

Les néoplasies lobulaires : lesquelles opérer ?

C. BEZU ¹ *, S. ZILBERMAN ², E. CHÉREAU-EWALD ³, R. ROUZIER ⁴,
E. DARAI ², S. UZAN ²
(Paris, Marseille)

Résumé

Les néoplasies lobulaires intraépithéliales du sein regroupent les lésions de carcinomes lobulaires in situ et les hyperplasies lobulaires atypiques. Ce sont des entités rares dont l'histoire naturelle et les facteurs de risque d'évolution sont encore mal connus. Ce texte a pour objectif d'établir un bilan des connaissances des néoplasies lobulaires intraépithéliales et de préciser celles qui nécessitent une prise en charge thérapeutique chirurgicale à partir des recommandations des différentes sociétés savantes.

Mots clés : néoplasie lobulaire intraépithéliale, cancer lobulaire in situ, hyperplasie lobulaire atypique, cancer du sein

1 - Hôpital Pitié-Salpêtrière - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - 85 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

2 - Hôpital Tenon - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

3 - Institut Paoli Calmettes - Service de chirurgie oncologique - 232 boulevard Sainte-Marguerite - 13008 Marseille

4 - Institut Curie - 26 rue d'Ulm - 75005 Paris

* Correspondance : cocobezu@yahoo.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Corinne Bezu, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Les connaissances sur les néoplasies lobulaires intraépithéliales (NLI) ont évolué depuis une quarantaine d'années, depuis la publication de Haagensen et Rosen en 1978 qui avaient regroupé les lésions de carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS) et les hyperplasies lobulaires atypiques (HLA) sous un seul terme : les néoplasies lobulaires intra-épithéliales [1]. L'augmentation récente de l'incidence des NLI peut être expliquée par l'augmentation des découvertes fortuites de la mammographie de dépistage. Cependant ce type de lésions reste une entité rare et représente 0,34 à 2,9 % de toutes les biopsies mammaires selon une étude de Cangiarella en 2008 [2]. La rareté de cette entité explique l'hétérogénéité de la littérature constituée essentiellement de séries rétrospectives avec des faibles effectifs ne permettant de conclure sur une attitude thérapeutique consensuelle. Le but de ce travail est d'établir un état des lieux des connaissances, d'en soulever les problématiques, de préciser les recommandations récentes de la prise en charge thérapeutique, notamment chirurgicale et enfin de soulever les questions encore en suspens.

I. DÉFINITION, HISTORIQUE

Les NLI ont été décrites pour la toute première fois en 1919 par Ewing [3] mais c'est des années plus tard que Foote et Stewart ont créé le terme de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) pour caractériser cette forme rare de lésion s'apparentant au carcinome lobulaire invasif mais encore entourée par la membrane basale [4]. Le CLIS est une entité

pathologique de cellules uniformes, rondes, non cohésives intéressant au moins la moitié d'une unité lobulaire du sein. L'unité ductolobulaire colonisée est distendue et la lumière des canaux obstruée. La distinction avec les HLA est souvent délicate, mais dans ces dernières, l'unité ductolobulaire n'est pas distendue par la prolifération cellulaire et la lumière non obstruée. La différence entre les deux lésions repose également sur un critère quantitatif, ce qui complique un peu plus encore l'interprétation des anatomopathologistes d'autant que les deux entités coexistent très souvent. En raison de leur similarité, Haagensen et Rosen [1] avaient regroupé les deux lésions sous le terme de néoplasie lobulaire intraépithéliale, puis en 2003 Tavassoli a proposé en association avec l'OMS une nouvelle classification (Tableau) qui est celle en vigueur actuellement, utilisant le terme de « *lobular intra-epithelial neoplasia* » ou « *LIN* » de catégories 1, 2 et 3 [5]. Au sein des *LIN* 3, trois sous-catégories sont importantes à distinguer :

- le sous-type 1 correspond aux *LIN* classiques,
- le sous-type 2 correspond aux *LIN* avec présence de cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléiomorphe,
- le sous-type 3 correspond aux *LIN* avec nécrose centrale.

Tableau - Classification OMS des lésions lobulaires [5]

GRADE	DESCRIPTION
LIN 1	Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur d'un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.
LIN 2	Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.
LIN 3	Type 1. Prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluent. Le stroma interacineux est rarement visible (<i>macroacinar LIN</i>) CUS Type 2. Cellules proliférantes de type "bague à chaton" ou pléiomorphe. Dans ce cas-là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente (<i>signet ring cell LIN, pléiomorphe LIN</i>). Type 3. Distension acineuse avec nécrose centrale (<i>nécrotic LIN</i>).

En immunohistochimie, concernant les « *LIN* classiques », une perte de l'expression de la molécule d'adhésion E-cadhérine est fréquemment observée, ils expriment les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone et sont négatifs pour HER2 et p53 [6, 7]. Les *LIN* 3, de sous-types 2 et 3, doivent absolument être distingués des « *LIN* classiques » par l'histologiste car cette catégorie, de par ses caractéristiques (aspect

pléiomorphe, ou de cellules en bague à chaton ou encore de nécrose), s'apparente aux carcinomes intracanalaires et leur prise en charge thérapeutique sera différente des « *LIN* classiques ». Outre la perte d'expression de l'E-cadhérine, on peut observer une surexpression de l'HER2 dans un quart des cas, l'index de prolifération Ki67 peut être plus élevé et la protéine p53 peut être mutée.

En génétique, quelle que soit la catégorie de NLI, la région 16q22 qui contient le gène *CDH1* codant pour la protéine d'adhésion E-cadhérine est très souvent perdue, ce qui est un argument pour certains d'un risque évolutif vers un carcinome lobulaire invasif [8].

II. PROBLÉMATIQUES

II.1. Augmentation du risque de survenue d'un cancer invasif

L'une des premières problématiques des NLI est celle d'une augmentation du risque de survenue d'un cancer invasif. Cependant, la mesure de ce facteur de risque est difficile à évaluer compte tenu de la rareté de ce type de lésions, les études manquant de puissance. Les différentes études sont par ailleurs très hétérogènes et les populations étudiées comportent souvent des lésions associées aux NLI biaisant les interprétations concernant les données des lésions de NLI seules.

Selon Lakhani, un antécédent de NLI représente une augmentation du risque de survenue d'un cancer invasif de 1 à 2 % par an [9]. Un travail d'Arpino *et al.* a également prouvé ce risque évolutif en 2005 rapportant un risque relatif de cancer invasif de 6 à 10 selon les différentes études rapportées [7].

Concernant le risque cumulé sur la vie de développer un cancer invasif pour une patiente ayant un antécédent de NLI, il serait en moyenne de 8 % avec une variabilité entre 5 et 32 % selon une revue de la littérature publiée par l'équipe d'Ansquer [10].

II.2. Signification biologique des NLI ? : précurseur non obligatoire ?

Il existe cependant dans la littérature des arguments supportant la notion que les NLI pourraient ne pas être des précurseurs obligatoires vers un carcinome invasif.

Tout d'abord, on constate un temps de latence entre l'antécédent de NLI et la survenue éventuelle d'un cancer invasif relativement long : selon Chuba *et al.*, le risque cumulé de cancer invasif est évalué à 4 % à 5 ans, à 7 % à 10 ans, 11 % à 15 ans, 14 % à 20 ans et 18 % à 25 ans [11]. Deuxièmement, on constate chez une patiente ayant un antécédent de NLI une fréquence de survenue d'un carcinome invasif équivalente aussi bien dans le sein ipsilatéral que controlatéral, ce qui n'apparaît pas logique si l'on supporte la notion que les NLI seraient des précurseurs obligatoires à l'apparition d'un cancer invasif.

Enfin, le type histologique invasif survenant après une NLI est soit canalaire soit lobulaire, avec toutefois une représentation plus fréquente du type lobulaire par rapport à la population générale [12, 5].

Afin de clarifier la signification biologique des NLI, plusieurs analyses biologiques du tissu de la biopsie mammaire et/ou de la pièce opératoire mammaire pourraient fournir des biomarqueurs capables de prédire le risque de cancer invasif. La recherche moléculaire et génomique permettra très certainement de progresser dans la compréhension de la pathogénicité des NLI. Les études génomiques disponibles suggèrent que les lésions d'HLA comportent beaucoup plus d'altérations génomiques que les CLIS [13]. Les deux entités ont en revanche en commun une augmentation du nombre de copies de gènes dans les régions *AKT1* et *CSF1R*, gènes qui modifient la polarisation de la cellule pouvant influencer les effets de prolifération et de différenciation sur la cellule [14, 15]. À l'inverse de ces gains de gènes observés, en 2009, Green a mis en évidence que la région 16q22 qui contient le gène *CDH1* codant pour la protéine d'adhésion E-cadhérine est très souvent perdue dans les NLI, ce qui est un argument pour certains d'un risque évolutif vers un carcinome lobulaire invasif [16]. Cependant, la perte de l'expression de l'E-cadhérine n'apparaît pas comme suffisante pour le processus de tumorigenèse. La perte d'autres gènes suppresseurs de tumeurs semble impliquée comme le suggère encore une fois Green dans une étude intéressant le facteur *CTCF* et le dipeptide *DPEP1* dont les expressions sont diminuées dans les CLIS [8].

Au total, il persiste encore aujourd'hui des incertitudes à la fois sur la signification biologique des NLI et sur leur impact clinique. Dans ce contexte, quelle est la place de l'exérèse chirurgicale dans la prise en charge de ces lésions aujourd'hui ?

III. RECOMMANDATIONS

La prise en charge est orientée par la classification de Tavassoli et de l'OMS de 2003 [5].

Les experts de Saint-Paul-de-Vence se sont concertés sur ce sujet en 2007 [17].

Tout d'abord les experts soulignent que, quel que soit le grade des NLI, ces lésions sont l'apanage des confrontations anatomo-radio-chirurgicales. Chaque décision thérapeutique doit être prise en concertation pluridisciplinaire avec la connaissance complète du dossier clinique et radiologique. À noter deux précisions concernant le volet radiologique :

- en dehors d'essai, il n'y a pas d'indication à une IRM mammaire en raison des nombreux faux positifs ;
- les patientes aux antécédents de NLI considérées donc comme à risque histologique de cancer du sein doivent être sorties du dépistage organisé.

Parmi les points qui ont donné lieu à un accord entre les experts, la prise en charge chirurgicale des NLI n'a pas été détaillée selon les différents grades des NLI. Les experts se sont accordés sur le fait que « *diagnostiquées, le plus souvent sur macrobiopsie, elles doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale* » dans le but de mieux quantifier le niveau réel de risque et limiter les sous-estimations diagnostiques de la biopsie.

Les premières recommandations sur la prise en charge chirurgicale des NLI en France ont été établies par un consensus d'experts en octobre 2009 par l'INCa en association avec la SFSPM (Société française de sénologie et de pathologie mammaire) [18].

LIN 1 et 2

- Une surveillance est recommandée : elle est identique à celle des carcinomes intracanaux traités par un traitement conservateur : examen clinique, mammographie et échographie bilatérales annuelles.
- En cas de facteurs de risques (antécédents familiaux ou personnels, lésions histologiques à risques) ou de discordance radio-pathologique : discuter une exérèse chirurgicale afin de diminuer le risque de sous-estimation des lésions par la biopsie.
- Si exérèse chirurgicale envisagée : pas de reprise si berges atteintes.
- Il n'y a aucune indication à une mastectomie, à un traitement par radiothérapie ou à une hormonothérapie.

LIN 3 type 1

- Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce définitive.
- Pas de reprise si berges atteintes.
- Il n’y a pas d’indication à un traitement par radiothérapie ou à une hormonothérapie.
- Surveillance : examen clinique, mammographie et échographie bilatérales annuelles.

LIN 3 type 2 ou 3 :

- Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce définitive.
- Nécessité d’avoir des berges saines pour le contingent pléiomorphe/cellules en bague à chaton/nécrose.
- Traitement adjuvant par radiothérapie à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Surveillance : examen clinique, mammographie et échographie bilatérales annuelles.

Enfin, précisons que s’il existe d’autres lésions pathologiques associées aux lésions de NLI, la prise en charge thérapeutique doit être guidée par l’autre contingent histologique pathologique.

IV. QUESTIONS EN SUSPENS ET PERSPECTIVES

IV.1. Problème des marges d’exérèse

Les marges d’exérèse restent encore un sujet à débat même s’il apparaît que le caractère pléiomorphe, en s’apparentant au carcinome intracanalair nécessite un passage *in sano*. Encore une fois, les études sont limitées par les petites séries ; la première série qui s’est intéressée aux marges d’exérèse de ces lésions est celle de Downs-Kelly en 2010 portant sur 26 patientes [19]. L’auteur a étudié la récurrence des patientes ayant eu une exérèse chirurgicale pour un CLIS pléiomorphe selon 3 catégories : celles dont les marges étaient ≤ 1 mm ; celles dont les marges étaient comprises entre 1,1 mm et 2 mm ; celles dont les marges étaient $> 2,1$ mm. L’auteur retrouve une seule récurrence avec un suivi médian de 33 mois, cependant, en dehors du faible nombre de patientes incluses, soulignons que la radiothérapie adjuvante n’a pas été systématique pour les 26 patientes de cette série mais discutée au cas par cas.

IV.2. Génomique

L'examen histologique par Hématéine-Eosine puis par immunohistochimie (E-cadhérine) a été le premier pas vers une caractérisation des NLI mais l'identification notamment des *LIN 3* de type pléiomorphes, plus agressifs, nécessite une meilleure compréhension de la signification biologique des NLI et les efforts se concentrent actuellement sur la recherche translationnelle. Les prochaines études seront moléculaires et génomiques, en mettant en évidence éventuellement des marqueurs circulants, afin de mieux évaluer les risques de cancer invasif et encore mieux préciser les indications chirurgicales.

IV.3. Plan cancer 2009-2013 - Femmes à risques aggravés : observatoire national ? Projet soumis à réflexion

Dans le cadre du plan cancer 2009-2013, un des objectifs pour le cancer du sein est « *la prise en charge des femmes à risques aggravés* ». Tout au long de cet exposé, une des principales limites dans la prise en charge des NLI est la difficulté d'une part à identifier la population concernée, et d'autre part à mesurer objectivement ce facteur de risque. Il semblerait intéressant de mettre en place un observatoire national telle une banque de données à la fois clinique, radiologique et biologique.

CONCLUSION

La place de la chirurgie dans la prise en charge des NLI reste encore un sujet à controverse car les données de la littérature font défaut. Les questions cruciales concernant leur signification biologique et leur impact clinique doivent être résolues afin d'établir une attitude consensuelle, et l'avenir est actuellement entre les mains de la génomique. Afin de permettre à la recherche translationnelle d'être la plus optimale, le projet soumis à réflexion d'une base de données clinico-radio-biologique mérite d'être étudié avec grand intérêt.

Bibliographie

- [1] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia of the breast. *Cancer* 1978;42:737-769.
- [2] Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Simsir A. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ* diagnosed on core needle biopsy? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:979-983.
- [3] Ewing J. Neoplastic diseases: a textbook on tumors. Philadelphia, PA. WB Saunders 1919.
- [4] Foote FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma *in situ*: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1941;17:491-499.
- [5] Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakhani SR. Lobular neoplasia. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003:60-62.
- [6] Bratthauer GL, Moinfar F, Stamatakou MD, Mezzetti TP, Shekitka KM, Man YG. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 2002; 33:620-627.
- [7] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6:R149-56.
- [8] Green AR, Krivinskas S, Young P. Loss of expression of chromosome 16q genes DPEP1 and CTCF in lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;113:59-66.
- [9] Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis L, Eusebi V. The management of lobular carcinoma *in situ*. *Eur J Cancer* 2006;42:2205-2211.
- [10] Ansquer Y, Santulli P, Colas C, Jamali M, Tournigand C, Duperray L, Duperray B, Jannet D, Carbonne B. Néoplasies lobulaires intraépithéliales : hyperplasie lobulaire atypique et cancer lobulaire *in situ*. *J de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2011;39:91-101.
- [11] Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2005;23:5534-5541.
- [12] Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski I, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma *in situ*. *Cancer* 2004;100:238-244.
- [13] Mastracci TL, Boulos FI, Andrulis IL, Lam WL. Genomics and premalignant breast lesions: clues to the development and progression of lobular breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:215.
- [14] Debnath J, Walker SJ, Brugge JS. Akt activation disrupts mammary acinar architecture and enhances proliferation in an mTOR-dependent manner. *J Cell Biol* 2003;163:315-326.
- [15] Wrobel CN, Debnath J, Lin E, Beausoleil S, Roussel MF, Brugges JS. Autocrine CSF-1R activation promotes Src-dependent disruption of mammary epithelial architecture. *J Cell Biol* 2004;165:263-273.
- [16] Green AR, Krivinskas S, Young P, Rakha EA, Paish EC, Powe DG. Loss of expression of chromosome 16q genes DPEP1 and CTCF in lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:59-66.
- [17] Recommandations pratiques cliniques Saint-Paul-de-Vence 2007. www.has-sante.fr/.
- [18] Recommandations professionnelles INCa et SFSPM 2009. www.e-cancer.fr.
- [19] Downs-Kelly E, Bell D, Perkins G, Sneige N, Middleton L. Clinical implications of margin involvement by pleomorphic lobular carcinoma *in situ*. *Arch Pathol Lab Med* 2011 Jun;135(6):737-43.

