LE TRAITEMENT DES NEOPLASIES INTRA-LOBULAIRES : TROP OU PAS ASSEZ ?

Bruno CUTULI, Institut du Cancer Courlancy REIMS

Hubert CROUET, Centre François Baclesse

33e Journées de la SFSPM

MARSEILLE 10/11/2011

EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE : LE CARCINOME LOBULAIRE IN SITU (CLIS)

- Le terme de CLIS fut utilisé en 1941 par Foote et Stewart pour décrire un groupe de lésions ressemblant aux CLI mais encore situées à l'intérieur de la membrane basale.
- Le terme d'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) fut appliquée à des lésions similaires mais moins étendues
- En 1978, Haagensen créa le terme de néoplasie lobulaire (NL) afin de réunir l'ensemble de ces lésions (CLIS et HLA)

EPIDEMIOLOGIE DES CLIS

- Ils représentent de 1 à 3% des cancers du sein, et de 10 à 15% des cancers in situ
- D'après les données de la base SEER américaine, l'incidence des CLIS a été multipliée par 2.6 entre 1980 et 2001 (7.2 pour les CCIS

  [Réf. LI C, CANCER 2006, 106 : 2104-12]
- Dans la MILLION WOMEN STUDY, les patientes sous THS ont un risque de survenue de CLIS multiplié par 2.82

  [Réf. REEVES, LANCET ONCOLOGY, 2006, 7 : 910-8]

DIFFICULTES D'EVALUATION DES NL

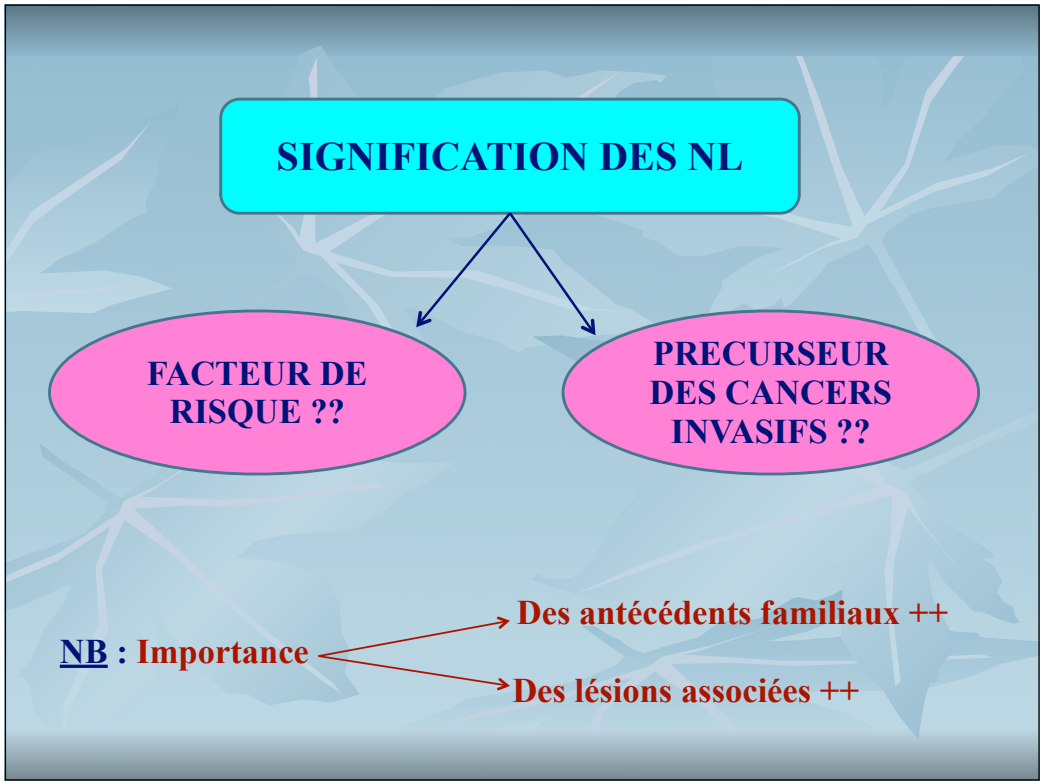
- ➔ Lésions rares
- ➔ Variabilité des classifications histopathologiques
- ➔ Différences des types de prélèvements :
  macrobiopsie / biopsie chirurgicale
- ➔ Différentes modalités d'évolution des « récidives » → in situ / invasives
  (avec ou sans les cancers controlatéraux)
- ➔ Durée de suivi insuffisants

CORRELATIONS RADIO-HISTOPATHOLOGIQUES

➔ Pas de traduction clinique
(parfois association à un FA ou un kyste)

➔ Présence fréquente de microcalcifications ++
(1-2) (surtout forme pléomorphe)

1 : HUSSAIN M. EJSO 2011, 37 : 279-289
2 : PURDIE C. J Clin Path. 2010, 63 : 987-993


SIGNIFICATION DES NL
FACTEUR DE RISQUE ??
PRECURSEUR DES CANCERS INVASIFS ??
NB : Importance
Des antécédents familiaux ++
Des lésions associées ++

QUELLE CONDUITE A TENIR APRES BIOPSIE REVELANT UNE NL ??

Surveillance ??

Exérèse chirurgicale complémentaire ??

LOBULAR NEOPLASIA ON CARE NEEDLE BIOPSY DOES NOT REQUIRE EXCISION…

NAGI C. CANCER 2008, 112 : 2152-8

- Analyse de 98 biopsies pour microcalcifications (91) ou opacité (7) avec diagnostic de CLIS et/ou HLA (16, 18 ou 11 gauges)
  - CLIS 49
  - HLA 35
  - CLIS + HLA 14
- 53 / 98 ont été surveillées (11 PDV)
- 42 / 98 ont été opérées

3 CLI microinvasif
CCIS
HLA

AUTRES ETUDES EN FAVEUR D'UNE REPRISE CHIRURGICALE APRES BIOPSIE MONTRANT UN CLIS OU UN HLA

% de Ca. Invasif ou CCIS après biopsie

	CLIS	HLA	TOTAL
BREM	17/67 (25%)	21/97 (22%)	38/164 (23%)
FOSTER	4/15 (27%)	2/20 (10%)	6/35 (17%)
CANGIARE	2/20 (10%)	1/18 (6%)	3/38 (8%)
EL SHEIK	4/13 (31%)	5/20 (25%)	9/33 (27%)

SYNTHESE DES ETUDES

(MODIFIE D'APRES HOUSSAIN EJSO 2011, 37:279-289)

- 1229 BIOPSIES AVEC « NEOPLASIE LOBULAIRE»
- 789 OPEREES (65%) : **SURSTADIFICATION** :

		CA INV. (%)	CCIS	TOTAL (%)
ALH	**(280)**	**5**	**14**	**19**
LCIS	(241)	20	12	32
LN	(246)	17	12	29
PLCIS	(22)	32	9	41

RISQUE EVOLUTIF DES NL APRES EXERESE SEULE

REFERENCE	N	FU	INV. CA (%)	IN SITU CA (%)
HOGBEN (2005)	226	60	6.7	3.5
OTTESEN (1993)	69	61	11.6	5.8
FISHER (2004)	180	144	5	9.4
HAAGENSEN (1986)	266	176	10.5	NS
PAGE (2003)	161(1)	240	11	NS

(1) : ALH

ETUDE DE PAGE

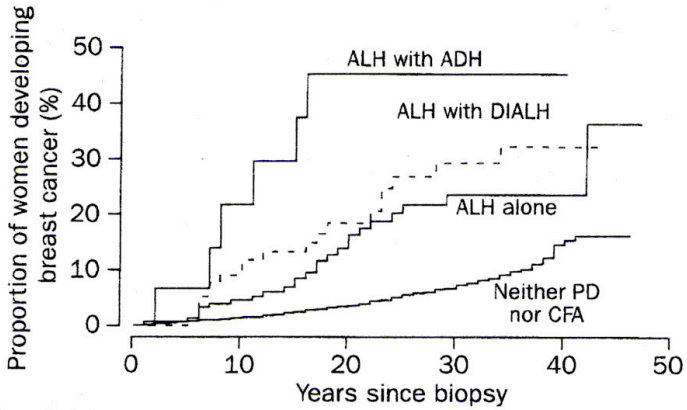
- Analyse d'une cohorte de 252 femmes traitées pour une HLA (+/- HCA) ou DIALH par biopsie chirurgicale

➔ Risque évolutif d'≈ 40% à 15 ans en cas d'HLA + HCA

(surtout pour les femmes de < 55 ans)

RESULTS (1)

BIOPSY DIAGNOSIS	IPSILAT. INV. BC (%)	CONTRAL. B.C. (%)
ALH alone (161)	11	3
ALH+DIALH (76)	18	5
ALH+ADH (15)	20	20
TOTAL (252)	13	5



Number at risk

ALH with ADH	21	12	4	4	0	0
ALH with DIALH	85	67	40	27	4	0
ALH alone	179	144	71	39	9	0
No PD or CFA	7415	6865	4416	1679	119	0

Cumulative breast cancer morbidity in women with atypical lobular hyperplasia and without proliferative disease or complex fibroadenoma

PAGE D, Lancet 2003 361 : 125-29

LOBULAR CARCINOMA IN SITU (LCIS) INDOLENT DISEASE OR PRECURSOR OF INVASIVE BREAST CANCER ? ANALYSIS OF 330 CASES

CUTULI B., HERNANDEZ J., KIROVA Y., LEVY C.,
LEMANSKI C., CHARRA-BRUNAUD C.,
GIARD S., PENAULT-LLORCA F., QUETIN P.
COHEN-SOLAL-LE NIR C., FONDRINIER E.,
DE LAFONTAN B., MEUNIER A., FAY R.,

29 th SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 12.12.2006

METHODS and MATERIAL :

A multicentric retrospective study was performed in 12 French Cancer Centers to collect all pure LCIS treated from 1985 to 2000 (excluding patients with previous DCIS, invasive breast carcinoma or other cancers).

330 cases were evaluable (325 patients)

Median follow-up : 9.4 years

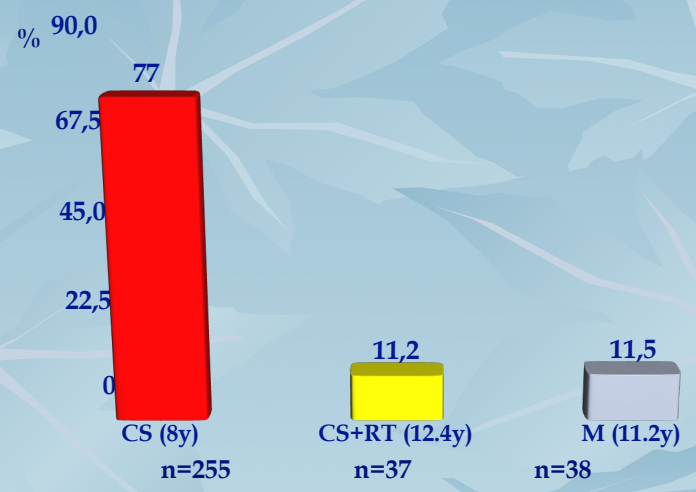
DEMOGRAPHIC DATA

- Family history of BC : 95 (29%)
- Previous benign breast disease : 77 (24%)
- Post-menopausal women : 115 (35%)
  (23% with previous HRT)

DISCOVERY MODALITIES

- Mammography : 207 (63%)
- Clinical symptoms : 107 (32%)
- Incidental finding : 16 (5%)

TREATMENT MODALITIES



N.B : 1) 24 patients received TAMOXIFEN (11 in CS group and 13 in CS+RT group)

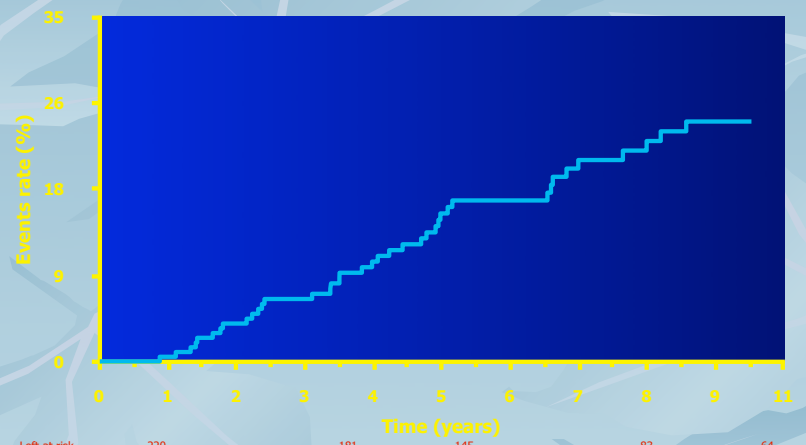
2) 24 out of 38 patients underwent reconstruction

RESULTS I

IPSILATERAL LOCAL RECURRENCES (LR)

		CS (255)	CS + RT (37)	M (38)
MEDIAN FU (y.)		8	12.4	11.2
ILR (TOTAL)		49 (19.2%)	2 (5.4%)	-
IN SITU (36%)	LCIS	10	-	-
	DCIS	7	-	-
INVASIVE (64%)	ILC	14	1	-
	IDC	16	1	-
NOT SPECIFIED		2	-	-

LCIS
LR AFTER CS (I)



Left at risk	220	181	145	83	64
Events (%)	0.0	6.3	12.5	20.4	24.3

N.B : (1) 10-year LR Risk : 24% (2) Median LR delay : 4.4 years

RESULTS III
CONTRALATERAL BREAST CANCER

		CS (255)	CS + RT (37)	M (38)
MEDIAN FU (y.)		8	12.4	11.2
IN SITU (30%)	LCIS	3	-	-
	DCIS	3	-	1
INVASIVE (70%)	ILC	4	1	2
	IDC	10	1	1
TOTAL		20 (7.8%)	2 (5%)	4 (10%)

- Dans notre étude, aucun facteur prédictif de rechute n'a pu être identifié, mais une relecture centralisée des lames n'a pas été possible
- D'après la littérature, certaines formes de NL sont plus agressives :

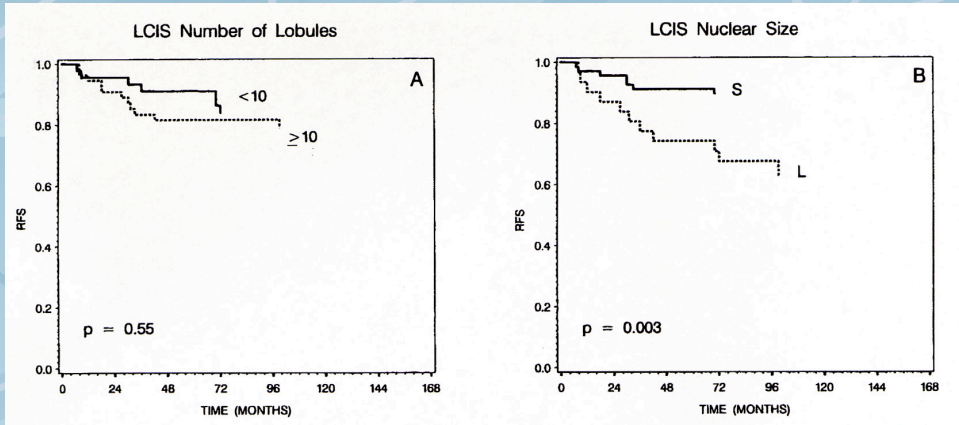
  - Les LIN 3

    (surtout forme pléomorphe et avec nécrose)

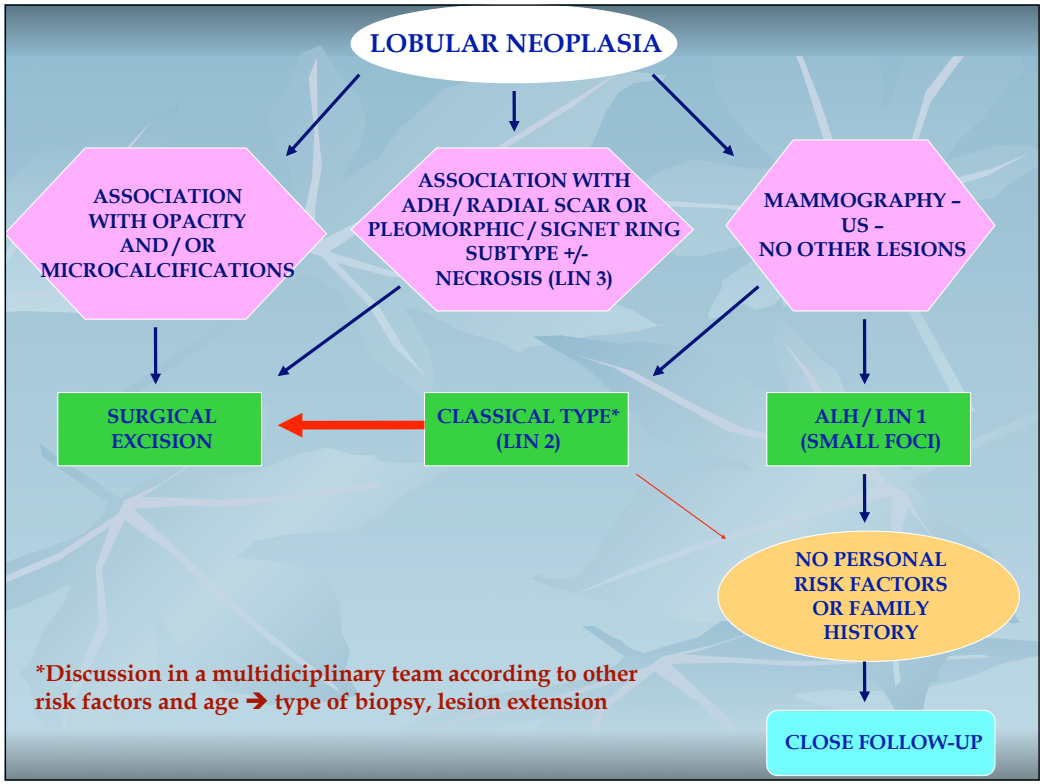
  - Les LIN avec atteinte de plus de 10 lobules

Réf : ANDERSON B. JNCCN 2006, 4 : 511-522
OTTESEN G. AJSP 1993, 17 : 14-21

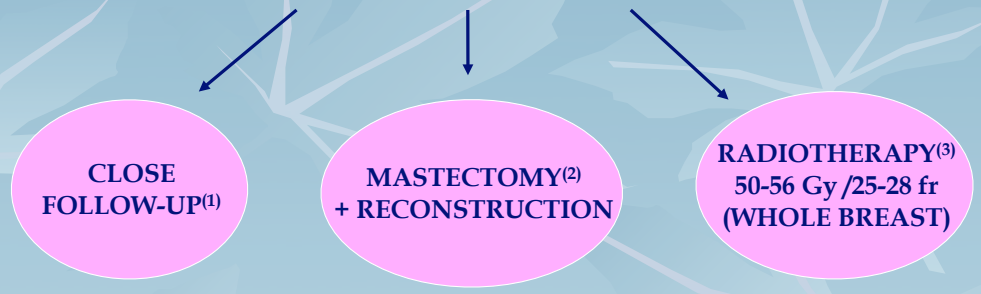
DANISH STUDY : ANALYSIS OF 100 LCIS



OTTESEN G. Br Cancer Res Treat 2000, 62 : 197-210


LOBULAR NEOPLASIA
ASSOCIATION WITH OPACITY AND / OR MICROCALCIFICATIONS
ASSOCIATION WITH ADH / RADIAL SCAR OR PLEOMORPHIC / SIGNET RING SUBTYPE +/- NECROSIS (LIN 3)
MAMMOGRAPHY – US – NO OTHER LESIONS
SURGICAL EXCISION
CLASSICAL TYPE* (LIN 2)
ALH / LIN 1 (SMALL FOCI)
NO PERSONAL RISK FACTORS OR FAMILY HISTORY
*Discussion in a multidiciplinary team according to other risk factors and age ➔ type of biopsy, lesion extension
CLOSE FOLLOW-UP

LCIS : THERAPEUTIC OPTIONS AFTER (LARGE) SURGICAL EXCISION



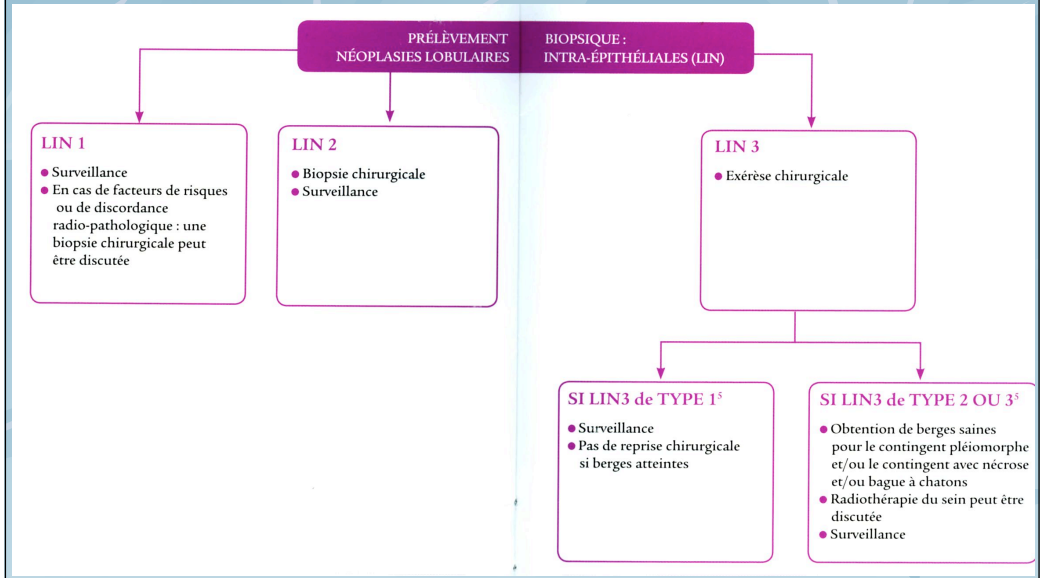
(1) LIN 1 / LIN 2, LIMITED LESION, NO OTHER RISK FACTORS

(2) VERY EXTENSIVE AND HIGH GRADE LESION +/- STRONG FAMILY HISTORY

(3) LIN 2 / LIN 3 LESIONS

N.B : In all cases, Tamoxifen could be discussed

Recommandations INCA - SFSPM 2009



NSABP PREVENTION TRIAL P1

- 13 388 women at « increased risk » for BC, including 6.3% with LCIS and 9% with AH, recruited from 1992 to 1997

FISHER B JNCI 1998, 90 : 1371-88
FISHER B JNCI 2005, 97 : 1652-62

SECOND ANALYSIS (2005)

Incidence of IBC

LCIS : 826

- TAM 16/415
- PLACEBO 29/411

RR 0.54 (0.27-12.02)

AH : 1193

- TAM 9/579
- PLACEBO 38/614

RR 0.25 (0.10 – 0.52)

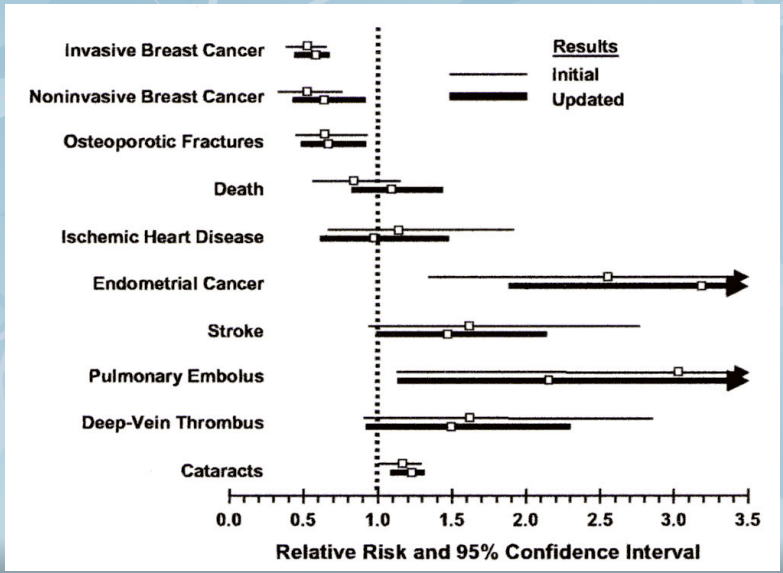
NSABP P1 OVERALL RESULTS

- IBC reduction by ≅ 50-75%

- increase of :
  - endometrial cancers (RR 3.28[1] ; $p < 0.001$)
  - thrombo-embolic accidents (RR : 2.15 for PE)

(1) RR : < 50 y : 1.42
RR : ≥ 50 y : 5.33

COMPARISON OF RELATIVE RISKS OF BENEFITS AND UNDESIRABLE EFFECTS OF TAMOXIFEN FROM THE INITIAL AND UPDATED RESULTS OF NSABP P1



EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42 (2006) 2205–2211

available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejconline.com

The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)?

Sunil R Lakhani[a,], Werner Audretsch[b], Anne-Marie Cleton-Jensen[c], Bruno Cutuli[d], Ian Ellis[e], Vincenzo Eusebi[f], Marco Greco[g], Richard S Houslton[h], Christiane K Kuhl[i], John Kurtz[j], Jose Palacios[k], Hans Peterse[l], France Rochard[m], E. Rutgers[n], on behalf of EUSOMA*

EUSOMA LCIS MEETING LONDON 01/02/2004

Should patients with lobular carcinoma *in situ* be irradiated? – not yet, but...

Abram Recht*

Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Deputy Chief, Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Radiation Oncology, East Campus, Finard Building B25, 330 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA

EJC 2005, 41 : 344-345

Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma *in situ*?☆

Bruno Cutuli [a,*], Brigitte de Lafontan [b], Philippe Quetin [c], Eliane Mery [b]

[a] *Department of Radiation Oncology, Polyclinique de Courlancy, 38 rue de Courlancy, 51100 Reims, France*
[b] *Institut Claudius Regaud, Toulouse, France*
[c] *Centre Paul Strauss, Strasbourg, France*

EJC 2005, 41 : 380-385

RESULTATS PRELIMINAIRES DE LA NOUVELLE ETUDE FRANCAISE

- Analyse de 76 CLIS traités de 2000 à 2010
- B. CUTULI, H. AUVRAY, A. TALLET, C. BRUNEAU
- 4 centres : ROUEN (28)
  MARSEILLE (26)
  REIMS (12)
  NANCY (10)

Plusieurs autres en attente : ORLEANS, BREST, NICE, TOULOUSE, MONTPELLIER, CAEN, PARIS…

- Age médian : 52 ans

- Types de traitements :

		+ Tamoxifène
Chir. Conservatrice :	67 (88%)	16 (24%)
CC+RT :	5 (7%)	2 (40%)
Mastectomie :	4 (5%)	1 (25%)

- Suivi Médian : 5 ans

RECIDIVES LOCALES

- Aucun après mastectomie ou CC + RT
- 12/66 (18%) après CC
- Délai médian : 2,2 ans
- Types histologiques (1 NP)
  - CLIS : 2
  - CCIS : 2
  - INVASIF : 7 (64%)
- Traitement RL :
  - CC + RT : 9
  - Mastectomie : 2

CANCERS DU SEIN CONTROLATERAL

CC (66)	CC+RT (5)	M (4)
9 (14%)	2 (40%)	2 (50%)

Au total : 13 /75 (17%) { 8 in situ / 13 infiltrants

NB : Aucune récidive ganglionnaire

1 évolution métastatique (groupe CC)

Et pour en savoir plus…

2ème COLLOQUE FRANCOPHONE SUR LES CANCERS DU SEIN IN SITU

REIMS - PALAIS DES CONGRÈS

VENDREDI 29 JUIN 2012

Coordination Scientifique :

Bruno CUTULI
Institut du Cancer Courlancy

38, rue de Courlancy
51100 REIMS
Tél. 03.26.84.02.84
Fax : 03.26.84.70.20
bcutuli@iccreims.fr

Organisation / Inscription :

REIMS EVENEMENTS ORGANISATION

12 Bld du Gal Leclerc
51722 REIMS cedex
Tél. 03.26.77.44.60
Fax : 03.26.77.44.81

Contact :
Mme Cynthia COLLARD
www.reims-evenements.fr

Inscription Internet
à partir du 02/01/2012
www.reims-evenements.fr
Tarifs : Médecins = 150 €
Internes, Chefs de Clinique,
Personnel Paramédical = 80 €

CLIS :
ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

- Ces lésions sont développées au niveau de l'unité ducto-lobulaire. Il s'agit de proliférations cellulaires monomorphes de cellules rondes ou cubiques, avec des noyaux ronds ou ovalaires. Les cellules sont peu adhérentes, avec des degrés plus ou moins importants de distension des lobules.
- Les mitoses sont rares, de même que les zones de nécrose
- La distinction entre HLA et CLIS dépend du degré d'atteinte des lobules, et reste assez subjective (discordances intra-observateurs++)

CLIS :
NOUVELLE CLASSIFICATION

- A la suite des travaux de Tavassoli, l'OMS a proposé une nouvelle classification qui regroupe toutes ces lésions en 3 catégories de L.I.N (Lobular Intra Neoplasia), où on distingue spécifiquement les LIN3, correspondant à des lésions plus agressives, avec pleomorphisme nucléaire et présence fréquente de nécrose et calcifications.
- Du point de vue immunohistochimique, on constate l'absence de la E-cadherine