la néoplasie lobulaire de type 1 correspondant à une prolifération cellulaire occupant les acini, sans distension de ceux-ci, la néoplasie lobulaire de type 2 qui présente en plus une distension des acini mais respectant le stroma lobulaire, et la néoplasie lobulaire de type 3 qui montre des anomalies cellulaires plus marquées avec une confluence des acini [4, 6]. Schématiquement, bien qu'il n'existe pas de correspondance entre les classifications, les NL de type 1 regroupent la majorité des lésions de HLA, les lésions de NL de type 3 correspondent à la majorité des lésions de LCIS, enfin les lésions de NL de type 2 regroupent des lésions de HLA et de LCIS. Dans la NL de type 3, il existe une subdivision en 3 autres sous-types : le type 3a, 3b et 3c. Le sous-type 3b présente des cellules proliférantes de type « bague à chaton » et le sous-type 3c présente une distension acineuse avec une nécrose centrale [34]. Il existe également une autre dichotomie de la NL, la séparant en forme classique et forme pléomorphe. La néoplasie lobulaire pléomorphe se distingue de la forme classique par un aspect cytologique pléomorphique (cellules non cohésives avec cytoplasme large, nucléole excentré) et une association fréquente à de la nécrose et des microcalcifications [4, 35, 36]. La plupart des lésions de NL pléomorphes appartiennent à la NL de type 3. La NL n'a pas de manifestation radiologique, ni clinique et sa découverte est le plus souvent fortuite sur du tissu mammaire assez volontiers biopsié devant des microcalcifications voisines de la NL. L'HLA est classée dans les lésions à risque modéré (RR x 4 à 5) [5] avec un risque plus important de développer un cancer dans le sein où l'HLA a été diagnostiquée [37], tant de nature histologique canalaire que lobulaire. Le CLIS est classé dans les lésions à risque élevé (RR x 8 à 10) [5] avec un risque de développer un cancer équivalent dans les deux seins [38]. L'âge moyen du diagnostic est de 46 ans [39]. L'incidence de la NL isolée est d'environ 1,6 % des biopsies mammaires chirurgicales en 1985 [1] et d'environ 7,8 % en 2007 [2]. La signification clinique et biologique des NL reste controversée. Les études immunophénotypiques et cytogénétiques montrent des similitudes lésionnelles avec les carcinomes infiltrants concomitants (forte expression des récepteurs œstrogéniques et à la progestérone, Ki 67 bas, et profil cytokératine bien différencié avec CK5- et CK18+) et poussent à classer les NL comme précurseur d'invasion [40]. Mais les études épidémiologiques de suivi de cohorte montrent que l'histoire naturelle de la lésion n'est pas forcément l'invasion [2, 41, 42] : 7 cas de CI sur un suivi médian de 160 mois de 139 patientes avec de la NL isolée sur une pièce d'exérèse chirurgicale [2]. Ainsi, le consensus actuel est de classer la NL de forme classique

comme un marqueur de risque [4] de cancer du sein et non comme un précurseur d'invasion. Quant à la forme pléomorphe de la NL, les études épidémiologiques manquent, mais sa forte association avec le carcinome lobulaire infiltrant fait classer cette lésion dans les précurseurs d'invasion [4, 35, 36].

**Les caractéristiques comparées des 3 lésions d'hyperplasie épithéliale sont résumées sur le tableau II. Les profils immunohistochimiques**

*Tableau II : Description des 3 types d'HA du sein : l'hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire, métaplasie cylindrique avec atypie*

	HCA	NL	MCA
Description	Prolifération cellulaire monomorphe intra-canaulaire avec une partie des caractéristiques cytologiques et architecturales des carcinomes canaux in situ (noyau rond et/ou rapport nucléo cytoplasmique stable et/ou architecture cellulaire régulière sans organisation particulière). Une lésion comportant toutes ces caractéristiques histologiques du CCIS mais faisant moins de 3 mm appartient aussi à la définition d'HCA	Prolifération de cellules monomorphes, de petite taille et non cohésives (du fait de l'absence d'expression de la E-Cadhérine) qui distendent l'unité terminale ductulo-lobulaire avec possible extension pagétoïde dans les canaux galactophores	Remplacement des cellules luminales normales de l'unité terminale ductulo-lobulaire par 1 à 3-5 couches de :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• cellules cylindriques (cellules à pôle apical proéminent et présentant des sécrétions intra luminales)</li> <li>• avec des atypies légères (variabilité de la hauteur de ces cellules, rapport nucléo-cytoplasmique plus élevé, noyaux ronds avec nucléoles, perte de la polarité par rapport à la basale...) absence d'atypies architecturales</li> </ul>
Immuno histochimie	E cadhérine + 34BE12 +/- RE+ et RP+ CK5- et CK18+	E cadhérine - 34BE12+ RE+ et RP+ Ki 67 bas CK 5- et CK18+	E cadhérine + 34BE12 - RE+ et RP+ Ki 67 bas CK 5- et CK18+
Incidence (/biopsies chirurgicales)	12 %	7,8 %	3,5 %
Âge moyen	46 ans	46 ans	?
Risque relatif de cancer du sein	4	4,2	?
Conduite à tenir	Biopsie chirurgicale Marge in sano pas nécessaire Surveillance	Biopsie chirurgicale Marge in sano pas nécessaire (sauf pour la NL Pléomorphe) Surveillance	Biopsie chirurgicale Marge in sano pas nécessaire Surveillance

de ces trois lésions sont proches et poussent à les classer comme des précurseurs d'invasion. Mais les études épidémiologiques de suivi montrent que l'histoire naturelle de ces lésions n'est pas l'invasion, ce qui les replace comme simples marqueurs de risque de cancer du sein dans le consensus actuel (sauf pour la NL pléomorphe).

## LE DIAGNOSTIC D'HYPERPLASIE ATYPIQUE APRÈS PRÉLÈVEMENT PERCUTANÉ

La signification clinique et biologique des HA oscille entre marqueur de risque de cancer du sein et précurseur d'invasion : la découverte de ces HA sur une biopsie mammaire percutanée met en exergue cette différence entre marqueur de risque et précurseur de cancer. En effet, si l'HA est un marqueur de risque, la chirurgie d'exérèse secondaire ne présente pas de bénéfice thérapeutique et il convient de développer une stratégie de prévention primaire dans cette population à risque de cancer du sein. Par contre, si l'HA est un précurseur d'invasion, la chirurgie d'exérèse (en marge saine pour la lésion) secondaire à la biopsie percutanée devient indispensable dans un but de prévention secondaire du cancer du sein. Par ailleurs, les techniques radiologiques de biopsies mammaires présentent un certain nombre de faux négatifs, un certain risque de sous-estimer la lésion histologique mammaire. Ainsi, même si l'HA est un marqueur de risque de cancer, sa découverte sur une biopsie percutanée peut nécessiter une chirurgie secondaire diagnostique. Les techniques de prélèvements mammaires par voie radiologique sont en perpétuelle évolution : la quantité de matériel prélevé par échantillon passe de 17 mg pour un pistolet automatique avec une aiguille de 14 G à 110 mg par un système d'aspiration avec une sonde de 10 G (pistolet de type Vacora) [43, 44]. L'augmentation du volume mammaire récupéré par voie radiologique permet à chaque fois d'augmenter la spécificité du prélèvement et donc de diminuer le nombre de faux négatifs. Cette amélioration de la sensibilité diagnostique des techniques radiologiques doit permettre à terme de réduire les indications d'exérèse chirurgicale secondaire. Cependant, la taille des aiguilles utilisées, l'utilisation d'un système d'aspiration ou non et le nombre de prélèvements réalisés restent à la discrétion du radiologue (de 6 à 27 carottes dans la littérature [43]). Il n'existe pas de standardisation de la technique de prélèvement vis-à-vis d'un signal radiologique donné. Toutes ces difficultés empêchent

l'apparition d'un consensus sur les indications d'une zonectomie secondaire après le diagnostic d'une HA isolée sur une biopsie percutanée.

## 1. La MCA isolée sur biopsie percutanée mammaire

L'individualisation de la MCA est récente et peu de publications rapportent le taux de sous-estimation des lésions mammaires lors de la présence de MCA isolée sur la biopsie percutanée. Le taux de sous-estimation d'un CCIS ou d'un carcinome infiltrant (CI) oscille entre 13 et 30 % sur des séries à faible effectif (Tableau III). Jusqu'à de nouvelles données, l'ensemble des auteurs préconisent une exérèse chirurgicale secondaire systématique [12, 13, 17, 45-47]. Seuls David et al. [46] évoquent la possibilité de s'affranchir d'une zonectomie secondaire si la lésion de MCA est infracentimétrique et non hyperplasique sur la biopsie percutanée. Mais ces résultats sont encore trop fragiles et devront être validés par d'autres séries.

Tableau III : Métaplasie cylindrique avec atypie isolée à la biopsie percutanée mammaire

	Nombre de cas avec MCA isolée à la biopsie percutanée	Nombre de zonectomie secondaire (%)	Nombre de CCIS et/ou CI découvert à la zonectomie	% de sous-estimation
Kunju et al. (2007) [17]	14	14 (100 %)	3 CCIS/CCI	21 %
David et al. (2006) [46]	56	40 (71 %)	7 CCIS/CI	17,5 %
Guerra-Wallace et al. (2004) [71]	39	31 (79 %)	4 CCIS/CI	13 %
Bonnett et al. (2003) [72]	---	9 (-)	2 CCIS/CCI	22 %
Nasser et al. (2003) [47]	---	27 (-)	6 CCIS/CI	22 %
Broggi et al. (2002) [45]	---	23 (-)	7 CCIS/CI	30 %
MCA : métaplasie cylindrique avec atypie ; CCIS : carcinome canalaire in situ ; CI : carcinome infiltrant ; CCI : carcinome canalaire infiltrant				

## 2. L'HCA isolée sur biopsie percutanée mammaire

Devant la découverte d'une HCA isolée à la biopsie percutanée, il existe de nombreuses séries évaluant la sous-estimation des lésions avec des taux de faux négatifs variables en fonction des techniques utilisées (taille des aiguilles, système d'aspiration). Toutes ces séries montrent un taux de sous-estimation de 17 à 38 % [Tableau IV]. Malgré l'augmentation de la taille des aiguilles à 11G, voire à 9G, qui améliore le taux de faux négatifs, celui-ci reste trop important et une exérèse chirurgicale secondaire reste indispensable [48-54]. Certains auteurs ont étudié de manière rétrospective les séries de biopsies percutanées corrélées à l'exérèse chirurgicale secondaire. Il apparaît que le nombre de foyer d'HCA inférieur à 2 (voire 3) à la biopsie percutanée permet de ne pas avoir de sous-estimation de CCIS ou CI [55-57]. Ces auteurs ajoutent parfois comme critère de non reprise la taille lésionnelle radiologique (< 6 mm) ou l'absence de microcalcifications résiduelles [55-57] indiquant que tout le signal radiologique a pu être examiné par le pathologiste. Cependant, ces critères (essentiellement histologiques) ont été

Tableau IV : Hyperplasie canalaire atypique isolée à la biopsie percutanée mammaire

	Nombre de cas avec HCA isolée à la biopsie percutanée	Nombre de zonectomie secondaire (%)	Nombre de CCIS et/ou CI découvert à la zonectomie	% de sous-estimation
Doren et al. (2008) [48]	---	51 (--)	17	33 %
Sohn et al. (2007) [49]	88	78 (89 %)	14	17 %
Liberman et al. (2007) [50]	15	13 (87 %)	5 CCIS	38 %
Winchester et al. (2003) [51]	77	65 (84 %)	11	17 %
Rao et al. (2002) [52]	31	31 (100 %)	11	35 %
Darling et al. (2000) [53]	86	86 (100 %)	16	19 %
Brem et al. (1999) [54]	20	16 (80 %)	4	25 %
HCA : hyperplasie canalaire avec atypie ; CCIS : carcinome canalaire in situ ; CI : carcinome infiltrant				

retrouvés de manière rétrospective et demandent à être validés de manière prospective. Le consensus actuel reste la zonectomie secondaire devant une HCA à la biopsie percutanée pour analyse de la totalité du signal.

### 3. La NL isolée sur biopsie percutanée mammaire

La néoplasie lobulaire présente de nombreuses classifications, ce qui rend difficile l'interprétation des séries présentant le taux de sous-estimations des biopsies percutanées mammaires montrant de la NL isolée. Le taux de sous-estimation varie de 8 % à 46 % (Tableau V) en fonction des dernières séries. La plupart des auteurs propose une exérèse chirurgicale secondaire systématique devant la découverte de NL à la biopsie percutanée [58-60]. Certains auteurs discutent de l'absence d'exérèse chirurgicale systématique sous réserve d'une discussion bi-disciplinaire entre le radiologue et l'anatomo-pathologiste, s'assurant de l'absence de critères histologiques péjoratifs (lésion lobulaire active envahissant de multiples lobules et ductules, images morphologiques histologiques confondantes entre CCIS et CLIS mais dont l'immuno-histochimie fait classer la lésion en NL), de l'absence

Tableau V : Néoplasie lobulaire isolée à la biopsie percutanée mammaire

	Nombre de cas avec NL isolée à la biopsie percutanée	Nombre de zonectomie secondaire (%)	Nombre de CCIS et/ou CI découvert à la zonectomie	% de sous-estimation
Cangiarella et al. (2008) [59]	---	38 (--)	3	8 %
Hwang et al. (2008) [61]	---	87 (--)	10	11 %
Londero et al. (2008) [58]	35	28 (80 %)	13	46 %
Lavoué et al. (2007) [62]	70	52 (74 %)	10	19 %
Renshaw et al. (2006) [73]	---	92 (42 %)	8	8,6 %
Mahoney et al. (2006) [60]	27	20 (74 %)	5	25 %
NL : néoplasie lobulaire ; CI : carcinome infiltrant				

de signal radiologique non résolu par la NL (comme un syndrome de masse ou une désorganisation architecturale), de l'absence de microcalcifications résiduelles et de l'absence d'antécédents familiaux forts ou personnels de cancer du sein [61, 62]. Cependant, ces critères ont été définis de manière rétrospective et demandent une validation prospective. L'exérèse chirurgicale secondaire systématique est actuellement l'attitude la plus prudente. Pour la néoplasie lobulaire pléomorphe isolée à la biopsie percutanée, la chirurgie systématique est unanimement retenue par tous les auteurs [63, 64].

**De manière dogmatique en 2008, la découverte d'une HA à la biopsie percutanée mammaire doit faire indiquer une exérèse chirurgicale secondaire. Le seul moyen de s'en affranchir passe par une concertation pluri-disciplinaire (entre l'anatomo-pathologiste et le radiologue préleveur). Mais l'absence d'exérèse secondaire repose sur des critères obtenus par des analyses rétrospectives sans validation prospective et prend le risque réel de sous-estimation d'un CI ou d'un CCIS.**

## SPÉCIFICITÉ DE CETTE CHIRURGIE MAMMAIRE D'EXÉRÈSE : LA ZONECTOMIE

Il n'existe pas de recommandations spécifiques sur la technique d'exérèse des lésions d'HA découvertes sur une biopsie percutanée. Il s'agit de lésion par définition infra-clinique. Cette chirurgie nécessite donc un repérage préopératoire. Il existe plusieurs méthodes de repérage, la plus classique étant la pose d'un repère métallique (harpon) par voie radiologique avant l'intervention.

Il s'agit le plus souvent de patientes jeunes (moyenne d'âge de 46 ans au moment du diagnostic) que l'on opère pour des lésions bénignes. Il existe donc un impératif cosmétique pour cette chirurgie. Il convient de privilégier les incisions indirectes. Par ailleurs, compte tenu de la découverte d'un nombre non négligeable de CCIS et de carcinome infiltrant à l'histologie définitive (0 % à 46 % en fonction de l'HA), la zonectomie devra emporter la zone mammaire allant du pectoral au plan cutané centré sur le harpon. En effet, en cas de carcinome infiltrant ou de CCIS, l'analyse histologique de la pièce d'exérèse permettra de rendre interprétable l'étude des marges. Dans ce même but, la pièce opératoire devra être orientée par le chirurgien. La pièce opératoire

orientée doit enfin être radiographiée : le chirurgien s'assurera que le signal radiologique est loin des marges et présent en totalité, le pathologiste sera orienté sur la localisation du signal radiologique au sein de la pièce qui lui est confiée. Enfin, toujours dans un souci cosmétique, une plastie de glissement à visée de comblement devra être réalisée pour éviter les encoches disgracieuses du galbe mammaire. L'analyse extemporanée de la pièce opératoire n'est pas recommandée (pas de nodule cible pour le pathologiste, difficulté de l'analyse histologique sur une lésion frontrière, risque de consommation de la pièce opératoire qui ne sera plus alors disponible pour l'analyse en paraffine). Du fait de toutes ces contraintes, en cas de carcinome infiltrant ou canalaire in situ, le diagnostic n'est connu qu'en postopératoire. La patiente doit donc être prévenue de l'éventualité d'un deuxième temps opératoire pour les marges d'exérèse, et si nécessaire pour l'évaluation ganglionnaire. Cette évaluation ganglionnaire axillaire pose le problème de la réalisation d'un ganglion sentinelle sur un sein cicatriciel. La technique du ganglion sentinelle sur un sein déjà opéré n'est pas recommandée (Saint Paul de Vence, 2005). Toutefois, il existe quelques études ne montrant pas d'augmentation du taux de faux négatifs de la technique du ganglion sentinelle réalisée sur un sein opéré récemment [65].

## **1. L'attitude vis-à-vis des marges d'exérèse en cas d'hyperplasie atypique isolée**

### ***1. Marges vis-à-vis de la métaplasie cylindrique isolée sur une pièce d'exérèse chirurgicale***

La MCA est de démembrement récent et il n'existe pas d'information sur l'impact de marges positives à la MCA sur une pièce opératoire mammaire. Compte tenu du faible potentiel évolutif de cette lésion sur les 3 études de suivi de cohorte [2, 14, 26], les auteurs ne recommandent pas de reprise de marge vis-à-vis de cette lésion [12].

### ***2. Marges vis-à-vis de l'hyperplasie canalaire atypique isolée sur une pièce d'exérèse chirurgicale***

Il n'existe que peu d'études évaluant l'impact de marges positives pour l'HCA sur une pièce d'exérèse chirurgicale mammaire ne comportant que de l'HCA comme lésion la plus péjorative. Une étude indique l'absence d'impact sur l'apparition d'invasion en cas de positivité des marges pour l'HCA [66]. Mais cette série a un effectif faible et un recul court. Arora et al. voient l'HCA, présente sur une



marge, comme un marqueur de lésion péjorative adjacente motivant une reprise de marge [67]. Mais dans cette étude, la sous-estimation de la lésion histologique est peut-être à interpréter comme un faux négatif de la chirurgie qui n'a pas retiré la lésion radiologique cible. Compte tenu du faible potentiel évolutif attendu de l'HCA après exérèse chirurgicale (3 % sur un suivi de 160 mois [2]), la reprise de marge positive pour l'HCA sur une pièce opératoire n'est pas recommandée [4].

### ***3. Marges vis-à-vis de la néoplasie lobulaire isolée sur une pièce d'exérèse chirurgicale***

Les lésions de NL sont souvent multifocales et bilatérales [39] et l'obtention de marges saines vis-à-vis de cette lésion ne permet pas de retirer de manière certaine l'ensemble des lésions de NL du sein homolatéral (et aussi controlatéral). La NL de forme classique est considérée comme un marqueur de risque de cancer du sein et la reprise de marge positive pour la NL classique sur une pièce opératoire n'est pas recommandée [4]. Il convient de faire une place à part aux néoplasies lobulaires pléomorphes qui sont considérées comme une lésion précurseur de cancer du sein. L'exérèse de cette lésion avec des marges in sano est recommandée [4, 35, 42]. Certaines équipes la traitent même comme un CCIS avec une radiothérapie en cas de traitement conservateur [35, 42]. Cependant, le bénéfice de cette radiothérapie n'a jamais été étudié pour les NL pléomorphes.

**En conclusion, en cas de découverte de HA isolée sur une biopsie chirurgicale mammaire, le consensus est de ne pas faire de reprise chirurgicale en cas de marge non in sano pour la lésion considérée (exception faite de la NL pléomorphe). Compte tenu que la patiente est porteuse d'une lésion mammaire à risque, elle devra bénéficier d'un suivi clinique semestriel et mammographique annuel, à vie. Une récurrence ou un cancer authentique pourra ainsi être diagnostiqué, en particulier par la réapparition du signal clinique ou radiologique qui avait permis le diagnostic initial de l'HA.**

## **2. L'attitude vis-à-vis des marges d'exérèse en cas d'hyperplasie atypique associée à un cancer infiltrant**

### ***1. Marges vis-à-vis de la métaplasie cylindrique avec atypie associée à un CCIS ou un CI sur une pièce d'exérèse chirurgicale***

Pour la métaplasie cylindrique avec atypie, il n'existe pas de série portant sur le statut des marges vis-à-vis de cette lésion quand elle est associée à CCIS ou un CI. Mais compte tenu du faible potentiel de récurrence et de progression vers l'invasion de la métaplasie cylindrique avec atypie, les marges pour cette lésion peuvent ne pas être prises en considération [13].

### ***2. Marges vis-à-vis de l'hyperplasie canalaire avec atypie associée à un CCIS ou un CI sur une pièce d'exérèse chirurgicale***

Il n'existe que peu d'études évaluant l'impact de marges positives pour l'HCA sur une pièce d'exérèse chirurgicale mammaire comportant de l'HCA associé à un DCIS ou un CI. Arora et al. voient l'HCA, présente sur une marge ou à moins d'un mm, comme un marqueur de lésion péjorative adjacente motivant une reprise de marge [67]. Mais dans cette étude, la sous-estimation de la lésion histologique est peut-être à interpréter comme un échec de la chirurgie qui n'a pas retiré l'ensemble de la lésion (microcalcifications résiduelles par exemple). Compte tenu du faible potentiel évolutif attendu de l'HCA après exérèse chirurgicale (3 % sur un suivi de 160 mois [2]), la reprise de marge positive pour l'HCA sur une pièce opératoire n'est pas recommandée [4].

### ***3. Marges vis-à-vis de la néoplasie lobulaire associée à un CCIS ou un CI sur une pièce d'exérèse chirurgicale***

Les études portant sur les carcinomes invasifs associés à des lésions de néoplasie lobulaire montrent que les marges saines ou non pour la néoplasie lobulaire n'affectent pas la survie sans récurrence ou le taux de récurrence de cancer [68-70]. La reprise de marge positive pour la NL classique sur une pièce opératoire n'est pas recommandée [4]. Pour le cas de la NL pléomorphe, l'obtention de marges saines pour la composante de NL pléomorphe est indispensable pour le contrôle local de la maladie [35].

**En conclusion, en cas de découverte d'HA associée à un CCIS ou un CI sur une pièce opératoire, le consensus est de ne pas faire de reprise chirurgicale en cas de marge non in sano pour la lésion d'HA considérée (exception faite de la NL pléomorphe). La présence d'une HA associée au CI ne semble pas aggraver le pronostic du**

**cancer et la présence d'HA sur les marges d'exérèse ne semble pas altérer le contrôle local de la maladie cancéreuse.**

## CONCLUSION

Le domaine des hyperplasies atypiques du sein est en perpétuel mouvement tant sur le plan de sa nosologie que sur sa place dans les voies de cancérogenèse. Les études immunohistochimiques et cytogénétiques poussent à placer ces lésions dans le camp des précurseurs d'invasion, mais les études épidémiologiques de cohorte montrent un taux d'invasion relativement faible [2] et replacent les HA comme marqueurs de risque de cancer du sein. La découverte de lésion d'HA sur une biopsie percutanée mammaire indique une exérèse chirurgicale quasi systématique, quels que soient la taille de l'aiguille de ponction utilisée et le nombre d'échantillons réalisés. Cette zonectomie secondaire impose une certaine rigueur chirurgicale et une coopération étroite avec le radiologue. Sur une pièce d'exérèse chirurgicale mammaire, les marges positives pour une lésion d'HA n'imposent pas de reprise chirurgicale (sauf pour la NL de type pléomorphe) car le contrôle local de la maladie cancéreuse ne semble pas être altéré.

### Remerciements

Les auteurs remercient Mme Odile Odrain, bibliothécaire du centre Eugène Marquis pour son aide efficace et souriante dans la recherche bibliographique.

## Résumé

*Introduction* : Le développement du dépistage organisé du cancer du sein met en évidence de plus en plus souvent des lésions d'hyperplasie atypique (HA) du sein. Elles se divisent en 3 groupes : les hyperplasies canalaire atypiques, les néoplasies lobulaires et les métaplasies cylindriques avec atypies. La signification clinique entre marqueur de risque et précurseur de cancer du sein de ces HA est débattue. La prise en charge des patientes porteuses d'HA est non consensuelle tant après biopsie percutanée qu'après biopsie chirurgicale, que la lésion d'HA soit isolée ou en périphérie d'un carcinome infiltrant.

*Matériel et méthodes* : Interrogation de la base de données MedLine en utilisant les mots clés : *atypical ductal hyperplasia, columnar cell lesions with atypia, lobular neoplasia, core needle biopsy, breast cancer, precursor lesion*. Pour chacune des lésions à risque, nous avons retenu les éléments pertinents pour la pratique clinique dans les domaines de l'épidémiologie, du diagnostic et de la prise en charge.

*Résultats* : Les études immunohistochimiques et cytogénétiques poussent à placer les lésions d'HA comme précurseurs d'invasion, mais les études épidémiologiques de cohorte montrent un taux d'invasion relativement faible et replacent les HA comme marqueurs de risque de cancer du sein.

*Conclusion* : La découverte de lésion d'HA sur une biopsie percutanée mammaire indique une exérèse chirurgicale quasi systématique de peur de sous-estimer une lésion de carcinome canalaire in situ ou de carcinome infiltrant. Cette zonectomie secondaire impose une certaine rigueur chirurgicale et une coopération étroite avec le radiologue. Sur une pièce d'exérèse chirurgicale mammaire, les marges positives pour une lésion d'HA n'imposent pas de reprise chirurgicale (sauf pour la NL de type pléomorphe) car le contrôle local de la maladie cancéreuse ne semble pas être altéré.

*Mots clés* : hyperplasie canalaire atypique, métaplasie cylindrique atypique, néoplasie lobulaire, biopsie percutanée, biopsie chirurgicale, marges chirurgicales

## Bibliographie

- [1] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55:2698-708.
- [2] De Mascarel I, MacGrogan G. [Management of breast epithelial atypia]. *Ann Pathol* 2007;27:182-94.
- [3] Barranger E, Morel O, Coutant C, Delpech Y, Uzan S. [Surgical management of breast microcalcifications]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:468-72.
- [4] Tavassoli F, Millis R, Boecker W, Lakhani S. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs 2003:60-76.
- [5] Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1053-5.
- [6] Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440:134-8.
- [7] Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, Steele D, Mackay A, Irvani M, Fenwick K, Valgeirsson H, Lambros M, Ashworth A, Palacios J, Schmitt F, Lakhani SR. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005;207:1-13.
- [8] Moinfar F, Man YG, Bratthauer 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: 2072-81.
- [9] Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, Hanby A, Pinder SE, Lee AH, Humphreys S, Ellis IO, Lakhani SR. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 734-46.
- [10] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1371-88.
- [11] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
- [12] Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5:263-8.
- [13] Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:113-24.
- [14] Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, Di Palma S, Rilke F. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994;11: 223-35.
- [15] Pinder SE, Reis-Filho JS. Non-operative breast pathology: columnar cell lesions. *J Clin Pathol* 2007;60:1307-12.
- [16] Elston CW, Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Bussolati G, Coleman D, Connolly CE, Dervan P, Drijkoningen M, Eusebi V, Faverly D, Holland R, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, de Miguel C, Mossi S, Munt C, Peterse JL, Rank F, Reiner A, Sylvan M, Wells CA, Zafrani B. Causes of inconsistency in diagnosing and classifying intraductal proliferations of the breast. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer* 2000;36:1769-72.
- [17] Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? *Hum Pathol* 2007; 38:35-41.
- [18] Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly J, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1521-7.

- [19] Oyama T, Iijima K, Takei H, Horiguchi J, Iino Y, Nakajima T, Koerner F. Atypical cystic lobule of the breast: an early stage of low-grade ductal carcinoma in-situ. *Breast Cancer* 2000;7:326-31.
- [20] Collins LC, Achacoso NA, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Haque R, Quesenberry CP, Jr., Alshak NS, Puligandla B, Brodsky GL, Schnitt SJ, Habel LA. Clinical and pathologic features of ductal carcinoma in situ associated with the presence of flat epithelial atypia: an analysis of 543 patients. *Mod Pathol* 2007;20:1149-55.
- [21] Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005;205:248-54.
- [22] Goldstein NS, O'Malley BA. Cancerization of small ectatic 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.
- [23] Dessauvagine BF, Zhao W, Heel-Miller KA, Harvey J, Bentel JM. Characterization of columnar cell lesions of the breast: immunophenotypic analysis of columnar alteration of lobules with prominent apical snouts and secretions. *Hum Pathol* 2007;38:284-92.
- [24] Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol* 2008;32:513-23.
- [25] Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, Peng Y, Swalsky P, Finkelstein S. Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. *Mod Pathol* 2006;19:344-9.
- [26] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, Di Palma S, Simony-Lafontaine J, de Mascarel I, van de Vijver MJ. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263-71.
- [27] Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992;23:1095-7.
- [28] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3rd, Visscher DW. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229-37.
- [29] Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2671-7.
- [30] Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 2003;5:313-9.
- [31] Gong G, DeVries S, Chew KL, Cha I, Ljung BM, Waldman FM. Genetic changes in paired atypical and usual ductal hyperplasia of the breast by comparative genomic hybridization. *Clin Cancer Res* 2001;7:2410-4.
- [32] Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232-9.
- [33] Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225-51.
- [34] Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. 2nd edition Stamford, Connecticut: Appleton Lange 1999.
- [35] 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. *Mod Pathol* 2002;15:1044-50.
- [36] Georgian-Smith D, Lawton TJ. Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1255-9.
- [37] Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Jr., Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:125-9.
- [38] Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama* 2003;289:1421-4.
- [39] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42:737-69.

- [40] Shelley Hwang E, Nyante SJ, Yi Chen Y, Moore D, DeVries S, Korkola JE, Esserman LJ, Waldman FM. Clonality of lobular carcinoma in situ and synchronous invasive lobular carcinoma. *Cancer* 2004;100:2562-72.
- [41] Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, Aref A. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534-41.
- [42] Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004;100:238-44.
- [43] Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg* 1996;62:738-44.
- [44] Berg WA, Krebs TL, Campassi C, Magder LS, Sun CC. Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology* 1997;205:203-8.
- [45] Brogi E, Tan L. Findings at excisional biopsy (EBX) performed after identification of columnar cell change (CCC) of ductal epithelium in breast core biopsy (CBX) (Abstract). *Mod Pathol* 2002;15:29A-30A.
- [46] David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Champion L. [Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: What is the best management: systematic surgery for all or follow-up?]. *J Radiol* 2006;87:1671-7.
- [47] Nasser S, Fan M. Does atypical columnar cell hyperplasia on breast core biopsy warrant follow up excision? (Abstract). *Mod Pathol* 2003;15:36A.
- [48] Doren E, Hulvat M, Norton J, Rajan P, Sarker S, Aranha G, Yao K. Predicting cancer on excision of atypical ductal hyperplasia. *Am J Surg* 2008;195:358-61;discussion 361-2.
- [49] Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M, Fellabaum D, Smith D, Brown T. 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.
- [50] Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Wynn RT. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:684-90.
- [51] Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA, Watkin WG, Sener SF, Bilimoria MB, Barrera E, Jr, Winchester DP. Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. *Arch Surg* 2003;138: 619-22;discussion 622-3.
- [52] Rao A, Parker S, Ratzer 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;discussion 537.
- [53] Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM, DiPiro PJ, Rose DI, Rhei E, Meyer JE. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1341-6.
- [54] Brem RF, Behrnt 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. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1405-7.
- [55] Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL, Stelling CB. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003;119:248-53.
- [56] 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.
- [57] Foregeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C, Clement-Chasagne C, Treilleux I. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? a retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008 Sep;196(3):339-45. Epub 2008 Jun 30.
- [58] Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: Core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast* 2008 Jul 9.
- [59] Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Simsir A, Roses D, Mercado C. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular

carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy? A report of 38 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:979-83.

[60] Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:949-54.

[61] Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008 Oct;21(10):1208-16. Epub 2008 Jul 25.

[62] 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;16:533-9.

[63] Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I, Snyder R, Stephen Mitchell J, Tot T, Wang SA, Ghofrani M, Eusebi V, Martel M, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia [lobular carcinoma in situ] with comedo-type necrosis: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1445-53.

[64] Lerwill MF. The evolution of lobular neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2006;13:157-65.

[65] Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, McMasters KM. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:272-7.

[66] Greene T, Tartert PI, Smith SR, Estabrook A. The significance of surgical margins for patients with atypical ductal hyperplasia. *Am J Surg* 2006;192:499-501.

[67] Arora S, Menes TS, Moug C, Nagi C,

Bleiweiss I, Jaffer S. Atypical ductal hyperplasia at margin of breast biopsy--is re-excision indicated? *Ann Surg Oncol* 2008;15:843-7.

[68] Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torosian MH, Freedman G, Boraas M, Sigurdson ER, Hoffman JP, Eisenberg BL, Patchefsky A. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001;91:1862-9.

[69] Abner AL, Connolly JL, Recht A, Bornstein B, Nixon A, Hetelekidis S, Silver B, Harris JR, Schnitt SJ. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000;88:1072-7.

[70] Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C, Griffith KA, Pierce LJ. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis. *Cancer* 2006;106:28-34.

[71] Guerra-Wallace MM, Christensen WN, White RL Jr. A retrospective study of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions and the association with cancer. *Am J Surg* 2004;188:395-8.

[72] Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, Pernick NL, Bouwman D, Carolin KA, Visscher D. Histopathologic analysis of atypical lesions in image-guided core breast biopsies. *Mod Pathol* 2003;16:154-60.

[73] Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P, Gould EW. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 2006;126:310-3.