

Reprendre les 5 illustrations dans l'ancienne version p. 1147 à 1155

CARCINOMES IN SITU

Anne de Roquancourt- Philippe Bertheau

CARCINOMES INTRACANALAIRES DU SEIN

Le carcinome intracanalair (CIC) ou carcinome intragalactophorique est défini par l'OMS (1) comme "carcinome des galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif". Le CIC peut avoir son point de départ en n'importe quel point de l'arbre galactophorique mais naît le plus souvent dans l'unité terminale ductulo-lobulaire comme l'ont montré WELLINGS et COLL (2). Les CIC se définissent histologiquement par des caractères architecturaux et des caractères cytologiques qui les différencient des carcinomes lobulaires in situ. Ils constituent un groupe de lésions hétérogènes non seulement sur le plan morphologique mais aussi sur le plan biologique et évolutif.

Circonstances de découverte : les CIC lorsqu'ils sont volumineux peuvent se présenter sous la forme d'une masse palpable, parfois être révélés par un écoulement mamelonnaire ou une maladie de Paget du mamelon. Le plus souvent, il s'agit d'une découverte mammographique devant la présence de microcalcifications ou d'une désorganisation architecturale.

Sur le plan macroscopique, seules les lésions de comédocarcinome avec leur matériel nécrotique faisant issue de la lumière des canaux sont identifiables à l'œil nu. Les autres types de CIC n'ont pas de traduction macroscopique. Lorsque les patientes présentent une masse palpable, il s'agit de formes volumineuses de CIC ou d'une lésion bénigne associée à des lésions de CIC de découverte microscopique.

La **taille** est définie par la mesure du plus grand diamètre de la tumeur. Pour les CIC, la mesure de la taille doit être histologique car les lésions n'ont souvent pas de traduction clinique et leur taille est largement sous-estimée par la radiologie. Soit la mesure de la taille est estimée à partir du nombre de sections galactophoriques envahies, soit on mesure sur coupe le plus grand diamètre de la tumeur. Lorsque le CIC est présent sur plusieurs niveaux, qu'ils soient consécutifs ou non la proportion de lames atteintes est précisée (2/10, 3/10.....à

10/10).

L'extension se caractérise par les notions de *multifocalité* et de *multicentricité*. La multifocalité est définie comme la présence de foyers de CIC largement séparés par du tissu sain. Pour certains la distance entre les foyers doit être supérieure ou égale à 2 cm. Le caractère multicentrique du CIC est défini selon les auteurs soit par plusieurs foyers de CIC. séparés par du tissu sain quelle que soit la distance (multifocalité et multicentricité ont alors le même sens), soit comme plusieurs foyers de CIC. séparés par une distance minimale de 5 cm ou situés dans des quadrants différents du sein. Les importantes variations de taille et d'extension observées dans les séries de la littérature sont liées aux différences de définition et de méthodologie. Ainsi, la multicentricité des CIC varie de 15% à 75% selon les séries. Lagios et coll.(3-4) montrent que la grande taille (supérieure ou égale 25 mm) est corrélée à la fréquence de l'invasion occulte, de la multicentricité, des récurrences et de l'envahissement mamelonnaire. Les travaux de HOLLAND (5) et ceux plus récents de FAVERLY (6) ont montré que ces cancers n'ont pas un développement multicentrique mais segmentaire ; l'extension des lésions dans un segment de galactophore se faisant de façon continue dans les carcinomes peu différenciés, discontinue (multifocal) dans les carcinomes bien différenciés. La classification "classique" (1) des CIC, dérivée de l'OMS, basée sur les critères architecturaux reconnaît cinq sous-types :

massif : la lumière des canaux distendus est comblée par les éléments tumoraux,

cribriforme : la prolifération tumorale endoluminale est creusée de trous à l'emporte pièce.

papillaire : les papilles grêles comportent un axe conjonctivo-vasculaire,

micropapillaire : les cellules tumorales réalisent de petites touffes à base étroite, à sommet renflé, bombant dans la lumière du canal. Cette variété micropapillaire est classée par certains auteurs parmi les CIC papillaires, pour d'autre parmi les cribriformes.

comédo : la définition de ce type est variable selon les auteurs. Pour certains le type comédo correspond soit à une nécrose centro-canalairé marquée,

supérieure à 50% dans un canal, soit à de la nécrose présente dans plus de la moitié des canaux envahis. L'architecture est massive. Dans la plupart des classifications, le type comédo associe une nécrose centrale marquée et un grade nucléaire élevé. Il existe actuellement un consensus pour séparer le grade et l'architecture.

AZZOPARDI (7) individualise un type *crampon* "clinging carcinoma" défini comme une prolifération maligne constituée de une ou de quelques assises cellulaires avec lumière canalaire conservée. L'assise myoépithéliale est normale, discontinue ou absente.

Au sein d'une même tumeur, ces différents types architecturaux sont généralement associés avec souvent prédominance de l'un d'entre eux. Le type *micropapillaire* est le plus multicentrique. Le type *comédo*, lorsqu'il est défini par une nécrose associée à un haut grade nucléaire, est corrélé à un taux de récurrence et de microinvasion élevé.

Les aspects architecturaux étant insuffisants à eux seuls pour caractériser les carcinomes intracanaux, plusieurs auteurs (3, 8) ont proposé un grading histologique basé sur la nécrose, le grade nucléaire et le type architectural. Plusieurs études établissent alors la valeur pronostique d'un haut grade nucléaire (9, 10, 11) et le rôle mineur des critères architecturaux.

HOLLAND et le groupe des pathologistes européens (12) proposent en 1994 une classification dont le critère principal est la *différenciation cytonucléaire* et le second critère la différenciation architecturale ou *polarisation* (fig 1). Ils distinguent :

- des CIC **peu différenciés** constitués de cellules à noyaux pléomorphes, fortement nucléolés, à chromatine dense, riches en mitoses. Les cellules ne présentent pas de polarisation. L'architecture est généralement de type solide. La nécrose est fréquente, les calcifications lorsqu'elles sont présentes sont de type amorphe
- des CIC **bien différenciés**, composés de cellules à noyaux monomorphes à chromatine fine à petit nucléole, pauvres en mitoses. Les cellules sont polarisées. L'architecture est de type micropapillaire, cribriforme ou de type crampon, rarement de type solide. La nécrose est rare ; les calcifications lorsqu'elles sont présentes sont de type psammomateux

- des CIC **moyennement différenciés**, constitués de cellules modérément pléomorphes présentant un certain degré de polarisation.

Dans cette classification, la taille nucléaire n'est pas prise en compte, de même que la nécrose qui n'apparaît que comme critère associé. Cependant cette classification a une signification pronostique proche de celle basée sur le grade nucléaire.

Silverstein et coll.(13) ayant validé la valeur pronostique sur la survie sans récurrence locale du grading basé sur le grade nucléaire et la nécrose élaborent en 1995 la **classification de Van Nuys** qui individualise un **groupe de haut grade de malignité et un groupe de non haut grade, avec ou sans nécrose**.

Le grade nucléaire est défini par la taille du noyau : *grade nucléaire 1* noyau mesurant 1,5 hématies ; *grade nucléaire 2* noyau mesurant 1,5 à 2 hématies ; *grade nucléaire 3* noyau mesurant 2 hématies ou plus de 2 hématies

A partir de cette distinction, 3 sous-groupes de CIC sont individualisés.

Sous-groupe 1 : grade nucléaire 1 ou 2 sans nécrose (**bas grade** fig. 2)

Sous-groupe 2 : grade nucléaire 1 ou 2 avec nécrose (**grade intermédiaire** fig. 3)

Sous-groupe 3 : grade nucléaire 3 avec ou sans nécrose (**haut grade** fig. 4)

CIC

	Non haut grade	Haut grade
		Avec ou sans nécrose
Sans nécrose	Avec nécrose	Groupe 3
Groupe 1	Groupe 2	

Le problème de ces différentes classifications est leur valeur pronostique.

En 1996, Silverstein, Lagios et coll.(14) proposent un index pronostique, l'index pronostique de Van Nuys **V.N.P.I.** qui prend en compte : le grade histologique, la taille de la tumeur, la distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse.

Pour la **taille** :

Score 1 si la tumeur est inférieure à 15mm

Score 2 si la taille de la tumeur est comprise entre 16 et 40mm
Score 3 si la taille de la tumeur est supérieure à 41mm

Pour les **limites d'exérèse** :

Score 1 : berges situées à 10 mm ou plus de la tumeur
Score 2 : berges situées entre 1 et 9 mm de la tumeur
Score 3 : berges situées à moins de 1 mm de la tumeur

V.N.P.I. = grade histologique + score de la taille + score des berges

Cet index pronostique permet de déterminer pour les carcinomes canauxaires in situ, 3 groupes de patientes présentant un potentiel de récurrence différent après traitement conservateur donnant ainsi une indication thérapeutique.

V.N.P.I. : 3 ou 4 exérèse simple
V.N.P.I. : 5 6 7 exérèse + radiothérapie
V.N.P.I. : 8 ou 9 mastectomie

Dans une étude rétrospective regroupant 469 cas Silverstein (15) a montré que le statut des marges apparaissait comme un facteur primordial dans la survenue des récurrences, la radiothérapie diminuant le taux de rechute lorsque la tumeur est située à moins de 1mm des berges. Plus récemment, Godstein et coll. (16) ont montré que plus que le statut des marges, la quantité de tumeur retrouvée à proximité des limites d'exérèse était un facteur déterminant dans la survenue de récurrences, la radiothérapie étant insuffisante pour traiter une tumeur résiduelle trop importante.

En 2003 V.N.P.I. modifié : l'âge de la patiente est ajouté aux éléments pris en compte dans le V.N.P.I

- score 3: âge < à 39 ans
- score 2: âge entre 40et 60ans
- score 1: âge >61 ans.

USC/VNPI grade histologique + score de la taille + score des berges+score de l'âge

Ces différentes **classifications morphologiques** posent un problème de reproductibilité, aussi, les participants à la conférence de consensus pour la classification des carcinomes canauxaires in situ (17) qui s'est déroulée à Philadelphie en 1997 n'ont opté pour aucune des classifications existantes, par contre ils se sont mis d'accord sur les divers éléments devant figurer dans un compte rendu anatomopathologique de carcinome intracanauxaire du sein.

Ces éléments sont le grade nucléaire, la nécrose, la polarisation, le type architectural. Il convient également de préciser l'état des limites d'exérèse, la taille et la topographie des lésions de CIC, la présence de microcalcifications et leur siège ; enfin, devra figurer dans le compte-rendu un commentaire concernant la corrélation entre les lésions morphologiques observées et les anomalies mammographiques.

Il convient d'examiner un nombre suffisant de prélèvements si possible la totalité de la pièce d'exérèse et de recouper les blocs d'inclusion s'il existe un doute afin de ne pas méconnaître un éventuel **foyer micro-invasif**. Il n'y a pas à ce jour de consensus dans la littérature concernant la définition de la microinvasion:

Pour Silver & Tavassoli (18) : soit 3 foyers invasifs inférieurs ou égal à 1mm chacun, soit 1 seul foyer infiltrant inférieur ou égal à 2 mm. En 1997 l'AJCC retient : foyers de cellules au-delà de la basale, n'excédant pas 1mm. Pour l'OMS 2012 (19) : 1 ou plusieurs foyers microscopiques de 1 ou moins de 1mm, infiltrant le stroma mammaire, habituellement observés dans un contexte de CIC de haut grade.

Le diagnostic différentiel entre carcinome intragalactophorique et hyperplasie épithéliale canalaire atypique repose sur des caractères architecturaux et cytonucléaires. Les arguments en faveur du carcinome sont : le caractère "tranché" des lésions par rapport au voisinage ; l'aspect "rigide" de la prolifération tumorale, la présence de nécrose, les atypies cytonucléaires.

La recherche des récepteurs hormonaux peut être effectuée sur coupes histologiques à partir de matériel inclus en paraffine. L'expression des RE est corrélée au grade du CIC : 50% à 75% des CIC expriment des récepteurs à l'oestrogène. Dans les CIC l'expression des récepteurs de la progestérone est inférieure à celle des RE. Les RE sont le plus souvent négatifs dans les CIC de haut grade de malignité. L'expression des RE est comparable dans les deux composantes intracanaulaire et infiltrante d'une même tumeur. Le statut des récepteurs dans les CIC n'est pas un facteur pronostique très puissant. La principale implication du statut des récepteurs dans les CIC est leur rôle dans l'hormonothérapie adjuvante.

Les carcinomes intragalactophoriques de haut grade de malignité sont associés à une surexpression de Cerb B 2 et de la protéine P53. Ils ont un index prolifératif élevé. Her2 n'est pas un facteur pronostique des CIC indépendant des paramètres histopathologiques standards.

En conclusion : en matière de carcinome intracanaux du sein les éléments retenus lors de la conférence de consensus de Philadelphie doivent être fournis par le pathologiste au clinicien puisqu'ils conditionnent les indications thérapeutiques et donc le pronostic de ces tumeurs.

CARCINOMES LOBULAIRES IN-SITU

Décrits en détail en 1941 par Foote et Stewart (21), le carcinome lobulaire in-situ (CLIS) est selon l'OMS un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Les cellules tumorales peuvent se propager dans les canaux extralobulaires (diffusion pagétoïde) et remplacer les cellules de l'épithélium canalaire. N'ayant ni traduction macroscopique ni mammographique, le CLIS est généralement découvert fortuitement à l'occasion de l'exérèse d'une lésion bénigne le plus souvent de nature dystrophique.

Histologiquement, les lobules atteints ont deux fois la taille d'un lobule normal. Ils sont constitués de canalicules ou ductules dont la lumière dilatée est comblée réalisant un aspect en "sac de billes" (fig 5). Les cellules tumorales sont monomorphes, possédant un noyau assez clair à chromatine fine. Les mitoses sont peu fréquentes. Le cytoplasme de ces cellules est parfois creusé d'une vacuole de mucus PAS ou Bleu Alcian positive, pouvant réaliser dans certaines formes (LN3) des aspects « en bague à châton ».

Les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone sont le plus souvent positifs dans les carcinomes lobulaires in-situ (26) Les cellules tumorales dans 80 à 90% des cas n'expriment pas E-cadhérine.

Dans la dernière classification (2012) de l'OMS (19) le diagnostic de CLIS de forme classique est retenu quand plus de la moitié des canalicules d'un lobule sont dilatés, occupés par une prolifération de cellules monomorphes. L'extension tumorale aux canaux galactophores de petit calibre intra et extralobulaires se fait souvent sur le mode pagétoïde.

Certaines formes de CLIS, s'accompagnent de microcalcifications et sont alors détectées par la mammographie. Ces formes correspondent soit à des CLIS de forme « classique », faits de

cellules monomorphes mais où la distension des canalicules est très prononcée et s'associe à des plages de comédonécrose, soit à des CLIS de forme « pléomorphe » dont les cellules présentent un pléomorphisme marquée avec comédonécrose. Les cellules de ces deux variantes ont perdu l'expression de E-cadhérine et présentent les altérations génomiques typique des carcinomes lobulaires.

Généralement, des lésions d'hyperplasie épithéliale atypique ou non sont associées aux lésions de CLIS témoignant de l'existence d'un continuum entre ces diverses lésions. Haagensen propose de regrouper sous le terme de “ néoplasie intralobulaire ” les lésions d'hyperplasie épithéliale atypique (HLA) et le CLIS et de les grader de I à III puisqu'il existe une progression graduelle entre les aspects d'HLA et ceux de CLIS.

Le CLIS est multicentrique, bilatéral dans 30 à 70 % des cas. Il peut être associé à d'autres types de carcinomes infiltrants que lobulaires. La fréquence de survenue d'un cancer infiltrant après le diagnostic sur biopsie de CLIS est de 10 à 20 % selon les séries (22-23). Le délai d'apparition de ce cancer infiltrant est long, augmentant régulièrement jusqu'à 25 ans de suivi pour Haagensen (24). De ce fait, certains auteurs dont Haagensen considèrent le CLIS comme une lésion dysplasique à risques. Haagensen (24) et Rosen (22) n'ont pu mettre en évidence aucun facteur histologique prédictif de survenue ultérieure d'un cancer infiltrant. Cependant, Haagensen (24) note que, dans l'association CLIS-autre cancer, le CLIS comporte plus fréquemment des canalicules volumineux, qu'il existe une perte de cohésion des cellules tumorales et une importante extension des lésions dans le sein. Page (25) trouve un risque plus élevé de survenue de carcinome invasif dans les formes les plus achevées de néoplasie lobulaire (CLIS) que dans les formes où l'atteinte est moindre. Ottesen (23) observe une corrélation entre récidives (carcinome autre que CLIS) et taille nucléaire, récidives et nombre de lobules atteints à 10, récidives et taille nucléaire + nombre de nombre de lobules atteints 10 .

L'exérèse est recommandée dans les CLIS de forme classique avec comédonécrose, dans les formes avec masse palpable et dans les formes pléomorphes diagnostiquées sur prélèvement biopsique.

BIBLIOGRAPHIE

SCARFF R.W., TORLONI H.

Types histologiques des tumeurs du sein.

In Classification histologique internationale des tumeurs n°2. Genève : OMS 1981

WELLINGS S.R., JENSEN H.M., MARCUM R.G.

An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions

JNCI 1975 ; 55 : 231-273

LAGIOS M.D., MARGOLIN F.R., WESTDAHL P.R., ROSE M.R.

Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence

Cancer 1989 ; 63 : 618-624

LAGIOS M.D., WESTDAHL P.R., MARGOLIN F.R., ROSE M.R.

Duct carcinoma in situ : relationship of extent of non invasive diseases to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymphnode metastases and short-term treatment failures.

Cancer 1982 ; 50 : 1309-114.

HOLLAND R., HENDRIKS J.H., VERBEEK A.L.M., MRAVUNAC M.,

STECKHOVEN J. H.S.

Extent, distribution and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ.

Lancet 1990 ; 335 : 519-522

FAVERLY D.R.G., BURGERS L., BULT P., HOLLAND R.

Three dimensional Imaging of mammary ductal carcinoma in situ : clinical implications

Seminars in Diagnostic pathology 1994 ; 11 : 193-198

AZZOPARDI J.G.

Problems in breast pathology

Saunders London 1979 ; 193-203

BELLAMY C.O.C., MC DONALD C., SALTER D.M., CHETTY U.,

ANDERSON T.J.

Non invasive ductal carcinoma of the breast. The relevance of histologic categorization

Hum Pathol 1993 ; 24 : 16-23

SOLIN L.J., RECHT A., FOURQUET A. et al

Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation of intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast
Cancer 1991 ; 68 : 2337-44

OTTESEN G.L., GRAVERSEN H.P., BLICHERT-TOFT M., ZEDELER K.,
ANDERSEN J.A.

Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nation wide study.
Am J Surg Pathol 1992 ; 16 : 1183-96

SCHWARTZ G.F., FINKEL G.C., GARCIA J.C., PATCHEFSEY A.S.

Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone
Cancer 1992 ; 70 : 2468-74

HOLLAND R., PETERSE J.L., MILLIS R.R., EUSEBI V., FAVERLY D., VAN DE
VIJUER M.J., ZAFRANI B.

Ductal carcinoma in situ : a proposal for a new classification.
Seminars in Diagnostic Pathology 1994 ; 11 : 167-180

SILVERSTEIN M.J., POLLER D.N., WAISMAN J.R COLBURN W.J BARTH A.,
GIERSON E.D., LEWINSKY B., GAMAGAMI P., SLAMON D.J.

Pronostic classification of breast ductal carcinoma in-situ
Lancet 1995 ; 345 : 1154-1157.

14 SILVERSTEIN M.J., LAGIOS M.D., CRAIG P.H., WAISMAN J.R.,
LEWINSKY B.S., COLBURN W.J., POLLER D.N.

A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast
American Cancer Society, 1996 ; 77 : 2267-2274

15 SILVERSTEIN M.J., LAGIOS M.D., GROSHEN S., WAISMAN J.R., LEWINSKY
S., MARTINO S., GAMAGAMI P., COLBURN WJ.

The influence of the margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast .

N Engl J Med 1999 ; 340 : 1455-1461

16 GOLDSTEIN NS., KESTIN L. , VICINI FA.

Intraductal carcinoma of the breast. Pathologic features associated with local recurrence in patients with breast-conservating therapy
Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 1058- 1067

Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma in situ.
The Consensus Conference Comitee.

Hum. Pathol 1997 ; 28 : 1221-1225.

- 18 SILVER S.A. , TAVASSOLI F.A.
Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion.
Cancer ; 1998 ; 82 : 2382-2390
- 19 LAKHANI S.R., ELLIS I.O., SCHNITT S.J., HOON TAN P., VAN de VJVER MJ
Who Classification of tumors of the breast.
International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012
- 20 TAVASSOLI FA, HOEFLER H, ROSAI J, Holland R, LIS IO, SCHNITT SJ, *et al*
Intraductal proliferative lesions. In TAVASSOLI FA, DEVILEE P, eds. Tumors of the
breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors.
International Agency for Research on Cancer. Lyon 2003
- 21 FOOTE F.W., STEWART F.W.
Lobular carcinoma in situ : a rare form of mammary cancer
Am. J. Pathol. 1941 ; 17 : 491-495
- 22 ROSEN P.P., LIEBERMAN P.H., BRAUN D.W., KOSLOFF C., ADAIR F.
Lobular carcinoma in situ of the breast : detailed analysis of 99 patients with average
follow-up of 24 years
Am. J. Surg. Pathol. 1978 ; 2 : 225-251
23. OTTESEN G.L., GRAVERSEN H.P., Blichert-TOFT M., ZEDELER K.,
ANDERSEN J.A.
Lobular carcinoma in situ of the female breast
Am. J. Surg. Pathol. 1993 ; 17 : 14-21
24. HAAGENSEN C.D.
Lobular neoplasia. In : Diseases of the breast, Ed 3
Philadelphia : W.B.Saudners 1986 : 192-249
- 25- PAGE D.L. , KIDD T.E. , DUPONT W.D. , SIMPSON J.F. , ROGERS L.W.
Lobular neoplasia of the breast : Higher risk for subsequent invasive cancer predicted
by more extensive disease.
Hum Pathol 1991 ; 22 : 1232-1239
26. GIRI D.D., DUNDAS S.A.C., NOTTINGHAM J.F., UNDERWOOD J.C.E.
Estrogen receptors in benign epithelial lesions and intraduct carcinomas of the breast :
an immunohistochemical study
Histopathology 1989 ; 15 : 575-584

