

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

Le traitement des néoplasies intralobulaires :
trop ou pas assez ?

*Lobular neoplasia treatment:
too much or not enough?*

B. Cutuli et H. Crouet

Mots clés : néoplasie lobulaire, carcinome lobulaire *in situ*, traitement, récurrence locale

Keywords: lobular neoplasia, lobular carcinoma *in situ*, treatment, local recurrence

Définition

Le terme de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) a été créé par Foote et Stuart en 1941 pour décrire « a rare form of mammary cancer ». Il s'agissait d'une lésion ressemblant au carcinome lobulaire invasif (CLI) mais encore entouré par la membrane basale [1-3]. Il s'agissait d'une population cellulaire monomorphe, développée à partir de l'unité ducto-lobulaire et se propageant de façon pagetoïde vers les canaux galactophores.

Sa signification exacte a été longtemps controversée, variant entre simple « marqueur de risque » et véritable précurseur d'un cancer invasif (lobulaire ou

Notes



canalaire). Le CLIS est une entité pathologique où une population uniforme de cellules rondes ou polygonales non cohésives envahit au moins la moitié d'une unité lobulaire du sein. La distinction avec une hyperplasie lobulaire atypique (HLA) est souvent très difficile, d'autant plus que les deux lésions coexistent souvent [4-6] et leur signification pronostique est similaire [5].

Pour cette raison, Haagensen et Rosen en 1978 avaient regroupé ces deux lésions sous le terme de néoplasie lobulaire (NL) [1, 2]. Plus récemment, l'équipe de Tavassoli et l'OMS [2, 6] ont proposé une nouvelle classification en utilisant le terme de « lobular intra epithelial neoplasia » (LIN), avec trois catégories : LIN1, 2 et 3. Cette dernière correspond aux lésions les plus agressives, avec en général une distension importante des acini incluant les variantes pléomorphes (ayant de plus larges noyaux et un polymorphisme nucléaire accru), en bague à chaton et celles avec nécrose. Certaines « néoplasies lobulaires » peuvent poser des difficultés de diagnostic différentiel avec des carcinomes canauxaux *in situ* (CCIS) de bas grade, surtout sur les microbiopsies [7, 9]. Du point de vue immunohistochimique, la perte de la E-cadhérine (molécule d'adhésion cellulaire) permet de confirmer le diagnostic [3, 4]. Les formes classiques de néoplasie lobulaire sont le plus souvent RE+ RP+ Her2- et EGFR-. Toutefois, certaines formes pléiomorphes peuvent être RE- RP- et Her2+++ [2].

Incidence

Les CLIS purs (sans CCIS associé) sont rares. Ils représentent dans les différentes études de 0,5 à 3,8 % de tous les cancers mammaires [1, 9] et environ 10-15 % des carcinomes non invasifs. L'âge au diagnostic se situe entre 44 et 47 ans, soit une dizaine d'années plus tôt que pour les cancers invasifs.

Une mise au point très précise à partir de neuf registres de la base SEER (qui représentent environ 11 % de la population américaine) sur la période 1978-98 a été faite en 2002. Dans cette étude, l'incidence des CLIS a été multipliée par 2,6 entre 1980 et 2001, alors que l'incidence des CCIS a augmenté de 7,6 fois [2].

Notes

Plus récemment, dans la Million Women Study [2], on a observé que le risque relatif (RR) de survenue d'un CLIS observé chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif par rapport aux non utilisatrices était de 2,82 (IC 95 % 1,72-4,63), la valeur la plus élevée parmi les formes histopathologiques de cancer mammaire étudiées dans cette cohorte.

Plusieurs autres auteurs ont rapporté l'incidence des CLIS à partir de prélèvements percutanés. À Houston, Middleton [7] retrouve parmi 2 237 biopsies réalisées entre 1995 et 2001, 35 (1,5 %) « néoplasies lobulaires » incluant 14 CLIS, 17 HLA et 4 NL. À New York, Liberman [8] retrouve, parmi 1 315 biopsies, 16 (1,2 %) CLIS. On note des variations en fonctions du type de biopsie (14, 11 ou 8 Gauges) et du nombre de prélèvements.

Corrélations radio-histopathologiques

Le CLIS n'a pas de traduction clinique et est très souvent retrouvé de façon fortuite lors de l'exérèse de lésions bénignes (fibroadénomes, kystes). Toutefois, dans les études plus récentes, des microcalcifications ont été à l'origine du diagnostic dans 21 à 67 % des cas, parfois en association à des zones de surdensité ou des opacités mal limitées [2].

Évolution

Pendant longtemps, le CLIS a été considéré un simple « marqueur de risque », qui multipliait par un facteur 4-5 le risque ultérieur de survenue d'un cancer du sein avec un taux de bilatéralité de l'ordre de 30 % [3, 6]. Pour Page, les risques relatifs (RR) de survenue d'un cancer mammaire à long terme (20-25 ans) sont de 5 pour l'HLA (8 en cas d'histoire familiale associée) et de 11 pour les CLIS [5]. Cependant, plusieurs études récentes ont confirmé que, dans certains cas (ex. les CLIS pléiomorphes), il s'agit bien d'un véritable précurseur des cancers

Notes



invasifs (lobulaires mais également canaux) [2, 3]. L'analyse de la littérature reste difficile à cause de la rareté de la lésion, de l'hétérogénéité des classifications anatomopathologiques (et la variabilité inter-observateurs) et des modalités d'évolution des « récidives », infiltrantes et/ou *in situ*, ipsi- et/ou controlatérales [10]. Pour les pathologistes britanniques, ces lésions sont classées « B.3 », donc avec « un potentiel de malignité » incertain, voire élevé pour certains [2].

D'après plusieurs séries, avec des durées de suivi entre 5 et 20 ans, les taux de survenue d'un CS infiltrant après simple exérèse (tumorectomie ± élargie) varient entre 5 et 12 %, avec parallèlement un taux de 3,5 à 9,5 % d'évolution vers un CCIS [2, 3]. Ces mêmes résultats, mais avec un délai plus long, sont retrouvés dans l'étude de PAGE sur l'évolution à long terme des HLA [5]. Cet auteur montre en particulier qu'il existe un risque d'environ 40 % de survenue d'un CS à 15 ans chez les femmes présentant une HLA associée à une hyperplasie canalaire atypique. De plus, le risque de survenue d'une lésion infiltrante est beaucoup plus élevé (21 *versus* 12 %) chez les femmes de moins de 55 ans. Pour ce qui concerne les CLIS diagnostiqués sur biopsie (microbiopsie 14-16 Gauge ou macrobiopsie 11-8 Gauge), le risque de « sous-estimation » d'une lésion plus agressive (CCIS/cancer infiltrant) est de l'ordre de 20 %, ce qui conduit la plupart des auteurs à proposer des « reprises » chirurgicales quasi systématiques [2, 3].

Expérience française

Une étude multicentrique française avait colligé 325 patientes (avec 330 CLIS purs) dans 12 centres anti-cancéreux entre 1985 et 2000 avec un recul moyen de 9 ans et demi. L'âge médian de survenue était de 49 ans et dans la grande majorité des cas le diagnostic a été fait à la mammographie (avec 61 % de microcalcifications et 17 % d'opacités). Les 330 lésions ont été traitées par tumorectomie simple (255 : 77 %), tumorectomie et radiothérapie mammaire à l'instar des CCIS (37 : 11,2 %) ou mastectomie (38 : 11,5 %). Vingt-quatre patientes

Notes

avaient reçu du tamoxifène (11 et 13 dans les deux premiers groupes). Les taux de récurrences ipsilatérales et de cancers du sein controlatéraux (CSC) sont illustrés dans le tableau I. On voit que les deux tiers des évolutions ipsilatérales se font sous forme de cancer infiltrant (canales autant que lobulaire) avec un risque cumulé de rechute à 10 ans de 24 %.

Tableau I. Taux de récurrences locales (RL) et de cancers du sein controlatéraux (CSC) en fonction du traitement dans l'étude multicentrique française (CC : chirurgie conservatrice, RT : radiothérapie, M : mastectomie).

	CC (255)	CC+RT (37)	M (38)
Suivi Médiane (années)	8	12,4	11,2
RL (total)	49 ¹ (19,2 %)	2 (5,4 %)	–
IN SITU (36 %)	CLIS	–	–
	CCIS	–	–
INVASIVE (64 %)	CLI	1	–
	CCI	1	–
CSC (total)	20 (7,8 %)	2 (5 %)	4 (10 %)
IN SITU (30 %)	CLIS	–	–
	CCIS	–	1
INVASIVE (70 %)	CLI	1	2
	CCI	1	1

¹Histologie non précisée pour 2 cas ; CLI : carcinome lobulaire infiltrant ; CCI : carcinome canalaire infiltrant.

Dans cette étude, il n'a pas été possible d'individualiser des facteurs de risque précis de rechute locale, mais d'après les données de la littérature on sait que celles-ci sont plus fréquentes pour les LIN3 (lésions de type pléomorphe surtout et certaines lésions avec plus de dix lobules envahis et/ou présence de nécrose). Avec l'association tumorectomie-radiothérapie, le taux de rechute à 12 ans n'est

Notes

plus que de 5 % (2 cas sur 37), confirmant les résultats préliminaires qui avaient été publiés en 2006 [10]. Parallèlement, la mastectomie assure un contrôle local à 100 %. Ces résultats sont très similaires à ceux observés pour les CCIS (tant dans les essais randomisés que dans les études rétrospectives). On voit également que le taux de CSC varie peu en fonction des traitements (8 % globalement) et représente environ un tiers des évolutions.

Ces données confirment que le CLIS n'est pas toujours une lésion « indolente », mais dans 20 à 25 % des cas une lésion avec un potentiel évolutif vers des lésions plus agressives, nécessitant donc un traitement initial optimal, car il existe un risque d'environ 15 % d'évolution métastatique après rechute invasive. Bien que limitée, notre expérience confirme que l'association radio-chirurgicale peut être proposée pour ces lésions comme pour les CCIS avec d'excellents résultats.

Le tamoxifène a montré une efficacité importante en termes de réduction du risque de rechute locale (\cong 50 %) dans l'essai américain de chimoprévention NSABP P1 [2, 3], mais avec une augmentation des risques d'accidents thromboemboliques et de cancer de l'endomètre (surtout pour les femmes de plus de 50 ans). Au total, ces lésions ne doivent pas être sous-estimées et nécessitent une prise en charge rigoureuse en RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire), avec en particulier une évaluation anatomopathologique précise (incluant souvent une seconde lecture) et une prise en compte des possibles autres facteurs de risque associés (en particulier les antécédents familiaux).

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. Venkitaraman R (2010) Lobular neoplasia of the breast. *The Breast Journal* 16: 519-28
3. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM *et al.* (2006) The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 42: 2205-11

Notes

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
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. Middleton LP, Grant S, Stephens T *et al.* (2003) Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised ? *Mod Pathol* 16: 120-9
8. Liberman L, Sama M, Susnik B *et al.* (1999) Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings *Am J Roentgenol* 173: 291-9
9. Lavoue V, Gresslin O, Classe JM *et al.* (2007) Management of lobular neoplasia diagnosed by care needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *The Breast* 16: 533-9
10. Cutuli B, de Lafontan B, Quetin P, Mery E (2005) Breast conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer* 41: 380-5

L'auteur a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

Notes