

# Prise en charge des papillomes

A. KANE \*, E. VINCENS, C. FREY, C. DEGHANI, D. SALET LIZÉE,  
P. GADONNEIX, R. VILLET  
(Paris)

## Résumé

*La maladie papillaire comprend un large spectre de lésions considérées à haut risque en raison d'un taux important de malignité (15 à 20 %) retrouvée après exérèse chirurgicale. Le diagnostic, historiquement chirurgical devant un écoulement mamelonnaire repose actuellement sur les biopsies percutanées échoguidées ou stéréotaxiques. Cependant la valeur prédictive de la biopsie reste sub-optimale en raison de la fragmentation de la pièce, de la taille de l'échantillonnage et de l'association fréquente d'autres lésions papillaires pouvant ainsi sous-estimer la maladie papillaire de 10 % à 15 % pour les papillomes bénins jusqu'à 67 % pour les papillomes atypiques.*

*Ce risque de sous-estimation diagnostique persistant malgré l'utilisation des macrobiopsies par aspiration, et l'absence de critères prédictifs de malignité sur l'imagerie, doivent conduire à recommander l'exérèse chirurgicale large de l'ensemble des papillomes.*

Hôpital Diaconesses Croix Simon - Service de chirurgie viscérale et gynécologique -  
Site Reuilly - 12-18 rue du Sergent Bauchat - 75012 Paris

\* Correspondance : akane@hopital-dcss.org

*L'avènement du système INTACT palliant certains de ces inconvénients permettrait selon plusieurs études récentes de diminuer ce risque de sous-estimations. Néanmoins des études randomisées sont nécessaires afin de valider cette technique d'exérèse radiologique pour les papillomes bénins et ainsi surseoir à la chirurgie.*

*Mots clés : papillome, hyperplasie atypie, carcinome in situ, biopsie percutanée*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussignée, Aminata Kane, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

Les lésions papillaires sont relativement peu fréquentes, elles représentent un peu plus de 5 % de l'ensemble des biopsies mammaires et correspondent à moins de 10 % des lésions bénignes, et seulement entre 0,5 à 2 % des néoplasies mammaires sont de type papillaire [1-3].

Elles comprennent un large spectre de lésions allant du bénin (papillome bénin, papillomatose) à l'atypie (papillome atypique, papillome avec hyperplasie canalaire atypique), au malin (carcinome intrapapillaire, carcinome papillaire invasif).

Ces lésions papillaires sont définies par la présence de digitations stromales présentant un axe conjonctivo-vasculaire et sur lesquelles sont disposées des cellules épithéliales lumineales associées ou non à des cellules myoépithéliales.

Les critères diagnostiques permettant de différencier ces différentes lésions sont basés sur leur architecture globale, le type de cellules épithéliales les constituant, la présence ou l'absence de cellules myoépithéliales et l'expression des anticorps spécifiques du P63 et des kératines de haut poids moléculaire en immunohistochimie [4].

Les papillomes peuvent être de localisation centrale (péri- ou rétroaréolaire) ou périphériques et peuvent être uniques ou multiples (papillomatose). Les papillomes périaréolaires sont plus souvent uniques et s'accompagnent fréquemment d'écoulement mamelonnaire uniporique séreux ou séro-hématiques. Les papillomes multiples se voient plus souvent chez des patientes plus jeunes et sont fréquemment asymptomatiques, bilatéraux et d'avantage à risque de récurrence après résection. Ils seraient également plus à risque de malignité, mais aussi bien les papillomes solitaires que les papillomes multiples sont associés à une augmentation du risque de cancer du sein justifiant une prise en charge particulière.

Radiologiquement les lésions papillaires mammaires peuvent se présenter sous forme d'une distorsion architecturale, d'une asymétrie de densité, d'une masse nodulaire associées ou non à des microcalcifications ou plus rarement de microcalcifications seules.

Historiquement le diagnostic était chirurgical lors de la réalisation d'une pyramidectomie permettant après repérage du canalicule sécréteur l'exérèse de la branche galactophorique incriminée.

L'utilisation des biopsies percutanées échoguidées ou stéréotaxiques s'est par la suite généralisée dans le diagnostic des lésions mammaires occultes ou palpables remplaçant progressivement la cytoponction et la biopsie chirurgicale. Cependant la valeur prédictive de la biopsie reste sub-optimale en raison de la fragmentation de la pièce, de la taille de l'échantillonnage et de l'association fréquente d'autres lésions papillaires pouvant ainsi sous-estimer la maladie papillaire [5, 6].

Ce risque de sous-estimations diagnostiques a contribué à recommander l'exérèse chirurgicale large de l'ensemble des papillomes permettant l'ablation de celui-ci et du tissu adjacent. En effet, les atypies associées aux papillomes sont le plus souvent retrouvées en périphérie du papillome et parfois à proximité du papillome [7].

L'avènement de la macrobiopsie par aspiration, et plus récemment du système INTACT palliant certains de ces inconvénients, permettrait selon plusieurs études récentes de diminuer ce risque de sous-estimations.

Ainsi l'exérèse des lésions papillaires par ces méthodes radiologiques pourrait, pour certains auteurs et en respectant des critères stricts, permettre de surseoir à la chirurgie dans certains cas.

## I. RAPPEL HISTOLOGIQUE : LES DIFFÉRENTS TYPES DE LÉSIONS PAPILLAIRES

### I.1. Les lésions papillaires bénignes

Depuis les travaux de Ohuchi *et al.* [3], on distingue 2 types de lésions papillaires :

- le papillome intragalactophorique central qui se définit comme une lésion centrale, en général unique, se développant au niveau d'un ou de plusieurs gros galactophores, voisins de la région sous-aréolaire ;
- le papillome périphérique, qui se présente le plus souvent sous la forme de plusieurs lésions prenant naissance dans différents lobules (papillomes multiples) avec ou sans extension dans les galactophores de gros calibre. Le terme de micropapillome est utilisé pour désigner des papillomes périphériques de découverte microscopique fortuite, siégeant dans des lésions d'adénose.

Sur le plan microscopique, les papillomes bénins sont représentés par des structures arborescentes développées au sein de canaux plus ou moins kystiques. Leurs ramifications sont constituées par des axes conjonctivo-vasculaires bordés par des cellules myoépithéliales sur lesquelles reposent des cellules épithéliales luminales. Des structures adénomateuses sont fréquemment mêlées aux papilles (papillo-adénome). Différents types de remaniements peuvent être observés au niveau des papillomes : inflammation, nécrose, métaplasie (apocrine) et hyperplasie épithéliale simple.

### I.2. Papillome avec hyperplasie canalaire atypique (HCA)/CCIS étendu à un papillome

Au sein d'une lésion papillaire, présentant par ailleurs tous les critères d'un papillome bénin tels que décrits plus haut, on peut retrouver des foyers de néoplasie épithéliale de bas grade. Dans l'étude de Page *et al.*, 6,5 % des papillomes présentaient des atypies épithéliales [5]. Celles-ci sont plus fréquemment observées dans les papillomes périphériques par rapport aux papillomes centraux.

Selon Sydnor, 67 % des papillomes avec atypies à la biopsie révèlent des carcinomes mammaires après exérèse chirurgicale [8].

Sur le plan microscopique, on retrouve des aspects de papillome bénin, mais avec des territoires où les cellules épithéliales ont les mêmes aspects morphologiques et immunohistochimiques que l'HCA ou le CCIS de bas grade nucléaire. Dans ces territoires, les cellules épithéliales luminales atypiques peuvent être de type canalaire, apocrine ou intermédiaire entre les deux et elles s'organisent de manière polarisée en structures micropapillaires et/ou cribriformes. Il n'existe pas de consensus sur la dénomination de ces lésions. Les auteurs recommandent d'appliquer le même critère d'extension que celui utilisé dans le parenchyme mammaire pour différencier HCA et CCIS de bas grade, à savoir un seuil de 2-3 mm. Au moins deux études ont montré que ce type de lésions n'était pas associé à une augmentation du risque de développement ultérieur de carcinome infiltrant quand les atypies étaient confinées dans un papillome central, que celui-ci avait été enlevé en totalité et qu'il n'existait pas de prolifération épithéliale atypique dans le tissu mammaire adjacent [9].

À l'inverse, quand la néoplasie épithéliale de bas grade a une distribution plus diffuse, mesure plus de 3 mm et est retrouvée aussi bien dans le papillome que dans les structures mammaires adjacentes, le terme de CCIS étendu à un papillome doit être utilisé.

### **1.3. Le CCIS de type papillaire**

Certains CCIS ont une architecture papillaire, il s'agit généralement de CCIS de bas grade nucléaire. Sur le plan microscopique, on retrouve dans les canaux et lobules une prolifération d'architecture papillaire. Les axes papillaires sont grêles et ramifiés et ne sont pas bordés par des cellules myoépithéliales. On ne retrouve que des cellules épithéliales luminales cylindriques disposées en une seule couche ou organisées en structures micropapillaires et cribriformes.

### **1.4. Carcinome papillaire intrakystique (CPIK)**

Il s'agit d'une lésion papillaire unique localisée dans un canal galactophore kystisé et caractérisée par une arborescence fibrovasculaire grêle, dépourvue de cellules myoépithéliales et recouverte de cellules épithéliales néoplasiques avec des caractéristiques histologiques d'un CCIS de bas grade. Le CPIK est rare et représente moins de 2 % des carcinomes mammaires [10]. Le CPIK est caractérisé par l'absence complète de cellules myoépithéliales bordant les

structures papillaires et la paroi des lésions. De ce fait, certains auteurs estiment qu'il s'agit d'un type très bien limité et circonscrit de carcinome infiltrant [11]. Néanmoins, dans la classification OMS (Organisation mondiale de la santé) 2003 des lésions mammaires, le CPIK a été classé dans les lésions néoplasiques *in situ* car il se comporte comme le CCIS et n'est pas associé à un risque métastatique ganglionnaire ou à distance, contrairement au carcinome infiltrant.

## II. FACTEURS DE RISQUE DE MALIGNITÉ ATTACHÉS AUX LÉSIONS PAPILLAIRES

Les études récentes sont relativement contradictoires sur ce point, néanmoins on retient classiquement comme facteurs de risque de malignité associés au papillome : la présence d'atypie, un antécédent personnel ou familial de cancer, un âge supérieur à 50 ans et le caractère symptomatique par la survenue d'un écoulement mamelonnaire ou la présence d'une masse palpable [5, 6, 12].

En 2006, une étude de la Mayo Clinic [6] a comparé 480 patientes prises en charge pour des lésions papillaires : 372 papillomes solitaires bénins, 54 papillomes solitaires avec atypie, 41 papillomes multiples (> 5), 13 papillomatoses avec atypie, avec des biopsies pour lésions non papillaires : mastopathie non proliférante (N = 6 053), mastopathie proliférante sans atypie (PDWA, N = 2 308), et hyperplasie atypique (AH, N = 267). Le risque relatif de développer un cancer associé aux papillomes bénins était de 2,04 (95 % IC 1,43-2,81) similaire à celui associé aux mastopathies proliférantes RR : 1,90 (95 % IC 1,66-2,16).

Le risque associé aux lésions papillaires atypiques était de 5,11 (95 % CI 2,64-8,92) légèrement supérieur à celui des hyperplasies atypiques sans atypie 4,17 (5 % CI 3,10-5,50). Les patients présentant des papillomes multiples étaient également à risque RR : 3,01 (95 % CI 1,10-6,55), particulièrement en cas d'atypie RR : 7,01 (95 % CI 1,91-17).

Le caractère péjoratif de la présence d'atypie est retrouvé également chez la plupart des auteurs, Sydnor retrouvant un taux de cancer de 67 % après exérèse chirurgicale [8].

Page *et al.* retrouvent un risque relatif de cancer du sein associé aux papillomes avec atypie 7,5 fois supérieur à celui associé aux papillomes bénins [5].

Dans la méta-analyse de Wen portant sur 34 études et 2 236 lésions papillaires, la présence d'atypies sur la biopsie est associée à un risque

de cancers de 36,9 % *versus* 7 % en l'absence d'atypie retrouvée [12] (tableau 1).

Dans cette étude, outre le caractère atypique lors de la biopsie, seule la présence d'une masse palpable ressort comme facteur de risque de malignité associée aux lésions papillaires ( $p < 0,05$ ).

Résultat non retrouvé par Jaffer dans son étude portant sur 200 cas où l'existence de signes d'appel (écoulement mamelonnaire, masse palpable) n'apparaissent pas plus péjoratifs [7].

Tableau 1. Facteurs de risque de sous-estimations des lésions papillaires bénignes à la microbiopsie. Revue de la littérature, Wen et al. Ann Surg Oncol 2012

Variables	No. of studies referring to variable	No. of underestimates	No. of nonmalignancies at CNB	Underestimation	P value
Overall	34	346	2,236	0.157 (0.128, 0.185)	
1. Lesion types					<0.001
Benign lesion	34	160	1,731	0.070 (0.056, 0.083)	
Atypical lesion	26	186	505	0.369 (0.295, 0.443)	
Total	34 (26)	346	2,236		
2. Palpability					0.149
Yes	2	9	32	0.277 (0.114, 0.440)	
No	8	42	507	0.074 (0.033, 0.116)	
Total	8 (2)	51	539		
3. MMG findings					0.022
Mass	6	20	124	0.122 (0.011, 0.233)	
Calcification	6	8	56	0.119 (0.024, 0.215)	
Calcification and mass	4	3	15	0.030 (0.005, 0.055)	
Negative	6	6	180	0.021 (-0.006, 0.047)	
Total	6 (4)	42	375		
4. Benign lesion types					0.828
Papilloma	5	31	311	0.087 (0.053, 0.121)	
Papillomatosis	5	6	66	0.061 (-0.008, 0.130)	
Total	5 (5)	37	377	0.107 (0.059, 0.155)	
5. Biopsy devices					0.150
CNB	8	60	536		
VAB	12	41	341	0.099 (0.063, 0.134)	
Total	12 (8)	102	889		
6. Location					0.142
Peripheral	3	8	86	0.065 (0.004, 0.125)	
Central	2	7	157	0.038 (0.003, 0.073)	
Total	3 (2)	15	243		
7. Age (years)					0.063*
≤51.7	6	44	441	0.099 (0.041, 0.156)	
51.7 to ≤54.3	6	72	320	0.222 (0.149, 0.295)	
54.3 to ≤57.0	6	92	680	0.122 (0.079, 0.166)	
>57.0	6	65	331	0.188 (0.144, 0.232)	
Total	24	273	1,772		

### III. BILAN RADIOLOGIQUE DES LÉSIONS PAPILLAIRES EN 2012 : FACTEURS PRÉDICTIFS DE MALIGNITÉ ASSOCIÉS AUX PAPILLOMES BÉNINS

Si les lésions papillaires regroupent un panel de lésions allant de la bénignité aux néoplasies invasives, leur présentation radiologique est également très variée (ectasie canalaire à l'échographie, nodule hypoéchogène régulier, microcalcifications etc.).

Elles relèvent de la classification ACR (American College of Radiology), néanmoins la plupart des auteurs peinent à mettre en évidence des facteurs radiologiques prédictifs de malignité des lésions papillaires.

Puglisi *et al.* ont rapporté 51 papillomes diagnostiqués sur microbiopsie (14-gauges). L'aspect radiologique était peu spécifique avec à la mammographie une opacité, des distorsions architecturales, des opacités associées à des microcalcifications et des microcalcifications seules. À l'échographie, la lésion se présentait sous la forme d'un nodule associé à une ectasie canalaire ou d'un nodule extraductal, solide ou mixte. Le taux de cancers retrouvé après excision chirurgicale était de 38,7 %. Aucun aspect radiologique mammographique ou échographique n'était associé à un sur-risque de malignité. Les auteurs concluaient en l'absence de critères radiologiques prédictifs de malignité [13].

Des résultats similaires ont été publiés par Agoff, Sohn [14, 15] qui retrouvaient des caractéristiques radiologiques similaires ne permettant pas de distinguer les papillomes bénins des cancers associés aux papillomes.

Jaffer, en 2009, a publié une série portant sur 200 papillomes bénins ayant bénéficié d'un diagnostic par biopsie percutanée. Cent quatre patientes ont eu une exérèse chirurgicale secondaire permettant de diagnostiquer 7,7 % d'atypie et 6 % de carcinome *in situ* et 2,9 % de lésion invasive (7). Là encore, aucun élément prédictif d'atypie ou de malignité ne ressort :

- ni la taille (de 5 mm à 2 cm),
- ni la localisation intra-mammaire (centrale, rétroaréolaire ou périphérique),
- ni les caractères échographiques et notamment le caractère solide ou kystique. Le seul élément ressortant était la présence d'un nodule irrégulier à l'échographie prédictif d'un carcinome invasif.

Dans cette étude, 15 % des carcinomes retrouvés étaient situés à proximité et non sur le site de la biopsie et pour moitié d'entre eux en



dehors de la lésion papillaire, et cela bien qu'un tiers des biopsies aient été réalisées par macrobiopsies stéréotaxiques permettant un large échantillonnage.

Rizzo, dans son étude publiée en 2012 et portant sur 276 patientes présentant un papillome bénin à la biopsie et ayant bénéficié d'une excision chirurgicale, conclut également en l'absence de facteurs radiologiques prédictifs de malignité. En effet ni la localisation, ni les caractéristiques échographiques, ni la présence ou la distribution des microcalcifications ne ressortent de manière significative [16].

Enfin, une méta-analyse récente publiée par Xin Wen incluant les résultats de 34 études retrouve comme seul facteur radiologique prédictif de malignité, la présence d'anomalies mammographiques, opacité, microcalcifications ou microcalcifications + opacité) ( $p = 0,022$ ) [12].

Les lésions papillaires peuvent présenter 3 aspects en IRM [17] : la forme d'une petite masse intracanaulaire bien limitée prenant le contraste, d'une masse irrégulière avec prise de contraste rapide et intense (« tumor-like ») et sous la forme d'une lésion occulte.

La galacto-IRM utilise une séquence à forte pondération T2 (séquence galactographique) qui permet une étude non invasive des canaux galactophores dilatés qui sont visibles sous forme de structures tubulées en hypersignal. Comme pour la galactographie, les lésions intragalactophoriques apparaissent sous forme d'un défaut de signal, d'une irrégularité de paroi ou d'une obstruction canalaire (arrêt brusque).

Si l'IRM et a fortiori la galacto-IRM semblent apporter un avantage dans la mise en évidence des toutes petites lésions papillaires, notamment chez la femme jeune à seins denses, ces techniques ne semblent pas au vu des faibles données de la littérature apporter des informations discriminantes sur une éventuelle malignité, l'IRM n'étant pas très performante dans le diagnostic et le bilan des carcinomes *in situ*, le plus souvent retrouvés associés aux lésions papillaires.

#### IV. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE PAR BIOPSIE PERCUTANÉE ET RISQUE DE SOUS-ESTIMATIONS

Si historiquement le diagnostic des lésions papillaires était effectué sur la pièce de pyramidectomie motivée par la survenue d'un écoulement mamelonnaire, la majorité des papillomes sont actuellement de

découverte fortuite lors d'un examen écho-mammographique de dépistage et bénéficient d'un diagnostic préopératoire par biopsie percutanée, et plus rarement par cytoponction avec néanmoins un risque de sous-estimation des lésions.

En 2003, Masood *et al.* ont comparé le risque de sous-estimation de la maladie papillaire entre cytoponction et microbiopsie (FNAB), retrouvant respectivement 20 % et 30 % de sous-estimations mais sur des petits effectifs [18].

Gendler *et al.*, en 2004 sur une série de 153 papillomes dont 87 avec exérèse chirurgicale, retrouvent des résultats similaires avec un taux de sous-estimations de 25 % en cas de cytoponction *versus* 53 % en cas de macrobiopsie 11-gauges [19].

Valdes *et al.* ont comparé 120 lésions papillaires dont 80 avec exérèse chirurgicale cytoponction (20 à 22-gauges), microbiopsie (14-gauge), macrobiopsie stéréotaxique par mammotome. Ils retrouvent un taux de sous-estimations similaire entre microbiopsie et cytoponction d'environ 30 % et par contre une amélioration de la spécificité par mammotome avec 12 % de sous-estimations [20].

Jaffer retrouvait un taux de sous-estimations globales par biopsie de 16,4 % sans mettre en évidence de différence significative entre microbiopsie et macrobiopsie par aspiration, néanmoins cette procédure représentait un faible nombre de biopsie [7].

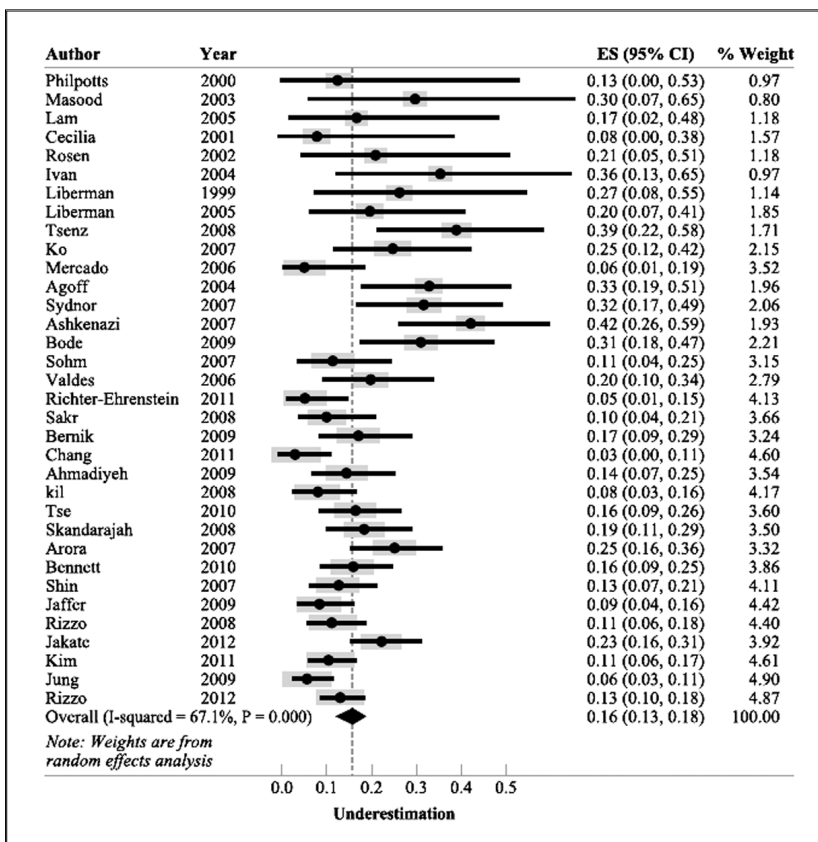
Dans sa méta-analyse portant sur 34 études publiée en août 2012, Wen retrouve un taux de sous-estimation moyen de 16,6 % (IQR : 10,9-25,0 %) [12] (tableau 2).

Néanmoins, il note une diminution du taux de sous-estimations en fonction de l'année de publication avec un taux de 0,226 (95 % CI : 0,155-0,297) avant 2005, 0,201 (95 % CI : 0,127-0,275) entre 2005-2007, et 0,121 (95 % CI : 0,074-0,169) à partir de 2007 avec significativement moins de sous-estimations après 2007 qu'avant 2005 (1,974 OR [95 % CI : 1,06-3,69]).

Ces résultats peuvent avoir deux principales explications : l'expérience des radiologues notamment dans le choix de la zone à biopsier, et un changement de définition entre lésions atypiques et bénignes survenu à cette période.

Dans cette méta-analyse, il est également mis en évidence une amélioration non significative de la précision diagnostique par l'utilisation des macrobiopsies par aspiration avec un taux de sous-estimations de 0,099 (95 % CI : 0,063-0,134) *versus* 0,107 (95 % CI : 0,059-0,155) en cas de microbiopsie ( $p = 0,150$ ).

Tableau 2. Risque de cancer associé aux lésions papillaires bénignes sur la biopsie après exérèse chirurgicale. Wen et al. Ann Surg Oncol 2012



Selon la plupart des études, le taux de sous-estimations par biopsie percutanée est plus important en cas de papillomes avec atypie que de papillomes bénins retrouvés à la biopsie, résultat également retrouvé dans la méta-analyse de Wen avec rétrospectivement 36,9 % de sous-estimations *versus* 7 % ( $p < 0,001$ ) [12].

Le taux de sous-estimations en cas de papillomes bénins est conforme aux données de la littérature, notamment des études récentes à larges effectifs comme celle de Rizzo, portant sur 276 cas avec un taux de cancers de 8,9 % retrouvés après exérèse chirurgicale pour papillomes bénins [16].

## V. PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS PAPILLAIRES AVEC HYPERPLASIES CANALAIRES ATYPIQUES

L'ensemble des auteurs se retrouvent de manière assez consensuelle sur la nécessité d'excision des papillomes atypiques en raison du surrisque de cancers du sein associés aux papillomes avec atypie 7,5 fois supérieur à celui associé aux papillomes bénins selon Page *et al.* [5].

Cette sous-estimation majeure en cas d'atypie s'explique en partie par la difficulté diagnostique entre l'atypie et le cancer *in situ*, ces deux lésions représentant un continuum lésionnel avec comme élément discriminant le caractère focal de l'atypie intéressant moins du tiers du papillome avec une prolifération de cellules épithéliales luminales atypiques inférieures à 3 mm. Ainsi le faible échantillonnage apporté par les biopsies et la nécessaire fragmentation des pièces rendent très difficile ce diagnostic qui nécessite l'expertise de pathologistes spécialisés et doit conduire, compte tenu des données actuelles de la littérature, à l'exérèse chirurgicale.

L'utilisation du système INTACT ne semble pas, concernant les papillomes avec atypie, être une alternative recevable à la chirurgie. En effet si Seror, sur 8 hyperplasies canalaies atypiques diagnostiquées par INTACT et secondairement opérées, ne retrouve pas de sous-estimations, il note 22,2 % de sous-estimations des carcinomes *in situ* en micro-invasif ou invasif (n = 6/27) et un taux d'exérèse complète de seulement 40 % [21].

Par conséquent il semble à l'heure actuelle nécessaire de recommander l'exérèse chirurgicale de l'ensemble des papillomes avec atypie.

## VI. PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS PAPILLAIRES BÉNIGNES

Si la prise en charge des papillomes atypiques est relativement consensuelle, il n'en est pas de même pour les papillomes bénins. Ainsi, si les dernières études récentes [16, 22-24] tendent à montrer un taux de sous-estimations important conduisant à recommander l'exérèse chirurgicale de l'ensemble des papillomes, plusieurs études portant souvent sur une faible population retrouvent des taux de sous-estimations < 3 % semblant autoriser dans certaines conditions à surseoir à la chirurgie.

Ainsi, Sohn a publié en 2006 une étude rétrospective portant sur 174 papillomes bénins diagnostiqués par biopsie percutanée sans exérèse chirurgicale avec un suivi moyen de 41 mois, 92 patientes ayant un suivi > 2 ans et pour 57 patientes un suivi > à 4 ans. Seules 2 patientes (1,1 %) ont développé un cancer du sein 53 mois après le diagnostic. Dix-neuf pour cent des patientes ont cependant nécessité des biopsies répétées durant cette période [15].

Sydnor *et al.* ont étudié une série de 38 papillomes bénins à la biopsie. Treize ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale retrouvant 1 seul cancer (3 %) tandis qu'aucune des 25 patientes non opérées n'a développé de cancer avec un recul supérieur à deux ans. À noter que sur les 4 patientes présentant des micropapillomes, 2 avaient du carcinome sur la pièce d'exérèse chirurgicale. Les auteurs concluaient qu'un suivi mammographique sans chirurgie était raisonnable en cas de papillome bénin compte tenu du faible risque de cancer associé, cependant seules 8 patientes ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale, ces résultats sont à interpréter prudemment [8].

Ahmadiyeh arrive à des conclusions similaires sur une population de 86 papillomes bénins dont seulement 29 ont bénéficié d'un traitement chirurgical retrouvant une seule lésion cancéreuse (1/29) soit 3 %. Il s'agissait d'un CCIS dans le papillome révélé par une masse de 2 cm. Les auteurs concluent en la possibilité d'une abstention chirurgicale en cas de papillome simple [26]. Là encore ces résultats semblent à nuancer compte tenu du petit effectif, de plus nous n'avons pas les critères de sélection des patientes non opérées ni le suivi.

Néanmoins, cette stratégie est actuellement fréquemment adoptée en pratique clinique, avec aux États-Unis, 50 % des praticiens recommandant l'abstention chirurgicale en cas de papillomes typiques [27].

Cependant plusieurs études rétrospectives à plus grand effectif publiées depuis 2009 retrouvent un taux de néoplasies associées aux papillomes simples beaucoup plus important compris entre 7 et 15 % tendant à remettre en cause cette pratique largement généralisée.

Ainsi Greif en 2009 sur 77 papillomes solitaires bénins biopsiés retrouve après excision chirurgicale 12 cas de cancer (15,6 %), 10 carcinomes *in situ* et 12 carcinomes micro-invasifs [22].

Rizzo en 2009 à propos de 142 papillomes bénins biopsiés puis opérés met en évidence un taux de sous-estimations de 25 % avec 10,5 % de carcinomes *in situ* sur pièce opératoire [23]. La série actualisée en 2012 comportant 234 papillomes bénins, qui constitue la plus importante série, apporte des résultats similaires avec 21 (8,9 %) cas de cancer du sein après exérèse chirurgicale [16]. Sans qu'il puisse être mis en évidence de critères radiologiques prédictifs de malignité,

l'auteur conclut à la nécessité d'exérèse chirurgicale de l'ensemble des papillomes.

Ces résultats sont concordants avec la plupart des études publiées récemment, ainsi Rozentsvayg, sur 54 papillomes bénins opérés, retrouve 7 % de cancers, 2 carcinomes *in situ* et 3 carcinomes canaux infiltrants [24].

Cyr *et al.* en 2011 sur 82 papillomes opérés représentant 42 % de la population globale retrouvent 9,8 % de cancers. Dans le groupe des patientes non opérées (111 patientes), 2 patientes ont développé un cancer et ont été opérées secondairement [25].

Dans la méta-analyse de Wen, il est retrouvé 7 % de cancers après exérèse chirurgicale pour des papillomes bénins, l'auteur concluant qu'une abstention chirurgicale pouvait être envisagée selon certaines conditions [12].

Il nous semble que ce taux de 7 % largement supérieur au taux de 3 % de faux négatifs autorisé par l'American College of Radiology nécessite de rester très prudents et de ne réserver ce protocole qu'aux patientes non opérables ou refusant la chirurgie, l'exérèse de toute lésion papillaire devant rester la règle.

Plusieurs auteurs suggèrent que l'exérèse radiologique par l'utilisation des techniques de macrobiopsies aspiratives pourrait constituer une alternative satisfaisante à la chirurgie en cas de papillomes bénins.

Ainsi Kyung Hee Ko a publié, afin de valider la faisabilité de l'exérèse radiologique, ses résultats portant sur 29 papillomes bénins ayant bénéficié d'une exérèse par mammotome après microbiopsie percutanée. Seule une patiente a récidivé à un an en raison d'une exérèse incomplète sous forme d'un papillome intrakystique bénin avec un suivi médian de 25 mois. La taille moyenne était de 9,8 mm allant de 5 mm à 15 mm, cette dernière mesure constituant la taille limite autorisant pour les auteurs une exérèse radiologique [28].

Maxwell a lui décrit 26 cas de papillomes d'exérèse radiologique par macrobiopsie par aspiration, avec néanmoins 11,5 % de récurrence suggérant là encore une exérèse incomplète [29].

Youk publie également des résultats similaires à propos de 67 papillomes bénins retirés radiologiquement par mammotome. Seule 1 patiente a bénéficié d'un traitement chirurgical ne retrouvant pas de lésion maligne, et sur les 66 patientes non opérées, 6 présentaient une lésion résiduelle lors du suivi écho-mammographique [30].

Ces études, souvent de petit effectif, ne permettent pas d'évaluer le risque de sous-estimations de cette technique liée aux exérèses incomplètes, compte tenu de l'absence d'exérèse chirurgicale complémentaire.

Des données beaucoup plus informatives ont été apportées par la série de Chang à propos de 73 papillomes bénins retirés par macrobiopsie (11-gauges) sous échographie par aspiration. Vingt-deux patientes ont refusé la chirurgie. Chez les 49 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie complémentaire, aucun cas de cancer n'a été retrouvé, on note 3 cas d'atypie uniquement. Mais seules 12 patientes (24,5 %) n'avaient aucune lésion papillaire résiduelle [31].

Les auteurs conseillent de réserver cette exérèse radiologique par mammotome aux lésions ACR 3 ou 4a, uniques, à distance de la peau et du pectoral et de moins de 15 mm [28].

Cette étude préliminaire apporte des résultats encourageants, néanmoins ces méthodes ne semblent pas pouvoir garantir une exérèse microscopique complète, or le carcinome associé au papillome est souvent situé sur la périphérie de la lésion papillaire ou à proximité même si dans cette étude aucun cancer n'a été retrouvé sur la pièce opératoire en cas d'exérèse incomplète.

La solution pourrait être apportée par le système INTACT autorisant une exérèse percutanée plus importante et monobloc permettant de bien évaluer les limites et les marges.

Dans une étude prospective multicentrique portant sur 1 170 patientes, les données concernant 51 lésions à risque (24 papillomes bénins, 7 cicatrices radiaires, 20 néoplasies lobulaires), ayant bénéficié d'une exérèse par système INTACT, ont été colligées : 24 ont bénéficié d'un complément d'exérèse chirurgicale sans cancer retrouvé, et aucune des 27 patientes non opérées n'a récidivé sur l'imagerie, avec un recul de 24 mois [32].

## CONCLUSION

Le diagnostic des lésions papillaires est un diagnostic histologique complexe nécessitant un large échantillonnage, et par conséquent difficile sur prélèvement micro- ou macrobiopsiques qui exposent à un risque de sous-estimations d'environ 15 %.

Si l'ensemble des auteurs s'accorde sur la nécessité d'une exérèse chirurgicale de tous les papillomes avec atypie, les avis restent controversés sur la prise en charge des papillomes bénins. De plus en plus de praticiens sont tentés par l'abstention chirurgicale, néanmoins il faut rester prudent, le risque associé aux papillomes bénins étant de

7 à 10 %. De plus il existe peu de facteurs radiologiques discriminants, un papillome unique, central n'étant pas synonyme de bénignité.

Par conséquent l'exérèse de toute lésion papillaire est nécessaire. L'exérèse chirurgicale doit rester la règle. En cas de refus de la patiente, de comorbidité importante, une exérèse radiologique seule par macrobiopsie sous aspiration ou par système INTACT peut s'envisager sous couvert d'une disparition complète de l'image radiologique et d'une surveillance rapprochée, la patiente devant être informée du risque de récurrence.

Le développement des systèmes de macrobiopsie monobloc permettant l'exérèse radiologique large des papillomes bénins et leur évaluation par des études randomisées autoriseront probablement à l'avenir la validation de l'abstention chirurgicale dans la prise en charge des papillomes bénins.



## Bibliographie

- [1] Collins L, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. *Histopathology* 2008;52:20-9.
- [2] Mulligan A, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast, a review. *Adv Anat Pathol* 2007;14:108-19.
- [3] Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F. Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. *Breast Cancer Res Treat* 1984;4:117-28.
- [4] Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000;37:232-40.
- [5] 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.
- [6] Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, Frost MH, Visscher DW. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006 Jun;30(6):665-72.
- [7] Jaffer S, Nagi C, Bleiweiss IJ. Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. *Cancer* 2009; 115:2837-2843.
- [8] Sydnor MK, Wilson JD. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology* 2007 Jan;242(1):58-62.
- [9] MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast. A clinicopathologic study of 119 cases. *Virchows Arch* 2003 Nov;443(5):609-17.
- [10] Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 1994;25:802-9.
- [11] Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1002-7.
- [12] Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol* 2012 Aug 10 (sous presse).
- [13] Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M *et al.* Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003;65:311-315.
- [14] Agoff SN, Lawton TJ. Papillary lesions of the breast with and without atypical ductal hyperplasia: can we accurately predict benign behavior from core needle biopsy? *Am J Clin Pathol* 2004;122:440-443.
- [15] Sohn V, Keylock J, Arthurs Z, Wilson A, Herbert G, Perry J, Eckert M, Smith D, Groo S, Brown T. Breast papillomas in the era of percutaneous needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007 Oct;14(10):2979-84.
- [16] Rizzo M, Lenebarger J, Lowe M. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: clinical pathologic and radiologic analysis of 276 cases with surgical follow-up. *J Am Coll of Surgeon* 2012;214(3):c280-287.
- [17] Daniel BL, Gardner RW, Birdwell RL, Nowels KW, Johnson D. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. *Magn Reson Imaging* 2003 Oct;21(8):887-92.
- [18] Masood S, Loya A, Khalbuss W. Is core-needle biopsy superior to fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary breast lesions? *Diagn Cytopathol* 2003;28:329-334.
- [19] Gendler LS, Feldman SM, Balassanian R *et al.* Association of breast cancer with papillary lesions identified at percutaneous image-guided breast biopsy. *Am J Surg* 2004;188:365-70.
- [20] Valdes EK, Tartter PI, Genelus-Dominique E, Guilbaud DA, Rosenbaum-Smith S, Estabrook A. The significance of papillary lesions at percutaneous breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):480-2.
- [21] Seror JY, Lesieur B, Scheuer-Niro B, Zerat L, Rouzier R, Uzan S. Predictive factors for complete excision and underestimation of one-pass en bloc excision of non-palpable breast lesions with the Intact® breast lesion excision system. *Eur J Radiol* 2012 Apr;81(4):719-24. Epub 2011 Feb 9.

- [22] Greif F, Sharon E, Shechtman I, Morgenstern S, Gutman H. Carcinoma within solitary ductal papilloma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2010 Apr;36(4):384-6.
- [23] Rizzo M, Lund MJ, Oprea G *et al.* Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1040-1047.
- [24] Rozentsvayg E, Carver K. Surgical excision of benign papillomas diagnosed with core biopsy: a community hospital approach. *Radiol Res Pract* 2011; 2011:679864.
- [25] Cyr AE, Novack D, Trinkaus K, Margenthaler JA, Gillanders WE, Eberlein TJ, Ritter J, Aft RL. Are we overtreating papillomas diagnosed on core needle biopsy? *Ann Surg Oncol* 2011 Apr;18(4):946-51.
- [26] Ahmadiyeh N, Stoleru MA, Raza S *et al.* Management of intra-ductal papillomas of the breast: an analysis of 129 cases and their outcome. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2264-2269.
- [27] Nizri E, Schneebaum S, Klausner JM, Menes TS. Current management practice of breast borderline lesions--need for further research and guidelines. *Am J Surg* 2012 Jun;203(6):721-5.
- [28] Ko KH, Jung HK, Youk JH, Lee KP. Potential application of ultrasound-guided vacuum-assisted excision (US-VAE) for well-selected intraductal papillomas of the breast: single-institutional experiences. *Ann Surg Oncol* 2012 Mar;19(3):908-13.
- [29] Maxwell AJ. Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin Radiol* 2009 Aug;64(8):801-6.
- [30] Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY, Kim EK. US-guided vacuum-assisted percutaneous excision for management of benign papilloma without atypia diagnosed at US-guided 14-gauge core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012 Mar;19(3):922-8.
- [31] Chang JM, Han W, Moon WK, Cho N, Noh DY, Park IA, Jung EJ. Papillary lesions initially diagnosed at ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy: rate of malignancy based on subsequent surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2011 Sep;18(9):2506-14.
- [32] Whitworth PW, Simpson JF, Poller WR, Schonholz SM, Turner JF, Phillips RF, Johnson JM, McEachin FD. Definitive diagnosis for high-risk breast lesions without open surgical excision: the Intact Percutaneous Excision Trial (IPET). *Ann Surg Oncol* 2011 Oct;18(11):3047-52.