

# Les lésions néoplasiques intra-épithéliales ductales et lobulaires en pathologie mammaire : définitions et prise en charge

A. KOUCHKAR,  
Service d'Anatomie Pathologique,  
EHS Centre Pierre et Marie Curie, Alger.



## Résumé

L'organisation de campagnes de dépistage du cancer du sein a été à l'origine de l'augmentation de l'incidence des lésions épithéliales prolifératives intra-galactophoriques et lobulaires. À l'ère pré-mammographique, ces lésions étaient identifiées comme des découvertes microscopiques fortuites dans le tissu mammaire retiré en raison d'autres anomalies et recevaient généralement peu d'attention. Récemment, ces lésions ont connu un regain d'intérêt puisqu'elles sont fréquemment rencontrées sur les prélèvements micro ou macrobiopsiques réalisés en raison de la présence de microcalcifications mammographiques ou pour des lésions infracliniques. Le pathologiste lors de sa pratique courante, rencontre de plus en plus ces lésions prolifératives dites «frontières», souvent de diagnostic pas toujours aisé. Le but de cet article est de passer en revue, les caractéristiques diagnostiques, le diagnostic différentiel et la signification clinique de ces lésions mammaires.

### >>> Mots-clés :

Sein, métaplasie cylindrique simple, métaplasie cylindrique atypique, hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire.

### Introduction

En pathologie mammaire, il existe un chapitre qui se situe entre les lésions bénignes et les lésions franchement malignes. Ces lésions appartiennent à deux chapitres distincts à savoir les néoplasies intra-épithéliales galactophoriques et les néoplasies intra-épithéliales lobulaires. Ces lésions dites «frontières» sont redoutées par les pathologistes au moment du diagnostic, avec un faible taux de concordance diagnostique entre eux.

Ces lésions ont été observées depuis de nombreuses décennies au voisinage de lésions carcinomateuses intra-galactophoriques ou infiltrantes. Ces lésions n'ont pour la plupart du temps aucune traduction radiologique en dehors de la présence de microcalcifications. C'est avec l'avènement des microbiopsies et macrobiopsies,

## Abstract

The organization of breast cancer screening campaigns has been responsible for the increased incidence of intra-galactophoric and lobular proliferative epithelial lesions. In the pre-mammographic era, these lesions were identified as incidental microscopic findings in breast tissue, removed due to other abnormalities, and generally received little attention. Recently, these lesions have experienced renewed interest since they are frequently encountered on micro or macrobiopsy samples taken due to the presence of mammographic microcalcifications or for subclinical lesions. The pathologist during his current practice, increasingly encounters these proliferative lesions called «borders lesions», often not always easy to diagnose. The aim of this article is to review the diagnostic features, differential diagnosis and clinical significance of these breast lesions.

### >>> Keywords :

Breast, simple columnar metaplasia, atypical columnar metaplasia, atypical ductal hyperplasia, lobular neoplasia.

essentiellement réalisées pour statuer sur la nature de microcalcifications, que ces lésions ont été étudiées et classées.

Les néoplasies intra-épithéliales galactophoriques englobent les lésions en métaplasie cylindrique (MC) et l'hyperplasie canalaire atypique (HCA), alors que les néoplasies intra-épithéliales lobulaires regroupent l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et le carcinome lobulaire in-situ (CLIS).

Leur terminologie a évolué avec les éditions successives du livre bleu le WHO/OMS. En 2012 <sup>(1)</sup>, la métaplasie cylindrique et l'hyperplasie canalaire atypique étaient classées en lésions prolifératives intra-ductales et la néoplasie lobulaire en lésion précurseur.

La dernière édition de l'OMS 2019 <sup>(2)</sup> classe les MC et l'HCA dans le chapitre des «lésions épithéliales bénignes proliférantes et précurseurs», alors que la néoplasie lobulaire est placée dans un chapitre à part intitulé « néoplasie lobulaire non invasive ».

## La métaplasie cylindrique

Il s'agit d'un spectre lésionnel qui a eu tour à tour plusieurs dénominations dans la littérature. C'est le groupe de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la pathologie et la génétique des tumeurs du sein en 2003 qui a introduit le terme de métaplasie cylindrique atypique ou d'atypie épithéliale plane <sup>(3)</sup>. Ce chapitre comporte trois aspects : la métaplasie cylindrique simple (MCS), la métaplasie cylindrique hyperplasique (MCH) et la métaplasie cylindrique atypique (MCA).

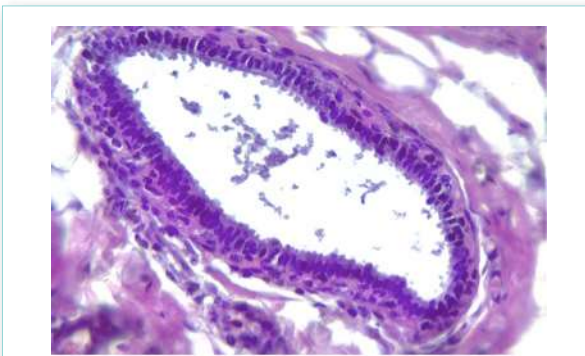
### A. La métaplasie cylindrique simple

La lésion siège au niveau des unités terminales ductulo-lobulaires (TDLU). Les acini sont dilatés de coloration hyperchrome. C'est cet aspect caractéristique au faible grossissement qui doit orienter le pathologiste. Le revêtement de ces acini est remplacé par des cellules cylindriques hautes. Ces dernières sont disposées en une ou deux couches. Au-delà de deux couches, la métaplasie cylindrique est dite hyperplasique.

Les cellules sont dotées de noyaux plutôt uniformes ovalaires ou allongés, se disposant perpendiculairement à la membrane basale. Aucun nucléole n'est visible, la chromatine est fine. En apical, on retrouve une protrusion cytoplasmique vers la lumière, appelée en langue anglo-saxonne «SNOUTS» (figure 1).

La lumière peut présenter une sécrétion floconneuse qui peut se calcifier, sans nécrose véritable <sup>(4)</sup>.

Certaines lésions peuvent être associées à de la MCS telles que les néoplasies lobulaires ainsi qu'un carcinome invasif de bas grade ou un carcinome tubuleux.



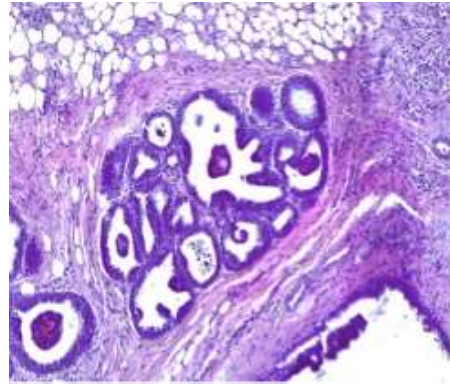
*Figure 1 : Métaplasie cylindrique simple. Cellules cylindriques hautes, noyaux uniformes allongés, se disposant perpendiculairement à la membrane basale.*

### B. La métaplasie cylindrique atypique

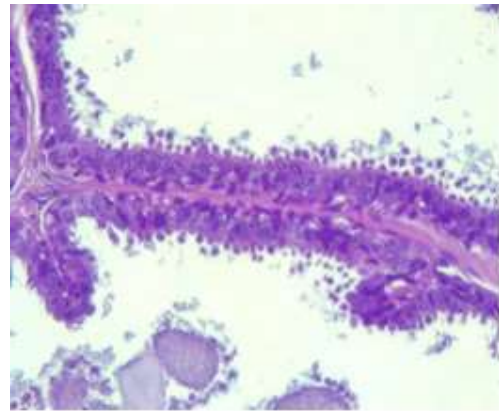
La MCA siège également au niveau des TDLU aux acini dilatés (figure 2). Le revêtement épithélial initial est remplacé par une ou plusieurs couches de cellules assez monomorphes rondes ou ovalaires. La taille des noyaux est 1,5 à 2,5 fois la taille du noyau d'une cellule galactophorique normale. Le noyau peut présenter de fins nucléoles (figure 3).

Des mitoses peuvent être présentes mais non atypiques. Des SNOUTS peuvent être présents, ainsi qu'une sécrétion ou une nécrose punctiforme intra-luminale. En cas de nécrose centrale une analyse minutieuse de la cellularité est souhaitable.

Aucune architecture n'est présente, on admet quelques petites touffes ou petits dômes tant qu'il ne s'agit pas d'un aspect micropapillaire, de pont, ou d'arcade <sup>(2)</sup>.



*Figure 2 : TDLU aux acini dilatés à revêtement en métaplasie cylindrique atypique. Microcalcifications en intra-luminale.*



*Figure 3 : Métaplasie cylindrique atypique. Revêtement aux cellules avec sécrétion apicale et noyaux plutôt arrondies avec présence de nucléoles.*

## Etude immunohistochimique

L'ensemble des lésions du spectre de la métaplasie cylindrique a le même profil que le carcinome canalaire in-situ de bas grade. Le revêtement épithélial est positif aux cyto-kératines de bas poids moléculaire telles que : CK7, CK8, CK18 et CK19, mais il est négatif pour les cytokératines de haut poids moléculaire telles que : CK5, CK5/6 et CK14. Les cellules expriment de manière intense les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, l'HER2 est négatif et le KI67 est faible.

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic histologique ne pose pas trop de problèmes aux pathologistes en ce qui concerne la MCS, en dehors de certains aspects d'imprégnation progestéronique du revêtement des acini qui associe une augmentation de la taille des noyaux des cellules épithéliales et myoépithéliales. Les cellules cylindriques doivent également être distinguées des lésions apocrines bénignes. Les cellules des lésions apocrines possèdent un cytoplasme éosinophile granulaire plus abondant que celles des lésions en métaplasie cylindrique. De plus, les noyaux des lésions apocrines ont tendance à être ronds et à avoir un seul nucléole proéminent. Bien que les cellules cylindriques et apocrines puissent toutes les deux présenter des hernies cytoplasmiques apicales, les hernies cytoplasmiques sont plus exagérées dans certaines lésions cellulaires cylindriques en comparaison avec les lésions apocrines.

Enfin, contrairement aux cellules des MCS et MCA, les cellules épithéliales apocrines ne présentent pas d'expression du récepteur aux œstrogènes.

## Prise en charge clinique

Bien que la MCA peut-être associée à de l'hyperplasie canalaire atypique, de l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA), du carcinome lobulaire in-situ, du carcinome canalaire in-situ et un carcinome infiltrant tubuleux, il est actuellement admis que la MCA n'est pas un précurseur obligatoire des lésions de néoplasie canalaire de bas grade <sup>(2)</sup>.

Selon Bianchi et al. <sup>(5)</sup>, le diagnostic d'une MCA sur carottes de microbiopsie d'un foyer de microcalcifications classées BIRADS 4 présente en moyenne un risque de 8 % de retrouver du CIS ou du carcinome infiltrant sur l'étude des prélèvements chirurgicaux post microbiopsie.

Sur une cohorte de 190 patientes avec de la MCA, la reprise chirurgicale retrouve 10 cas de CIS et 8 cas de carcinomes invasifs soit 9,5 %.

Comme ces lésions sont essentiellement découvertes au décours de prélèvements de foyers de microcalcifications, les patientes dont toutes les microcalcifications ont été

prélevées ont un très faible risque de développer des lésions majeures.

### A. L'hyperplasie canalaire atypique (HCA)

Il s'agit d'une prolifération intra-canalaire dont le revêtement présente des anomalies cytologiques de bas grade identiques à la MCA, à la différence que l'on observe une architecture solide, micropapillaire, cribriforme, ou papillaire (figure 4).

Les cellules sont uniformes, monomorphes à cytoplasme plus large que dans les cellules d'une hyperplasie canalaire simple.

Les limites cytoplasmiques sont nettes et on note la présence d'une polarisation autour des lumières.

Lorsque l'architecture est micropapillaire, les micropapilles ont des bases étroites et des sommets ronflés.

On associe à la HCA un critère de taille où la lésion doit s'étendre sur pas plus de 2 mm de canaux contigus. Ce critère de taille a été introduit par Tavassoli et Norris <sup>(6)</sup> dans un but conservateur, afin d'éviter un geste chirurgical excessif en cas de diagnostic sur microbiopsie.

L'HCA donc correspond morphologiquement et cytologiquement à un carcinome in-situ de bas grade au niveau d'un nombre restreint de canaux.

L'étude immunohistochimique retrouve un marquage négatif aux cytokératines de haut poids moléculaire CK5/6 et CK14.

Le diagnostic d'HCA sur micro ou macrobiopsie peut être problématique, le taux de concordance entre pathologiste est bas, il varie entre 40 et 60 % <sup>(7)</sup>. Un algorithme en (figure 5) résume la démarche diagnostique à adopter devant des lésions de métaplasie cylindrique.

La présence d'HCA sur la microbiopsie est associée à un risque de 2 à 3 fois de retrouver sur la pièce d'exérèse des foyers de CIS ou de carcinome invasif, d'où la nécessité d'un geste ou d'une exérèse chirurgicale en cas de diagnostic d'HCA sur micro ou macrobiopsie.

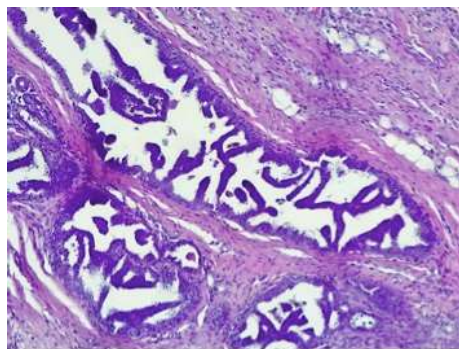
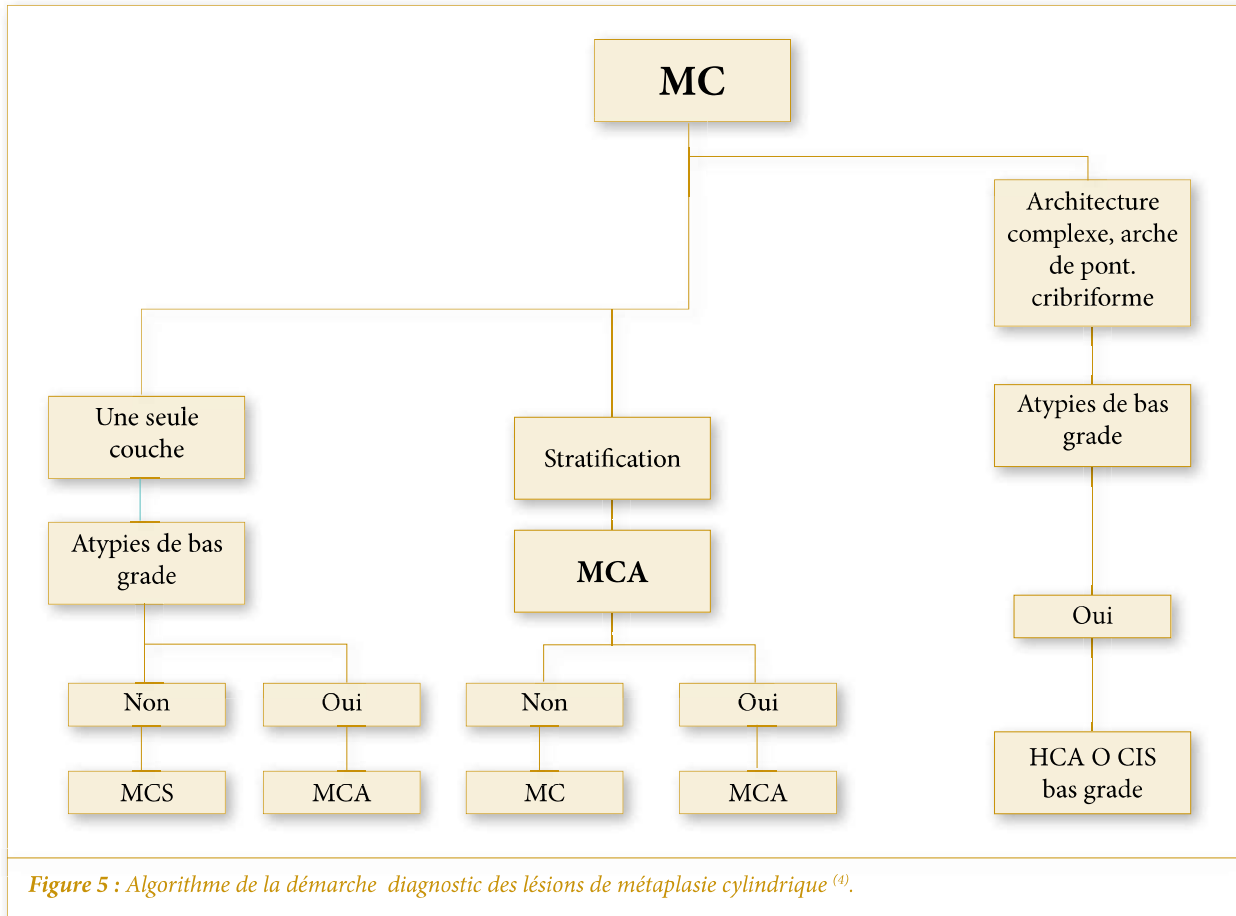


Figure 4 : Canaux avec une hyperplasie canalaire atypique (HCA). Architecture micropapillaire et en ponts.



### B. La néoplasie lobulaire (NL)

La NL est définie comme une lésion non invasive originaire de l'unité terminale ductulo-lobulaire (TDLU). Elle comprend un spectre lésionnel allant de l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) au carcinome lobulaire in-situ (CLIS). Les NL ne présentent généralement pas d'anomalies radiologiques. Des microcalcifications sont présentes dans moins de 50 % des cas (2).

### C. L'hyperplasie lobulaire atypique

L'HLA est définie par une prolifération de petites cellules discohésives à noyaux uniformes, à chromatine fine. Cette prolifération est présente dans moins de la moitié des acini d'un lobule, avec ou sans extension pagétoïde au canal terminal. L'OMS en 2019 propose une approche pratique :

1. Comparer le calibre des acini lésionnels au calibre des acini sains.
2. Si le diamètre d'un acini intéresse un nombre de cellules  $\geq 8$ , cet acini est distendu.

La prise en charge des patientes porteuses d'HLA sur microbiopsie est très controversée dans la littérature. Cependant, l'HLA est considérée comme un marqueur

de risque de cancer du sein. La découverte fortuite d'HLA sur microbiopsie associée à d'autres lésions bénignes, avec une concordance radio-pathologique est une indication pour une simple surveillance. En revanche, une exérèse chirurgicale est préconisée si la HLA est associée à une autre lésion qui nécessite elle-même une exérèse, ou si l'il n'y a pas de cible radiologique (2).

### D. Carcinome lobulaire in-situ

Le CLIS est défini par une prolifération de petites cellules discohésives, présentes dans plus de la moitié des acini d'un lobule. Histologiquement, on subdivise le CLIS en CLIS classique, en CLIS pléomorphe et en CLIS floride (figure 6).

Des analyses moléculaires ont démontré que le CLIS est une prolifération néoplasique monoclonale sans lésion précurseur obligatoire d'un carcinome invasif (8,9).

Les femmes atteintes d'hyperplasie atypique ou de carcinome lobulaire in situ ont un risque de cancer du sein quatre à dix fois plus élevé que celles sans lésion précurseur, soit un risque de 3 à 5 % sur 5 ans et de 5 à 10 % sur 10 ans(10-12).

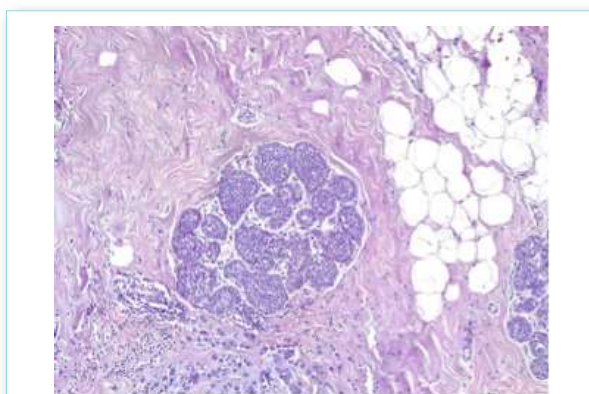
Le CLIS n'est pas un précurseur obligatoire d'un



processus infiltrant. Cependant, l'existence de cette lésion est considérée comme un facteur de risque. Le CLIS est considéré comme une entité bénigne par la nouvelle classification TNM 8<sup>e</sup> édition de l'AJCC et a été éliminée de la stadification <sup>(13)</sup>.

La prise en charge du CLIS se fait par une surveillance active des deux seins.

Les guidelines de l'American Society of Clinical Oncology <sup>(14)</sup> recommandent une hormonothérapie des patientes avec de l'HLA et CLIS, afin de réduire le risque de survenue d'un carcinome lobulaire infiltrant. Toutes les femmes atteintes d'HLA ou de CLIS âgées de 35 ans ou plus ayant eu une grossesse achevée et qui n'ont pas de contre-indications médicales devraient se voir proposer une hormonothérapie préventive pendant 5 ans <sup>(15)</sup>.



**Figure 6 :** CLIS, Lobule aux acini dilatés comblés et distendus par des cellules monomorphes. Présence au bas de l'image d'un petit foyer de carcinome lobulaire infiltrant.

## Conclusion

Les néoplasies épithéliales mammaires ou les lésions dites «frontières» sont à la fois un challenge diagnostique pour le pathologiste et une prise en charge problématique pour le clinicien.

Depuis l'avènement des microbiopsies, ces lésions sont de plus en plus rencontrées par le pathologiste. Très souvent, une simple analyse histologique à l'HE n'est pas suffisante, le recours à l'immunohistochimie s'avère nécessaire. Il est aussi recommandé de soumettre ces lésions pour avis entre pathologistes.

Le clinicien face au compte rendu anatomo-pathologique doit répondre, pour chaque patiente, à un ensemble de questions :

- Dans quel cadre a été réalisé le prélèvement, quel est le contexte ?
- Est ce que tous les moyens diagnostiques ont été utilisés ?
- Existe-t-il d'autres lésions associées ?
- Si le prélèvement a intéressé un foyer de microcalcifications,

ont-elles toutes été prélevées ?

- Est ce qu'une surveillance au long cours, si indiquée, est réalisable ? Avec quel examen et à quel rythme ?

- Si la reprise chirurgicale est nécessaire, que prélever ?

La complexité de la prise en charge de ces lésions doit inciter les cliniciens, les radiologues et les pathologistes à adopter une approche personnalisée au cas par cas, pour chaque dossier, en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

## Date de soumission

24 octobre 2021.

## Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt.

## Références

1. WHO Classification of Breast Tumours. 4th Edition. 2012
2. WHO Classification of Breast Tumours. 5th Edition. 2019
3. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Kobrunner SH, Moinfar F, Lakhani S. Intraductal Proliferative Lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, ed. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003; 63-73.23
4. David J. Dabbs. Breast Pathology . Second Edition. Philadelphia : Elsevier ;2017.
5. Bianchi S, Bendinelli B, Csatlano I, et al. Morphological parameters of flat epithelial atypia in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. Virchows arch. 2012
6. Tavassoli F A, Norris H J. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990 Feb 1; 65(3):518-29.
7. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R, Page DL. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. Am J Surg Pathol 1992 Dec; 16(12):1133-43.
8. Chen YY, Hwang E-S S, Roy R, DeVries S, Anderson J, Wa C, Fitzgibbons PL et al. Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. Am J Surg Pathol. 2009 Nov; 33(11):1683-94
9. Etzell JE, Devries S, Chew K, Florendo C, Molinaro A, Ljung BM, Waldman FM. Loss of chromosome 16q in lobular carcinoma in situ. Hum Pathol. 2001 Mar;32(3):292-6.
10. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al: Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005 ; 353:229-237. ☒
11. Degnim AC, Dupont WD, Radisky DC, et al: Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women. Cancer 2016 ; 122: 2971-2978. ☒
12. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, et al: The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. Breast Cancer Res Treat 2012 ; 136:627-633.
13. IAJCC Cancer Staging Manual, huitième édition (2017).
14. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, Brewster AM, Davidson NE, DeCensi A, Floyd JD, Garber JE, Hofstatter EW, Khan SA, et al. Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. JCO 3152 Volume 37, Issue 33.
15. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): An international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014 ; 383:1041-1048.