

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Lésions épithéliales atypiques : point de vue sur les classifications

S. CROCE ¹, C. MATHÉLIN ², J.P. BELLOCQ ³ *
(Strasbourg)

Résumé

Qualifier une lésion épithéliale d'atypique en pathologie mammaire place le pathologiste et le clinicien dans une position d'incertitude dans le schéma bimodal classique bénin/malin. Il s'agit de lésions où tous les critères de la bénignité ne sont pas présents pour rassurer pleinement mais où, à l'inverse, tous les critères de la malignité manquent pour assurer un diagnostic de carcinome in situ. Cela peut affecter leur lien de confiance, car ces lésions sont sujettes à des erreurs d'interprétation, et aboutir à des sur-traitements par principe de précaution ou à des sous-traitements. Ce type de lésion étant monnaie courante dans les bilans diagnostiques des campagnes de dépistage, il importe d'en maîtriser au mieux le diagnostic et l'impact. Tèl est l'objet de ce propos. Après un rappel de ces lésions et des moyens à notre disposition pour les identifier, il vise à aplanir les difficultés rencontrées lors de leur communication au clinicien afin d'adapter au mieux leur prise en charge.

Mots clés : hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique, atypies, DIN, LIN

* CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - 1 avenue Molière - 67098 Strasbourg cedex
1 - Département de pathologie - E-mail : sabrina.croce@chru-strasbourg.fr
2 - Pôle de gynécologie-obstétrique - E-mail : carole.mathelin@chru-strasbourg.fr
3 - Département de pathologie - E-mail : jean-pierre.bellocq@chru-strasbourg.fr

INTRODUCTION

En pathologie mammaire, le terme de lésion atypique ou de lésion avec atypies implique un doute diagnostique entre bénin et malin. Le doute, à l'origine de nature morphologique, s'étend à la prise en charge clinique des patientes et il ébranle la confiance qu'a le clinicien dans le pathologiste, mais aussi en lui-même. Le clinicien doit-il accepter sans réserve l'interprétation du pathologiste exposée au risque de sur- ou sous-diagnostic de ces images subtiles ? Doit-il proposer à la patiente un simple suivi, avec son risque de sous-traitement, ou bien l'exposer à un sur-traitement en lui proposant une prise en charge thérapeutique complémentaire ? La situation est devenue fréquente avec l'avance au diagnostic liée aux progrès dans l'imagerie mammaire et les prélèvements biopsiques transcutanés.

Plusieurs raisons rendent complexe l'abord de ce sujet et l'on peut mettre en avant :

- la difficulté d'identifier ces entités morphologiques ; des progrès ont toutefois été réalisés dans ce domaine ces dernières années,
- la difficulté à nommer ces lésions ; la communication entre pathologistes et cliniciens devrait s'appuyer sur une classification claire pour éviter toute ambiguïté de compréhension, source d'escalade thérapeutique ou de traitement insuffisant, et aussi neutre que possible pour ne pas déclencher de réaction anxio-gène intempestive chez la patiente,
- l'inconfort à apprécier à sa juste valeur le doute ; cela implique qu'il soit bien cerné et associé autant que faire se peut à un risque quantifié, lequel ne sera pas abordé ici,
- le fait que la nature de l'échantillon tissulaire examiné influence le diagnostic dont il est issu ; la prise en charge, voire le diagnostic, peuvent en effet être différents selon que l'on a affaire à une microbiopsie, une macrobiopsie ou une pièce opératoire.

DÉFINIR LE CONCEPT D'ATYPIE ET LES LÉSIONS RENCONTRÉES

Plusieurs variétés de lésions épithéliales mammaires sont associées au terme « atypique » ou « atypies ».

Dans tous les cas de figure, il s'agit de lésions où tous les critères de la bénignité ne sont pas présents pour rassurer pleinement mais où, à l'inverse, tous les critères de la malignité manquent pour assurer un diagnostic de carcinome *in situ*. On parle volontiers de zone « grise » ou de lésions « borderline ».

Dans la terminologie classiquement usitée, elles sont classées en hyperplasie canalaire atypique (HCA), hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et métaplasie cylindrique avec atypies (MCA).

L'hyperplasie canalaire atypique

Il s'agit d'une multiplication de cellules épithéliales cohésives entre elles, comblant plus ou moins les lumières des ductules terminaux des lobules et celle des petits galactophores prélobulaires (unité terminale ductulolobulaire ou UTDL). D'un point de vue purement morphologique en coloration standard (haematoxyline-éosine ou H&E), l'image est intermédiaire entre celle de l'hyperplasie canalaire simple (HCS) ou épithéliose dont elle imite l'apparence, mais pas entièrement, et celle du carcinome canalaire *in situ* (CCIS) de bas grade dont elle prend beaucoup d'aspects, mais pas tous.

Cette morphologie intermédiaire a longtemps représenté un double piège : 1) celui de générer des erreurs diagnostiques en faisant passer des HCS pour des CCIS de bas grade, et inversement, et 2) celui de conduire à une interprétation physiopathologique erronée, à savoir que l'HCS est le stade de départ vers le CCIS via l'HCA. Il n'en est rien.

Les pathologistes disposent actuellement de moyens immunohistochimiques pour trancher le plus souvent. À la différence de l'HCS qui exprime fortement la cytokératine (CK) 5-6, témoignant de sa richesse en cellules intermédiaires (ou progénitrices, disposant d'une potentialité de maturation en cellules luminales ou en cellules myoépithéliales qui sont les deux variétés de cellules présentes dans un ductule normal) et peu les récepteurs aux œstrogènes, l'HCA, tout comme le CCIS de bas grade, n'exprime pas la CK 5-6 mais exprime de façon intense et clonale les récepteurs aux œstrogènes, caractérisant

ainsi une prolifération de cellules luminales. Un tel profil moléculaire rapproche l'HCA du CCIS de bas grade et la sépare clairement de l'HCS. Il en est de même des anomalies chromosomiques avec dans l'HCA la perte des chromosomes 17p et 16q [1].

Il ressort de ces données que l'on peut considérer l'HCA comme la phase débutante du CCIS de bas grade. Pour certains, les lésions dont l'image est typique de CCIS de bas grade mais dont la taille n'excède pas 2 [2] ou 3 mm [3] méritent d'être intégrées dans le groupe des HCA.

Le terme d'HCA est remplacé dans certaines écoles par celui de DIN1b (pour *ductal in situ neoplasia* de type 1b), la classification DIN cherchant à se substituer à la classification traditionnelle dans un but principalement de désescalade sémantique comme cela sera discuté par après.

Quant à l'HCS, il s'agit d'une prolifération de cellules intermédiaires englobant de façon éparses quelques cellules épithéliales luminales. Bien que parfois très floride ou active, et de ce fait inquiétante d'un point de vue morphologique pour une personne peu rompue aux embûches de la pathologie mammaire, elle est parfaitement bénigne.

L'hyperplasie lobulaire atypique

Ce terme a longtemps servi à identifier de discrets complements des lumières des ductules terminaux et des petits galactophores prélobulaires par des cellules épithéliales rondes sans cohésion entre elles, les complements plus importants (avec l'aspect en sac de billes) conduisant au diagnostic de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) dans la terminologie classique. Il s'agit en fait déjà d'une prolifération carcinomateuse *in situ* de type lobulaire au sens biologique du terme, mais au tout premier stade de son développement. Dans ce sens, l'HLA représente le pendant de type lobulaire de l'HCA. Il est à noter que le terme d'hyperplasie lobulaire simple n'existe pas et qu'il n'a d'ailleurs pas lieu d'être.

Dans les études de biologie moléculaire, l'HLA ainsi que le CLIS révèlent, tout comme le carcinome lobulaire invasif, une délétion du gène de la E-cadhérine [4]. Les anomalies chromosomiques les plus souvent observées sont la perte du 16p, 16q, 17p et 22q et le gain du 6q [5]. Le terme d'HLA est de moins en moins utilisé. Il a progressivement été remplacé par celui de LIN1 (pour *lobular in situ neoplasia* de type 1) de la classification LIN dans un but de typage plus sélectif et de désescalade sémantique en faisant disparaître le terme de carcinome.

La métaplasie cylindrique avec atypies

La MCA a été décrite dans la littérature internationale sous des terminologies variées, celui de *columnar cell change with atypia* étant celui proposé par la classification de l'OMS 2003 [6]. Les atypies épithéliales apparaissent ici dans des cellules cylindriques bordant en une ou peu de couches des ductules terminaux dont les lumières dilatées sont parsemées de microcalcifications par rétention. L'étude immunohistochimique n'est pas contributive pour distinguer la métaplasie cylindrique simple (c'est-à-dire sans atypies) de la MCA et le distinguo repose encore sur la seule coloration H&E, avec les variations intra et inter-observateurs qui en découlent.

Pour Moinfar [7] la MCA est une « atypie plane » de bas grade nucléaire (DIN1a) avec un risque de cancérisation mal connu mais probablement faible. À l'inverse, quand l'« atypie plane » est de grade nucléaire intermédiaire ou élevé, elle correspond au *clinging carcinoma* décrit par Azzopardi en 1979 [8], c'est-à-dire à un CCIS de grade intermédiaire ou de haut grade (DIN2 ou DIN3).

Pour ce que concerne l'étude de biologie moléculaire, la MCA montre le plus souvent la perte de 11q, 16q et 3p en analogie avec les CCIS et les carcinomes invasifs de bas grade [7].

COMMUNIQUER ENTRE PATHOLOGISTES ET CLINICIENS - CLASSIFICATIONS DES LÉSIONS ÉPITHÉLIALES ATYPIQUES

Cette communication repose sur un langage commun et la capacité des acteurs à cerner au mieux le doute. Elle bénéficie des échanges formalisés comme les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en donnent l'occasion. Tout en s'appuyant sur des référentiels [9], de tels échanges permettent en situations de doute d'éviter les attitudes thérapeutiques par trop binaires (un terme diagnostique = une action thérapeutique), certes confortables et rassurantes d'un point de vue médico-légal mais sources de sous- et sur-traitements.

Parler un langage commun - Classifications des lésions épithéliales atypiques

Le tableau 1 résume la correspondance entre la terminologie traditionnelle et la classification OMS 2003 [6]. Il intègre, à titre de comparaisons, les hyperplasies canalaire simples et les carcinomes *in situ*.

Tableau 1 - Correspondances entre la terminologie traditionnelle et la classification DIN/LIN de l'OMS 2003 [6]

Terminologie traditionnelle	LIN/DIN (OMS 2003)
Hyperplasie canalaire simple (HCS)	-
Métaplasie cylindrique avec atypies (MCA)	DIN1a (ou DIN1 plane*)
Hyperplasie canalaire atypique (HCA)	DIN1b (ou DIN1 ≤ 2 mm*)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) de bas grade	DIN1c (ou DIN1 > 2 mm*)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) de grade intermédiaire	DIN2
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) de haut grade	DIN3
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	LIN1
Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS)	LIN2 LIN3
* adaptation AFIP 2009 [2]	

Alors que la terminologie traditionnelle parle d'HCA, de CCIS, d'HLA, de CLIS, de MCA, la classification OMS 2003 introduit la notion de néoplasie intraépithéliale, qu'elle soit lobulaire (LIN) ou canalaire (DIN), en analogie à d'autres organes comme le CIN (*cervical in-situ neoplasia*) du col utérin, la VIN (*vulvar in-situ neoplasia*) de la vulve ou la VAIN (*vaginal in-situ neoplasia*) du vagin. À nos yeux la proposition de classification de l'AFIP (Armed forces institute of pathology) 2009 [2] n'est qu'une variante de la classification OMS 2003.

L'intérêt principal de la classification OMS 2003 est d'ordre sémantique. Elle remplace le terme de carcinome par celui de néoplasie pour les lésions *in situ*, ce qui a comme avantage d'éviter l'utilisation d'un terme dont l'impact psychologique est lourd tant chez les patientes que les soignants avec le risque de sur-traitement que cela peut induire. Pour Veronesi [10], le terme carcinome devrait être réservé aux lésions invasives et nous partageons cette position.

L'entité LIN proposée par Tavassoli il y a maintenant près de 10 ans [11] inclut tout l'éventail des proliférations épithéliales lobulaires *in situ*, allant de l'HLA jusqu'au CLIS classique. Leur point commun est la perte d'expression de l'E-cadhérine, molécule d'adhésion dont la perte est responsable sur le plan morphologique du manque de cohésion intercellulaire.

La classification LIN ou DIN n'implique pas une progression en continuum d'un faible grade à un haut grade, mais plutôt une progression dans le niveau de risque de développer un carcinome invasif.

Cerner le doute

Lorsque le pathologiste n'est pas en mesure de positionner une lésion dans une des cases imposées d'une classification, il lui est toujours possible de délimiter de façon précise les frontières du doute, à savoir entre quelles entités lésionnelles bien identifiables il hésite (Tableau 2). Cette communication pragmatique de l'incertitude permet de mieux aborder l'amplitude du choix thérapeutique. Ne pas fournir au clinicien ce delta d'incertitude par crainte de passer pour un incompetent conduit à le laisser seul face à une incertitude encore plus grande, celle liée à la lésion à laquelle se rajoutera celle de sa propre interprétation, avec les écarts thérapeutiques que cela peut engendrer.

APPROCHER LE DIAGNOSTIC ET SON IMPACT EN FONCTION DE L'ÉCHANTILLON

Selon que les lésions sont observées en préopératoire sur des fragments de micro ou macrobiopsies, ou en postopératoire sur pièce chirurgicale, l'attitude diagnostique et la prise en charge des patientes peuvent différer. Cela tient au doute sur la représentativité lésionnelle de l'échantillon examiné. Cette représentativité doit tenir compte de l'image radiologique et de la taille de l'échantillon.

À partir d'une lésion définie sur biopsie, quel est l'état du tissu environnant, à savoir quel est le risque de trouver une lésion identique ou plus péjorative de voisinage. Prenons quelques exemples.

Quand un diagnostic d'HCA (DIN 1b) est posé sur microbiopsie avec une carotte unique, la lésion déborde très probablement le volume prélevé et est présente dans le tissu mammaire péri-biopsique.

Tableau 2 - Degré de certitude analytique et sémantique du pathologiste, selon le type de lésion rencontré

Type de lésion	Degré de certitude analytique * « J'identifie l'image sans hésiter »	Degré de certitude sémantique « Une fois l'image identifiée, je la nomme sans hésiter »	Diagnostic(s) différentiel(s) en jeu ** « Quel est le diagnostic avec lequel j'hésite ? »	Impact thérapeutique (Quand le doute porte sur une biopsie percutanée)
HCS	Fort	Fort	Néant (avec l'IHC)	Néant
HCA / DIN1b / DIN1 ≤ 2 mm	Fort	Faible sur biopsie, car lié à la taille	DIN1c / DIN1 > 2 mm	Chirurgie le plus souvent (pour bilan lésionnel) ou suivi. Le choix dépend : 1) des écoles et 2) du volume lésionnel par rapport au volume de l'échantillon.
CCIS de bas grade / DIN1c / DIN1 > 2 mm	Fort	Fort	DIN1b / DIN1 ≤ 2mm d'une part, DIN2 d'autre part	Chirurgie carcinologique (notion de marges saines)
CCIS de grade intermédiaire / DIN2	Fort	Fort	DIN1c / DIN1 > 2 mm d'une part, DIN3 d'autre part	
CCIS de haut grade / DIN3	Fort	Fort	DIN2	
HLA / LIN1	Fort	Fort	LIN2	Suivi le plus souvent ou chirurgie (pour bilan lésionnel). Le choix dépend : 1) des écoles et 2) du volume lésionnel par rapport au volume de l'échantillon.
CLIS / LIN2	Fort	Fort	LIN1 d'une part, LIN3 d'autre part	Suivi ou chirurgie (pour bilan lésionnel). Le choix dépend : 1) des écoles et 2) du volume lésionnel par rapport au volume de l'échantillon.
CLIS / LIN3	Fort	Fort	LIN2	Chirurgie carcinologique (notion de marges)
MCS	Fort	Fort	Néant	Néant
MCA / DIN1a / DIN1 plane	Faible	Faible	MCS d'une part, DIN1 ou DIN2 d'autre part	Suivi le plus souvent ou chirurgie (pour bilan lésionnel). Le choix dépend : 1) des écoles et 2) du volume lésionnel par rapport au volume de l'échantillon.
<p>CCIS (carcinome canalaire <i>in situ</i>), CLIS (carcinome lobulaire <i>in situ</i>), DIN (néoplasie canalaire <i>in situ</i> pour <i>ductal intraepithelial neoplasia</i>), HCA (hyperplasie canalaire atypique), HCS (hyperplasie canalaire simple), HLA (hyperplasie lobulaire atypique), LIN (néoplasie lobulaire <i>in situ</i> pour <i>lobular intraepithelial neoplasia</i>), MCS (métaplasie cylindrique simple), MCA (métaplasie cylindrique avec atypies).</p> <p>* Une fois intégrées les données de la coloration H&E et de l'IHC (immunohistochimie) pour un pathologiste rompu à la pathologie mammaire.</p> <p>** Cette colonne utilise la terminologie LIN/DIN par esprit de simplification. Le diagnostic différentiel se pose dans certains cas inévitables où la lésion est à cheval entre deux catégories.</p>				

L'exérèse chirurgicale de la zone va la retrouver soit sous forme d'un foyer unique ou de plusieurs foyers séparés, soit sous forme d'un CCIS de bas grade avec éventuellement une invasion associée.

Le même diagnostic porté sur pièce opératoire conduit généralement (sauf multifocalité importante et patiente à risque) à un simple suivi clinico-radiologique en l'absence de lésions plus péjoratives associées.

Le pathologiste peut être inconsciemment enclin à sous-évaluer volontairement une lésion de diagnostic incertain pour ne pas induire de sur-traitement ou au contraire à la sur-évaluer pour ne pas être responsable d'un sous-traitement. De telles attitudes sont dans notre expérience atténuées par l'introduction de la classification LIN/DIN où le pathologiste est soustrait au choix coupeuret disproportionné entre cancer/pas cancer pour des lésions somme toute peu évolutives.

CONCLUSION

Les campagnes de dépistage ont permis de détecter un nombre accru de carcinomes à un stade précoce de leur développement. Elles apportent aussi leur lot accru de lésions épithéliales atypiques avec leur risque de sous- ou sur-diagnostic. Ces risques étant un des reproches formulés contre ces campagnes, il importe de les maîtriser à l'échelon de l'anatomie pathologique. Il est aussi fondamental de maîtriser la communication entre pathologistes et cliniciens afin de ne pas induire de sur- ou sous-traitements sur la base de diagnostics intrinsèquement corrects mais mal interprétés. Le présent document a eu pour objectif de participer à renforcer ces échanges et leur clarté.

Bibliographie

- [1] Lakhani SR, Collins N, Stratton MR, Sloane JP. Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss of heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol* 1995;48:611-5.
- [2] Tavassoli FA, Eusebi V. Ductal intraepithelial neoplasia. In: Tumours of the mammary gland. eds. The American registry of Pathology & AFIP Washington DC 2009:67-100.
- [3] De Mascarel I, MacGrogan G. Management of breast epithelial atypia. *Ann Pathol* 2007;27:182-94.
- [4] Lakhani SR, Collins N, Sloane JP, Stratton MR. Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast. *Clin Mol Pathol* 1995;48:M74-M8.
- [5] Buerger H, Schmidt H, Beckmann A, Zanker KS, Boecker W, Brandt B. Genetic characterisation of invasive breast cancer: a comparison of CGH and PCR based multiplex microsatellite analysis. *J Clin Pathol* 2001; 54:836-40.
- [6] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs. Lyon France: IARC WHO eds, 2003.
- [7] Moinfar F. Flat ductal intraepithelial neoplasia of the breast: a review of diagnostic criteria, differential diagnoses, molecular-genetic findings, and clinical relevance--it is time to appreciate the Azzopardi concept! *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:879-92.
- [8] Azzopardi JG. Problems in breast pathology. London, England WB Saunders eds, 1979:193-203.
- [9] Breast cancers recommendations for clinical practice from Saint Paul de Vence. *Oncologie* 2007;9:593-644.
- [10] Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2006;15:3-8.
- [11] Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440:134-8.