

Acquis et limites dans les lésions frontières

Borderline lesions of the breast: current concepts and controversies

A. Vincent-Salomon

Mots clés : lésion à risque évolutif, hyperplasie canalaire atypique, métaplasie cylindrique atypique, carcinome lobulaire *in situ*, hyperplasie lobulaire *in situ*, précurseurs de bas grade
Keywords: borderline lesions, atypical ductal hyperplasia, flat

Introduction

Les lésions frontières du sein sont définies comme les lésions préneoplasiques du sein et qui, laissées en place, évolueraient spontanément vers des lésions néoplasiques vraies. Ces lésions sont aussi les « sentinelles » de lésions plus péjoratives lorsqu'elles sont mises en évidence sur des biopsies à l'aiguille [1]. Ces lésions se développent dans les unités ductulo-terminales et sont le plus souvent révélées par des microcalcifications. La généralisation du dépistage mammographique a donc entraîné une augmentation de leur fréquence. Sont identifiées d'une part les maladies de type canalaire avec les lésions de métaplasie cylindrique atypique et l'hyperplasie canalaire atypique et d'autre part les néoplasies lobulaires *in situ* : hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire atypique.

Ces lésions représentent des précurseurs de lésions carcinomateuses de bas grade du sein [2-4]. Leurs équivalents pour les lésions de haut grade ne sont pas identifiés.

De plus, si ces lésions sont bien décrites sur le plan morphologique, elles restent délicates à analyser sur le plan biologique puisqu'elles sont dans l'immense majorité des cas inaccessibles à la cryopréservation. La compréhension de leur potentiel évolutif reste un problème pour optimiser la prise en charge clinique des patientes. Cependant, une attitude pragmatique basée sur des critères diagnostiques stricts et une prise en charge pluridisciplinaire de ces lésions reste la conduite à tenir en vigueur actuellement.

Lésions de type canalaire

Métaplasie cylindrique atypique

Acquis

La métaplasie cylindrique atypique est une altération néoplasique des unités ductulo-terminales qui sont dilatées et dont l'épithélium d'origine est remplacé par une ou plusieurs couches de cellules qui ont perdu leur polarité. Les noyaux sont arrondis ou ovoïdes et parfois nucléolés, réguliers entre eux comme dans les lésions de carcinome *in situ* de bas grade. Les cytoplasmes ont souvent des pôles apicaux sécrétoires. Un produit de sécrétion grumeleux et en partie calcifié voire des calcifications vraies occupent souvent la lumière des acini lésionnels, eux-mêmes parfois entourés par un infiltrat lymphocytaire.

Ces lésions expriment fortement les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et sont ERB B2 négatives [5].

Limites

Analyse génomique : quelques études génomiques par hybridation génomique comparative (puces CGH) sur des lésions fixées et incluses en paraffine ont pu être réalisées. Ces analyses ont montré que les lésions de MCA présentent peu d'altérations chromosomiques, que la perte du bras long du chromosome 16 (16q) est celle la plus constante et qu'elles partagent des altérations communes avec les lésions d'hyperplasie canalaire atypique (HCA) et de carcinome *in situ* de type canalaire et de bas grade (CCIS bas grade). Ces observations, bien que peu nombreuses et issues de matériel fixé et inclus en paraffine, démontrent la filiation entre MCA et HCA et CCIS de bas grade [6, 7].

Signification clinique et risque évolutif

Si les analyses génomiques ont l'intérêt d'identifier les MCA comme une lésion précurseur de l'HCA et le CCIS de bas grade, leur signification clinique est incertaine. Lorsqu'elles sont identifiées sur des biopsies, la recommandation systématique de l'exérèse chirurgicale est de plus en plus discutée [8, 9]. Les données récentes d'Isabelle de Mascarel incitent à ne pas proposer d'exérèse chirurgicale si les trois critères suivant sont présents :

- le foyer de microcalcifications est classé ACR3 ou 4 ;
- le foyer a été enlevé en entier ;
- il n'y a que des lésions de MCA.

La dernière édition de la classification OMS des cancers du sein insiste bien sur l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire de ces lésions pour en définir la prise en charge au cas par cas.

Hyperplasie canalaire atypique

Acquis

L'HCA est une prolifération de cellules qui ressemble morphologiquement aux lésions de CCIS de bas grade. L'HCA est associée à un risque multiplié par 3 à 5 de développer un cancer et ceci dans les deux seins [10].

Les cellules d'HCA n'expriment pas les cytokératines de haut poids moléculaire (CK5/6 et 14 négatives), et expriment de façon homogène les récepteurs aux œstrogènes [11]. Ce phénotype est parfois bien utile pour distinguer l'HCA de l'hyperplasie canalaire simple qui, elle, exprime de façon hétérogène les récepteurs aux œstrogènes et les cytokératines de haut poids moléculaire.

Les analyses génomiques ont montré que l'HCA développée en association à du CCIS et du carcinome infiltrant de bas grade partage des altérations génomiques communes avec les lésions *in situ* et infiltrantes comme les pertes du 16q, 17p et 11q13 [12].

Limites

L'HCA est un diagnostic problématique à poser dont le niveau de reproductibilité est modeste puisqu'il repose sur des critères morphologiques et surtout quantitatifs. Les lésions sont développées dans au moins deux espaces ductulo-terminaux

ou bien s'étendent sur plus de 2 mm. Or, le groupe de travail de la nouvelle classification OMS (WHO Classification of Tumours of the Breast, sous presse) n'a pas jugé possible de recommander une méthode de mesure plutôt que l'autre. L'objectif principal des définitions en fonction de la taille est d'éviter de classer en lésions de CCIS de bas grade des lésions très petites afin d'éviter les sur-traitements. De plus, le diagnostic de CCIS de bas grade doit autant que possible être évité sur biopsies à l'aiguille (micro- et macrobiopsie) et surtout réservé aux analyses de pièces opératoires.

Les analyses génomiques d'HCA isolée sont extrêmement peu nombreuses et en particulier aucune étude de cohorte de patientes avec un long suivi ne permet de comprendre pleinement la signification de ces altérations chromosomiques.

Lésions de type lobulaire

Acquis

Les lésions de néoplasie lobulaire comprennent les lésions d'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et celles de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS). Elles se développent dans l'unité ductulo-terminale. Elles sont représentées par une prolifération de cellules non cohésives avec ou non une extension pagétoïde sous l'épithélium des canaux voisins [13].

La distinction entre HLA et CLIS est quantitative : moins de la moitié des acini d'un lobule sont distendus, le diagnostic d'HLA est porté.

Lorsque plus de la moitié des acini d'un lobule sont distendus et déformés par les cellules carcinomateuses non cohésives qui prolifèrent, le diagnostic de CLIS est porté. La nouvelle classification OMS ne reprend pas la classification en trois groupes (LIN1, LIN2 et LIN3). Le risque de développer un cancer invasif après diagnostic d'HLA est deux fois moindre qu'après diagnostic de CLIS. Le risque relatif varie de 4 à 12.

Les lésions d'HLA et CLIS classiques sont le plus souvent récepteurs aux œstrogènes positifs et Cerb B2 négatives.

Des variants cytologiques des carcinomes lobulaires *in situ* ont été récemment reconnus :

- le carcinome lobulaire *in situ* pléomorphe avec atypies nucléaires marquées avec ou sans différenciation apocrine, avec ou sans nécrose centrale [14] ;

- le carcinome lobulaire *in situ* avec distension majeure des acini lobulaires et nécrose centrale.

Toutes les formes classiques et variantes de CLIS et HLA sont E-cadhérine négatives dans 80-90 % des cas. Dans les autres cas, E-cadhérine est exprimée de façon hétérogène et aberrante.

Limites

Les variants morphologiques récemment décrits des carcinomes lobulaires *in situ* ont un potentiel évolutif mal connu mais *a priori* pas différent de celui des CLIS classiques. Cependant, ces lésions sont rarement isolées et sont plutôt observées autour de lésions infiltrantes. Lorsqu'elles sont mises en évidence sur des biopsies, l'exérèse chirurgicale du foyer de microcalcifications s'impose. Sur pièce de mastectomies partielles, il est recommandé d'obtenir des berges chirurgicales en zones saines.

Les analyses génomiques sont encore limitées pour ces variants CLIS pléomorphes et apocrines. Mais, il a été montré que les CLIS classiques et pléomorphes partagent des altérations communes comme la perte du 16q et les gains du 1q [14]. Les formes pléomorphes présentent des profils génomiques beaucoup plus remaniés que les CLIS classiques avec plus volontiers des amplifications du 17q, 8q24 ou de *CCND1* sur le 11q et. La signification biologique de ces observations reste limitée puisqu'une seule étude a pu analyser une cohorte de CLIS pléomorphe.

Conclusion : **quelles perspectives pour repousser les limites de la prise en charge des lésions frontières ?**

Repousser les limites inhérentes à la présentation clinique de ces lésions repose sur l'identification de caractéristiques biologiques permettant de définir leur risque évolutif clinique.

Des pistes basées sur l'évaluation de la prolifération sont ouvertes comme dans un travail pilote récent montrant un risque accru de rechute en carcinome infiltrant des CLIS classique avec Ki67 élevé [15]. Ces observations, limitées et préliminaires, doivent encourager la mise en place d'essais cliniques avec modulation de la prise en charge clinique en fonction de caractéristiques biologiques (prolifération et autres...).

En pratique quotidienne, la concertation pluridisciplinaire est indispensable pour éviter le sur-diagnostic et le sur-traitement et permettre une prise en charge adaptée au contexte anatomo-clinique de chaque patiente.

Références

1. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ (2002) Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 26: 1095-110
2. Reis-Filho JS, Lakhani SR (2003) The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 5: 313-9
3. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR (2003) The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res* 5: 258-62
4. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS *et al.* (2005) Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 29: 734-46
5. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A (2003) Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 10: 113-24
6. Aulmann S, Braun L, Mietzsch F *et al.* (2012) Transitions Between Flat Epithelial Atypia and Low-grade Ductal Carcinoma *In situ* of the Breast. *Am J Surg Pathol* 36: 1247-52
7. Simpson P, Gale T, Reis-Filho J *et al.* (2005) Columnar Cell Lesions of the Breast: The Missing Link in Breast Cancer Progression? A Morphological and Molecular Analysis. *Am J Surg Pathol* 29: 734-46
8. de Mascarel I, Brouste V, Asad-Syed M, Hurtevent G, Macgrogan G (2012) All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Mod Pathol* 24: 1198-206
9. de Mascarel I, MacGrogan G, Vincent-Salomon A *et al.* (2008) Epithelial atypia: a marker risk of concomitant or subsequent breast carcinoma? *J Clin Oncol* 26: 4514-5; author reply 4515
10. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS (1985) Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 55: 2698-708
11. MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I *et al.* (2008) Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 52: 689-97
12. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR (2005) Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 205: 248-54
13. Schnitt SJ, Morrow M (1999) Lobular carcinoma *in situ*: current concepts and controversies. *Semin Diagn Pathol* 16: 209-23
14. Chen YY, Hwang ES, Roy R *et al.* (2009) Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg Pathol* 33: 1683-94
15. Vincent-Salomon A, Hajage D, Rouquette A *et al.* (2012) High Ki67 expression is a risk marker of invasive relapse for classical lobular carcinoma *in situ* patients. *Breast* 21: 380-3