

Prise en charge des lésions frontières et *in situ* : trop ou pas assez ?

Mais qui sont les néoplasies intralobulaires ?
Lobular neoplasia: what is there beyond?

E. Charafe-Jauffret et J. Jacquemier

Mots clés : néoplasie lobulaire, carcinome lobulaire *in situ*, définition, caractéristiques moléculaires

Keywords: lobular neoplasia, lobular carcinoma *in situ*, definition, molecular features

Définitions

Les néoplasies « intralobulaires » correspondent en fait aux néoplasies lobulaires intra-épithéliales (ou LIN). Si cette entité a fait couler beaucoup d'encre, c'est surtout pour des querelles de terminologie.

En effet, elles comprennent les hyperplasies lobulaires atypiques (HLA) et les carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS). Le terme de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) a été créé par Foote et Stuart en 1941 pour décrire une prolifération comblant et distendant les acini et canaux terminaux du sein, composée de petites cellules non cohésives comme celle du carcinome lobulaire infiltrant. Dans les années 1980, Dupont et Page ont décrit l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA),

Notes



qui correspond à des aspects moins évolués de CLIS, avec un risque relatif de développer un cancer moindre que le CLIS (x 4 à 5 dans la population générale pour l'HLA contre x 8 à 10 pour le CLIS). Les critères permettant la distinction entre HLA et CLIS sont surtout quantitatifs et apparaissent peu reproductibles. De plus, la coexistence de lésion allant de l'un à l'autre, plus ou moins associée à du cancer infiltrant, a fait évoquer la possibilité d'un spectre lésionnel très tôt puisque en 1972 déjà, Haagensen utilise le terme de néoplasie lobulaire pour décrire les formes allant du moins vers le plus extensif. La réunion de consensus de l'Organisation mondiale de la santé appuie en 2003 l'utilisation du terme de néoplasie lobulaire/néoplasie lobulaire intra-épithéliale. Tavassoli confirme cette notion de continuum en établissant trois grades, le grade 1 correspondant à l'HLA, le 3 au LCIS et le 2 pouvant couvrir les deux entités. Une validation de l'impact clinique réel de cette subdivision en trois grades reste encore à démontrer. C'est pourquoi, en pratique, de nombreuses équipes utilisent encore les deux terminologies, soit « néoplasie lobulaire/néoplasie lobulaire intra-épithéliale » suivie de HLA ou LCIS.

Support biologique

À côté de cette terminologie, des études de biologie moléculaire utilisant les techniques de LOH (*Loss of Heterozygosity*) et de CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) sur des lésions microdisséquées ont mis en évidence des profils d'altérations chromosomiques communs entre HLA et LIN, arguant en faveur d'une même entité lésionnelle. Des pertes sur les chromosomes 16p, 16q, 17p, et 22q ainsi que des gains en 1q et 6q ont été mis en évidence dans les HLA, CLIS et les carcinomes lobulaires infiltrants qui y sont associés. La perte de matériel génétique en 16q, événement fréquent et précoce dans le cancer du sein, a particulièrement été documentée dans le cadre des néoplasies lobulaires, infiltrantes comme intra-épithéliales. Sa fréquence y est accrue par rapport aux pathologies canalaire, et particulièrement la délétion de la région 16q22.1 portant le gène

Notes

CDH1 qui code pour la E-cadhérine. L'association est tellement forte que la perte d'expression de la E-cadhérine est utilisée comme biomarqueur diagnostique des néoplasies lobulaires, et notamment de néoplasies lobulaires intra-épithéliales quand la morphologie ne permet pas de trancher entre LCIS et DCIS (*Ductal carcinoma in situ*). Deux autres gènes pourraient venir compléter ce panel : CTCF (*CCCTC-binding factor*), un autre gène de la région 16q22, et DPEP1 (dipeptidase 1), un gène d'une région voisine en 16q24, gènes dont l'expression est fréquemment perdue dans les NL comme pour la E-cadhérine.

Différentes formes histologiques

Actuellement, des variantes histologiques plus récemment décrites font l'objet d'études moléculaires afin de tenter de les positionner dans le spectre lésionnel de la néoplasie lobulaire et d'évaluer leur filiation avec le cancer lobulaire infiltrant. C'est le cas du CLIS pléomorphe et du CLIS avec nécrose. Le CLIS pléomorphe, caractérisé par des atypies nucléaires marquées tout en conservant l'aspect discohésif caractéristique des NL, peut parfois prendre un aspect apocrine (CLIS pléomorphe apocrine). Il présente la particularité de ne pas exprimer les récepteurs hormonaux, conserve les anomalies génétiques « classiques » des NL (gain 1q, délétion 16q avec perte de E-cadhérine) et présente également des amplifications d'HER2/neu, de MYC, ainsi que des délétions en 13q et gain en 20q, comme son homologue infiltrant auquel il est fréquemment associé. Le CLIS avec nécrose peut en imposer pour un DCIS de type comédocarcinome, et des microcalcifications peuvent y être associées. Cependant, l'aspect des cellules est celui d'un LCIS classique, et la E-cadhérine n'est pas exprimée. Son association avec un carcinome lobulaire infiltrant est très forte.

Pour Tavassoli, les variants pléomorphes, avec nécrose, mais aussi en bagues à chatons et macroacineuses doivent être classés en LIN de grade 3, du fait de leur association fréquente avec un contingent infiltrant, mais aussi par des études de

Notes

cytogénétiques qui mettent en évidence une complexité et une instabilité génétique qui les positionnent vraiment comme un état intermédiaire entre la lésion intra-épithéliale et le carcinome infiltrant.

L'ensemble des études sur les NL intra-épithéliales met bien en évidence le caractère hétérogène de cette entité, la difficulté à reconnaître et à intégrer les différents variants morphologiques au sein de la même entité, ainsi que la difficulté à évaluer les conséquences cliniques d'une telle entité lésionnelle, peinant à en faire un facteur de risque ou un véritable précurseur de cancer infiltrant. La bonne attitude est sûrement dans l'unification de ce spectre lésionnel dans l'attente de la découverte de biomarqueurs associés à un processus lésionnel permettant de prédire le risque de développer un cancer infiltrant.

En pratique, la revue importante de Hussain [10] portant sur 1 229 néoplasies lobulaires diagnostiquées sur MB permet cependant de penser qu'il existe, sur la résection chirurgicale, une plus faible incidence de cancer sur les HLA (19 %) que sur les CLIS (32 %), ces deux entités réunies sous le terme de NL restent classées en B3 fort sur microbiopsies, ce qui représente une indication pour une chirurgie complémentaire.

Références

1. Anderson BO, Rinn K, Georgian-Smith D *et al.* (2002) Lobular carcinoma in situ. In: Silverstein MJ, Recht A, Lagios MD, eds. *Ductal Carcinoma of the breast*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott: 615-64
2. O'Malley F (2010) Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Modern Pathology* 23: S14-S25
3. Ansquer Y, Delaney S, Santulli P, Salomon L, Carbonne B, Salmon R (2010) Risk of invasive breast cancer after lobular intra-epithelial neoplasia: Review of the Literature. *EJSO* 36: 604-9
4. Sigal-Zafrani B, Vincent-Salmon A, Penault-Llorca F, Sastre-Garau X (2003) Lobular neoplasia. *Ann Pathol* 23: 547-53
5. Page DL, Simpson JF (2005) What is Atypical lobular hyperplasia and what does it mean for the patient? *JCO* 23: 543-33

Notes

6. Bibeau F, Chateau MC, Poizat F *et al.* (2007) Néoplasie lobulaire du sein : lésion à risque ou lésion pré invasive ? Données récentes sur une entité controversée. *La Lettre du Sénologue* 38: 8-14
7. Mastracci T, Boulos F, Andrulis I, Lam W (2007) Genomics and premalignant breast lesions: clues to the development and progression of lobular breast cancer. *Breast Cancer Res* 9: 215
8. Boldt V, Stacher E, Halbwedl I *et al.* (2010) Positioning of Necrotic Lobular Intraepithelial Neoplasias (LIN, Grade 3) Within the Sequence of Breast Carcinoma Progression. *Genes, Chromosomes & Cancer* 49: 463-70
9. Tran-Thanh D, Arneson N, Pintilie M, Deliallisi A, Warren K, Bane A, Done S (2011) Amplification of the prolactin receptor gene in mammary lobular neoplasia. *Breast Cancer Res Treat* 128: 31-40
10. Hussain M, Cunnick GH (2011) Management of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast – a review. *EJCO* 37: 279-89

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

Notes

