



Les limites du traitement conservateur et l'information éclairée Évaluation des limites d'exérèse chirurgicale en pathologie mammaire

Historical margins evaluation in breast surgical specimens

Mots-clés: Cancer du sein – Chirurgie conservatrice – Facteurs histologiques – Limites d'exérèse – Taille tumorale.

Keywords: *Breast carcinoma – Conservative surgery – Histological factors – Margins – Histological size.*

B. Sigal-Zafrani*

Résumé

L'appréciation histologique de la taille des lésions canalaire in situ (carcinome canalaire in situ ou composante canalaire in situ d'un carcinome infiltrant) et des limites d'exérèse sont des éléments histologiques importants pour prédire la présence et l'importance de la maladie résiduelle. Leur étude nécessite une prise en charge standardisée des pièces d'exérèse mammaire. Les résultats doivent être interprétés dans un contexte clinico-radiologique.

De nombreuses études ont montré l'importance de la qualité de l'acte chirurgical initial en chirurgie mammaire : l'atteinte des limites d'exérèse (sur le mode infiltrant et/ou in situ) lors d'une chirurgie conservatrice augmente le risque de récurrence locale (1-3). En outre, l'atteinte des berges d'exérèse est un facteur pronostique indépendant de survie spécifique (3-5). Cependant, les méthodes anatomopathologiques d'évaluation des berges d'exérèse ainsi que les définitions d'une exérèse saine sont loin d'être uniformes dans la littérature.

* Département de biologie des tumeurs, institut Curie, Paris.

Par ailleurs, dans le cadre des traitements conservateurs du sein, le problème clinique n'est pas tant l'appréciation histologique des berges d'exérèse que l'évaluation de la maladie résiduelle. La question posée est la suivante : l'étude histologique peut-elle évaluer de façon fiable la maladie résiduelle, sachant que cette question s'adresse presque exclusivement à la composante tumorale in situ résiduelle, qu'il s'agisse de la composante canalaire in situ d'un cancer infiltrant ou d'un carcinome canalaire in situ pur ?

Méthodes anatomopathologiques

Les détails concernant la prise en charge macroscopique des pièces d'exérèse limitée fournis par les séries rétrospectives et par la plupart des études prospectives sont inexistantes ou parcellaires. En l'absence de recommandations, il est tout à fait vraisemblable qu'il n'existe aucune standardisation des méthodes utilisées pour l'analyse des pièces chirurgicales par les différents pathologistes, ce qui rend difficile la comparaison des résultats de la littérature.

Des recommandations de prise en charge de ces pièces opératoires ont été publiées depuis quelques années (6-8). Deux options sont possibles pour étudier les limites d'exérèse, en fonction des habitudes de l'équipe anatomo-chirurgicale. Dans le premier cas, le pathologiste effectue les prélèvements des limites d'exérèse sur la pièce opératoire, celle-ci ayant été orientée par des fils de repère ; l'encrage de la surface est indispensable. Dans le second cas, les berges d'exérèse sont étudiées sur des prélèvements effectués par le chirurgien au niveau du lit chirurgical.

L'appréciation histologique ne peut être effectuée que si la pièce opératoire n'est pas fragmentée ou dissociée. Elle nécessite également l'inclusion en totalité des prélèvements chirurgicaux par les pathologistes. Au cas où des recoupes seraient effectuées, cette appréciation n'est possible que sur des recoupes orientées dans l'espace.

Malgré la standardisation de la prise en charge des pièces opératoires et en dépit de prélèvements exhaustifs des berges d'exérèse, il persiste une incertitude d'appréciation histologique inhérente à la technique anatomopathologique. En effet, chaque coupe histologique examinée a une épaisseur de 4-5 microns, ce qui ne représente qu'une infime surface d'un bloc de paraffine (dont l'épaisseur est de 2-3 mm). Ainsi, une marge de tissu sain de 2-3 mm pourrait correspondre, de façon empirique, à la distance minimale nécessaire pour affirmer que l'exérèse est bien pratiquée en tissu sain.

Définitions histologiques

Données bibliographiques

Dans la littérature, les définitions histologiques (berges saines, proches ou envahies) sont très variables d'une série à l'autre, empêchant la comparaison des séries publiées.

Ainsi, selon les auteurs, une berge envahie par du carcinome canalaire in situ (CCIS) est soit une berge qui arrive au contact du CCIS (9, 10), soit une berge qui se

situé à moins de 10 mm du CCIS (11, 12). Une berge proche est définie comme étant distante de 1 mm (9), 2 mm (10), 5 mm (13) ou comprise entre 10 et 20 mm (12). Inversement, selon les séries publiées, une berge saine est définie par la présence d'une marge de tissu sain supérieure à 1 mm (11), à 5 mm (13, 14), à 10 mm (10, 15) ou à 20 mm (12).

Recommandations

Les SOR (16) faites récemment dans le cadre de l'INCa recommandent de proscrire les termes "exérèse étroite", "exérèse complète" et "exérèse large", au profit des termes "berge" et "marge".

Les berges d'exérèse sont atteintes lorsque des cellules carcinomateuses sont au contact des tranches de section chirurgicale préalablement repérées à l'encre de Chine.

La marge de tissu sain doit être précisée par le pathologiste lorsqu'il n'y a pas atteinte des berges : elle correspond à la distance, exprimée en millimètres, séparant les cellules tumorales des tranches de section chirurgicale (que les cellules tumorales se situent dans la lumière de canaux galactophores ou dans la lumière de lobules colonisés par le processus tumoral).

Malgré l'amélioration de l'analyse histopathologique, il persistera toujours une difficulté d'appréciation des limites d'exérèse pour les CCIS purs ou pour la composante in situ d'un carcinome infiltrant, liée d'une part au mode d'extension des lésions in situ dans l'arbre galactophorique et d'autre part à l'existence de zones saines discontinues entre des foyers tumoraux (17, 18).

Maladie résiduelle : comment l'évaluer ?

Différentes études ont tenté d'évaluer la présence (ou l'absence) et l'extension des lésions tumorales résiduelles après exérèse limitée. Holland et al. ont étudié, à l'aide d'une technique de coupes sériées macroscopiques et de corrélation radio-histologique, la probabilité de trouver des lésions tumorales résiduelles chez 264 patientes traitées par mastectomie pour une tumeur unifocale mesurant moins de 4 cm (19). Ces cas avaient été considérés comme ayant pu être traités par chirurgie conservatrice. La technique utilisée par Holland permet d'effectuer une cartographie précise des lésions situées à proximité de la tumeur dite "de référence" :

- dans 40 % des cas, aucune lésion résiduelle n'a été observée ;
- dans 19 % des cas, des lésions tumorales résiduelles ont été retrouvées à moins de 2 cm de la tumeur principale ;
- dans 41 % des cas, les lésions tumorales résiduelles (deux tiers de lésions résiduelles in situ, un tiers de lésions résiduelles infiltrantes) ont été observées à plus de 2 cm de la tumeur principale ;
- la présence (ou l'absence) et la localisation des lésions résiduelles n'étaient pas corrélées à la taille de la tumeur initiale.

Dans une étude ultérieure utilisant la même méthode de corrélation radio-pathologique, Holland a montré que la présence d'une composante tumorale canalaire in situ étendue était un facteur permettant de prédire l'importance des lésions résiduelles (15). Toutefois, l'existence d'une composante canalaire in situ étendue n'est pas un facteur prédictif de récurrence locale lorsque les berges d'exérèse sont négatives (1).

TABLEAU. *Séries prospectives évaluant la relation entre limites d'exérèse et maladie résiduelle.*

| Auteur de l'étude | Nombre de patientes | Limites d'exérèse | Réexcisions positives |
|--------------------|---------------------|--|---|
| Silverstein (24) | 181 | Marge < 1 mm Marge ≥ 1 mm | 76 % 43 % |
| Cheng (20) | 232 | Berge envahie Marge < 1 mm Marge ≥ 1 mm | 39 % 19 % 14 % |
| Goldstein (21) | 98 | Berge négative Berge positive unifocale (atteinte par un seul canal avec CCIS) Berge positive multifocale (atteinte par au moins 2 canaux avec CCIS séparés par au moins 5 mm ou berge atteinte sur au moins 2 blocs) | 45 % 33 % 79 % |
| Neuschatz (22) | 253 | Berges négatives : - marge > 2 mm - marge > 1mm et < 2 mm - marge < 1 mm Berges positives : - atteinte focale (l'atteinte des berges intéresse un seul fragment ou l'atteinte s'observe sur un seul foyer microscopique) - atteinte minimale (l'atteinte des berges intéresse 2 à 4 fragments ou l'atteinte s'observe sur une surface n'excédant pas un seul champ à faible grossissement) - atteinte modérée (l'atteinte des berges intéresse 5 à 7 fragments ou l'atteinte s'observe sur une surface allant de 2 à 4 champs à faible grossissement) - atteinte extensive (l'atteinte des berges intéresse plus de 8 fragments ou l'atteinte est observée sur plus de 4 champs à faible grossissement) | 0 % 31 % 41 % 30 % 46 % 68 % 85 % |
| Sigal-Zafrani (23) | 89 | Marge > 1 mm Marge < 1 mm Atteinte focale Atteinte minimale Atteinte étendue | 44 % 45 % 67 % 71 % 94 % |

Plusieurs études récentes ont précisé le risque de maladie résiduelle en fonction de la taille des lésions et de l'état des berges d'exérèse pour les CCIS. Bien que les techniques de prise en charge des pièces opératoires ne soient pas toujours précisées, ces études montrent une relation entre taille tumorale, marge de tissu sain, atteinte des berges et présence de lésions résiduelles sur la pièce de réexcision (20-24). Cependant, l'analyse exhaustive des limites d'exérèse n'a été réalisée que dans une seule série (23).

Ces études montrent également une liaison étroite entre l'importance de l'atteinte de la berge et le pourcentage de lésions résiduelles sur la pièce de réexcision (21-23).

Aucune étude n'a mis en évidence de relation entre la présence de lésions résiduelles et le grade du CCIS et/ou la présence d'une nécrose.

Dans une étude rétrospective conduite à l'institut Curie (4) et portant sur 208 patientes traitées par exérèse limitée pour CCIS, nous avons montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de récurrence locale chez les patientes avec une marge inférieure à 2 mm (89 pts) ou avec une atteinte focale ou minimale des berges (119 pts) lorsqu'un complément de dose au lit tumoral avait été effectué.

Enfin, une méta-analyse récente publiée en 2009 et portant sur 4460 patientes traitées par exérèse limitée pour CCIS (25) montre que le taux de récurrence locale est plus élevé pour une marge de tissu sain inférieure à 2 mm, comparé à une marge supérieure à 2 mm (OR : 0,53 ; IC₉₅ : 0,26-0,96), tandis qu'il n'y avait pas de différence de risque de récurrence pour marge comprise entre 2 et 5 mm (OR : 1,51 ; IC₉₅ : 0,51-5,0).

Conclusion

L'appréciation histologique des limites d'exérèse et de la taille tumorale des lésions canalaire in situ (CCIS ou composante canalaire in situ d'un carcinome infiltrant) sont les seuls éléments histologiques pouvant prédire la présence et l'importance de la maladie résiduelle et le risque de récurrence après traitement conservateur. Les recommandations françaises ainsi que les conclusions de la méta-analyse ont établi un seuil de marge saine à plus de 2 mm pour considérer qu'une exérèse chirurgicale était satisfaisante. L'appréciation histopathologique nécessite une prise en charge standardisée des pièces d'exérèse mammaire. Cependant, en raison des difficultés inhérentes aux techniques utilisées et du caractère parfois imprécis de ces informations, il est impératif que ces éléments soient interprétés dans un contexte clinico-radiologique.

Références bibliographiques

- [1] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78(9):1921-8.
- [2] Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):279-87.
- [3] Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1688-97.
- [4] Meric F, Mirza NQ, Vlastos G et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97(4):926-33.
- [5] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74(6):1746-51.
- [6] Anonyme. Rapport des pathologistes du groupe de travail "Dépistage du cancer du sein" de l'Union européenne. *Ann Pathol* 1996;16:315-33.
- [7] Anonymous. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Am J Surg Pathol* 1993;17(8):850-1.
- [8] Zafrani B, Contesso G, Eusebi V, Holland R, Millis R, Peterse J. Guidelines for the pathological management of mammographically detected breast lesions. *Breast* 1995;4:52-6.
- [9] Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995;75(6):1310-9.
- [10] Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994;73(12):2985-9.
- [11] Holland R, Gandhi A, Knox W, Wilson M, Baildam A, Bundred N. The importance of complete excision in the prevention of local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 1998;77:110-4.
- [12] Recht A, van Dongen JA, Peterse JL. Ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1994;343(8903):969.
- [13] Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, Grontoft O. Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989;76(7):672-5.
- [14] Kestin LL, Goldstein NS, Lacerna MD et al. Factors associated with local recurrence of mammographically detected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy. *Cancer* 2000;88(3):596-607.
- [15] Holland R, Connolly JL, Gelman R et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8(1):113-8.
- [16] INCa. *Recommandations professionnelles : cancer du sein in situ*, oct. 2009.
- [17] Faverly D, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:193-8.
- [18] Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T et al. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. *Cancer* 2001;91(12):2263-72.
- [19] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56(5):979-90.

- [20] Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH, Liu AY, Gebrail F, Shenk RR. Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18):1356-60.
- [21] Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Pathologic features of initial biopsy specimens associated with residual intraductal carcinoma on reexcision in patients with ductal carcinoma in situ of the breast referred for breast-conserving therapy. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1340-8.
- [22] Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002;94(7):1917-24.
- [23] Sigal-Zafrani B, Lewis J, Clough K et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications. *Mod Pathol* 2004;17:81-8.
- [24] Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74.
- [25] Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1021-8.
- [26] Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-20.