

Marqueurs Histologiques de risque de cancer du sein

La Baule

6 Novembre 2008

I de Mascarel et B Sigal-Zafrani

Classification actuelle des lésions précancéreuses et leurs risques d'évolution

Isabelle de Mascarel

Institut Bergonié

Bordeaux

Controverses actuelles

- **Terminologie**
- **Proportion parmi les lésions bénignes**
- **Critères diagnostiques**
- **Liens avec le cancer**
- **Prise en charge des patientes**

- **Quelles sont** les lésions histologiques à risque ?
- Sont-elles **rares** ?
- Sont-elles **faciles** à diagnostiquer ?
- Quels sont leurs **liens** avec le cancer ?
- Conséquences **pratiques**

- **Quelles sont les lésions histologiques à risque ?**
- **Sont-elles rares ?**
- **Sont-elles faciles à diagnostiquer ?**
- **Quels sont leurs liens avec le cancer ?**
- **Conséquences pratiques**

Lésions histologiques à risque ?

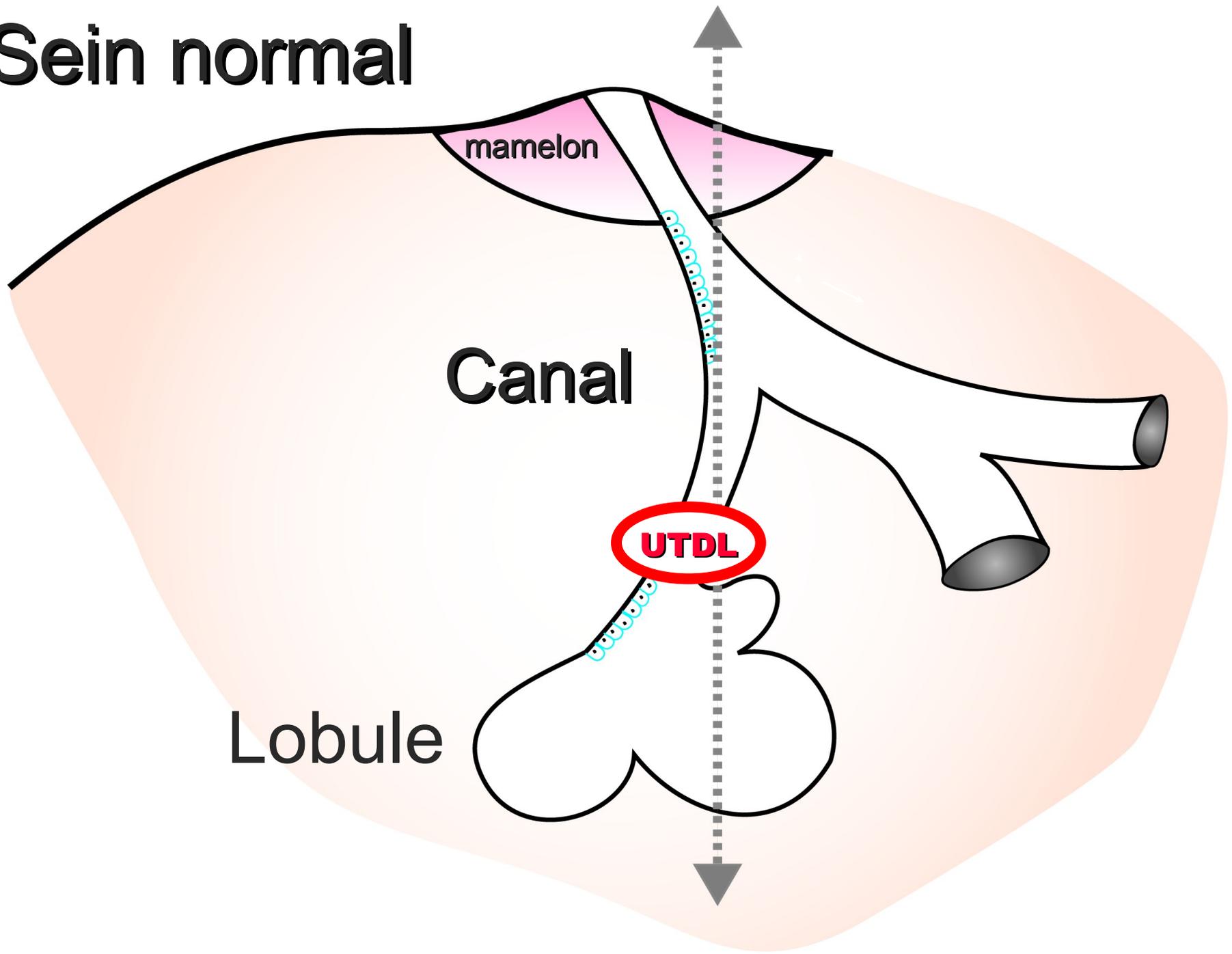
=

Définition des atypies épithéliales

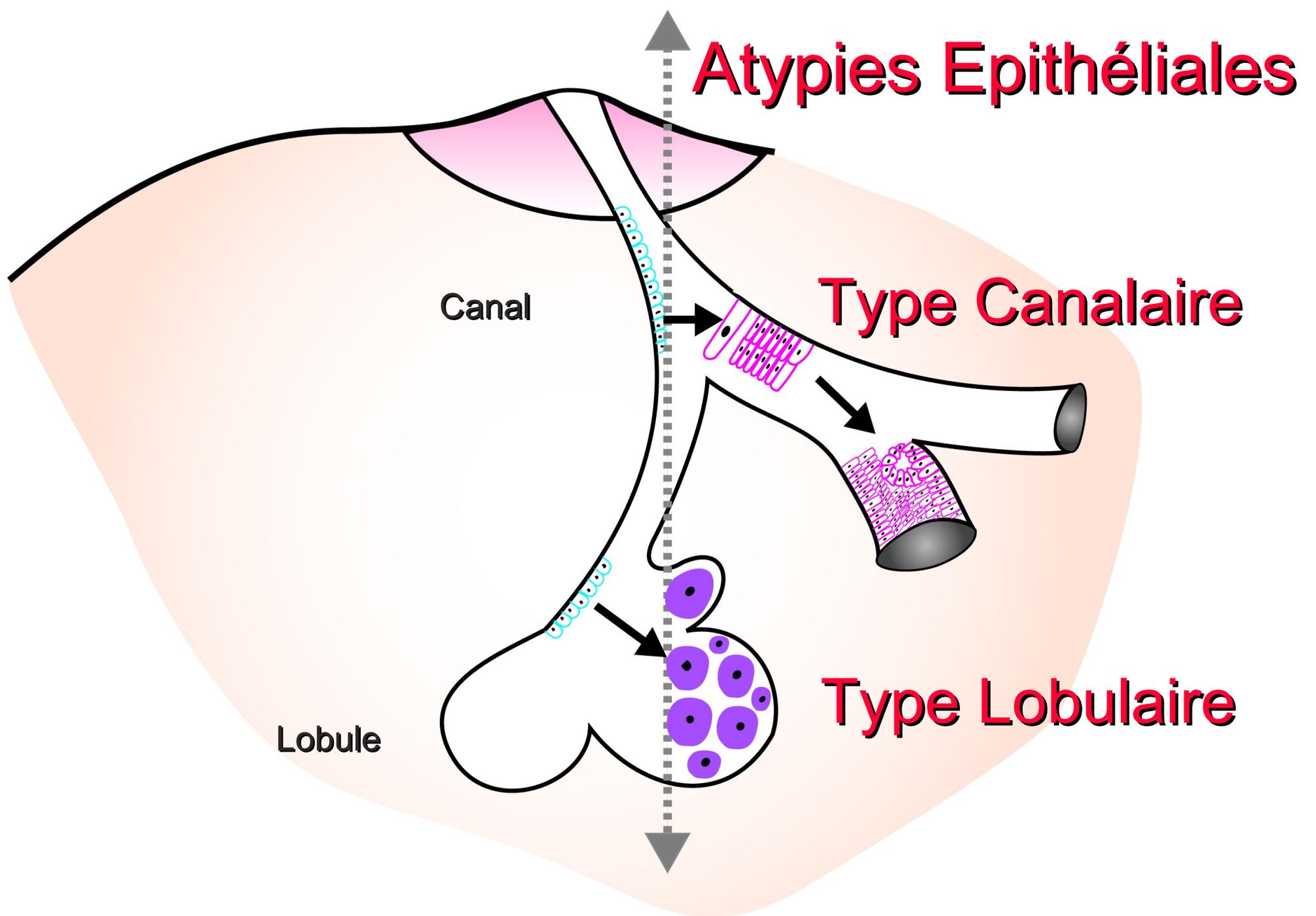
=

TerminologieS...

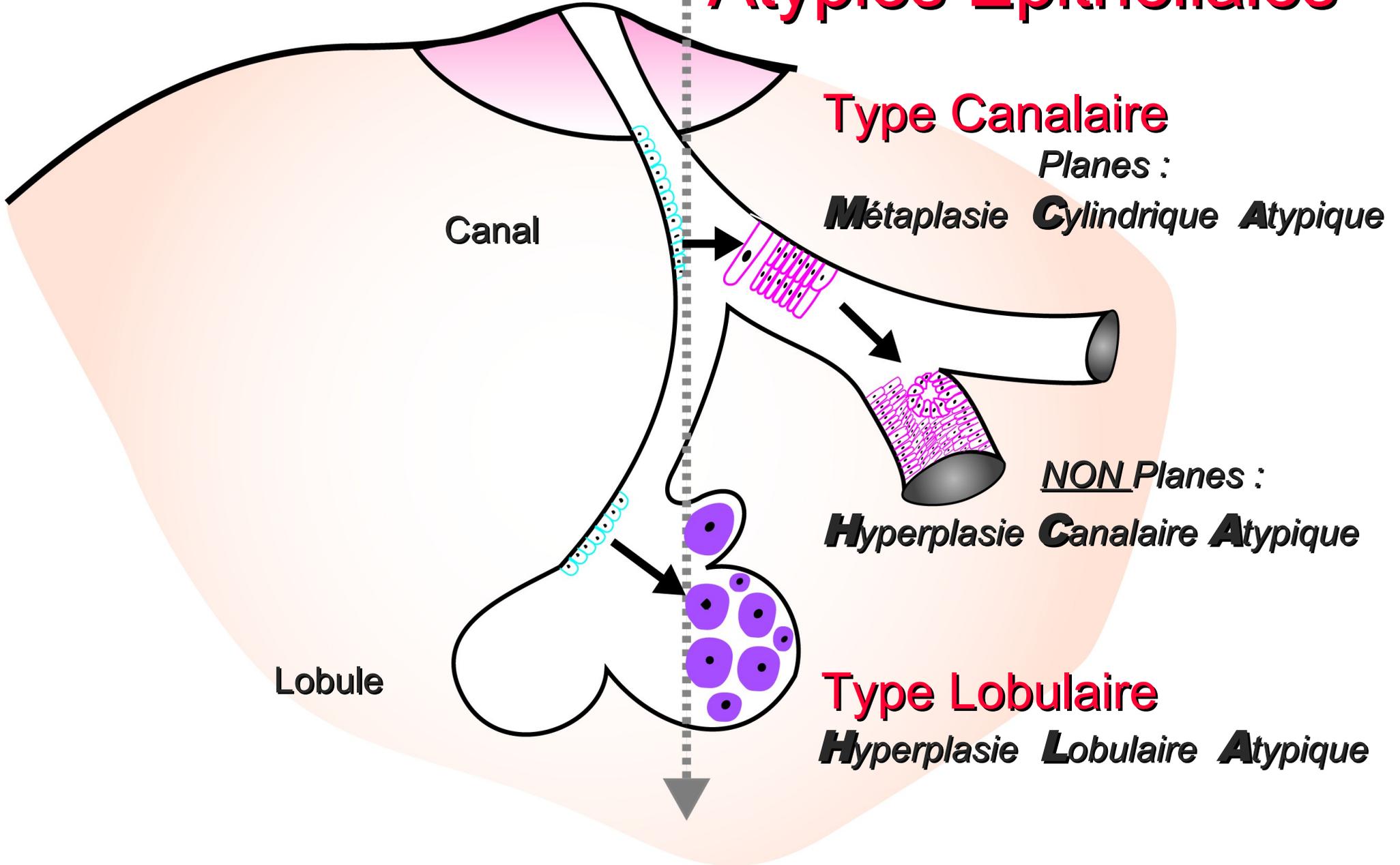
Sein normal



Atypies Epithéliales

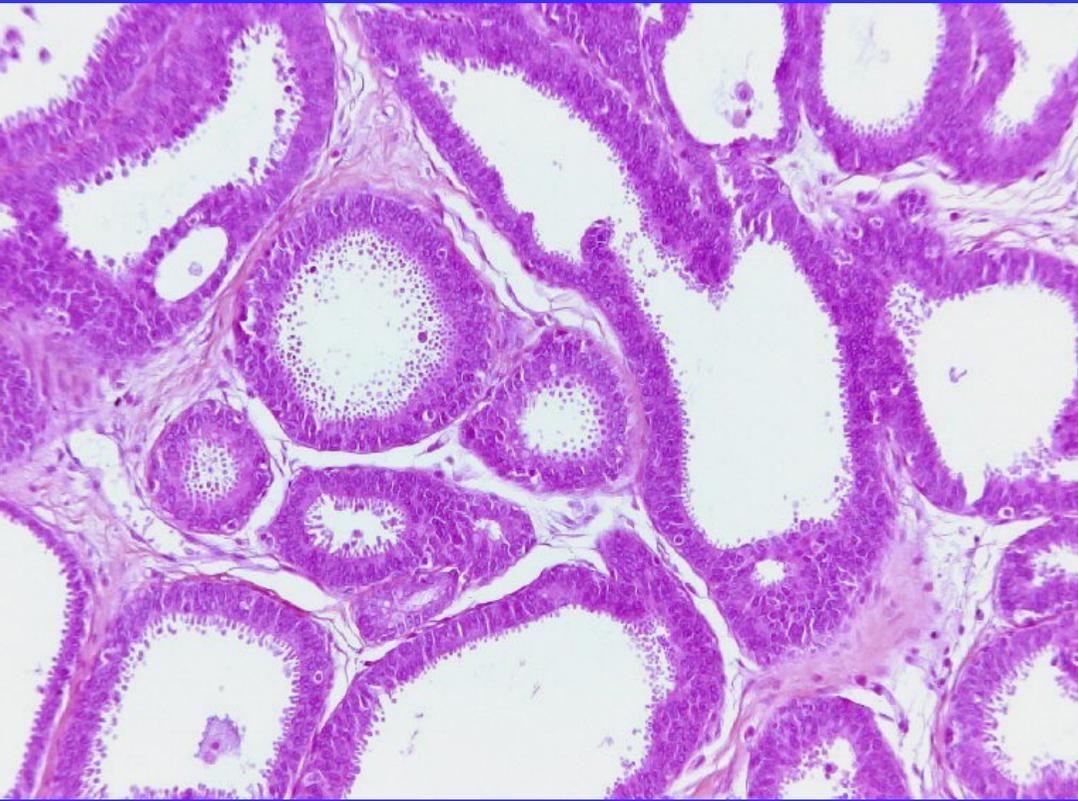


Atypies Epithéliales



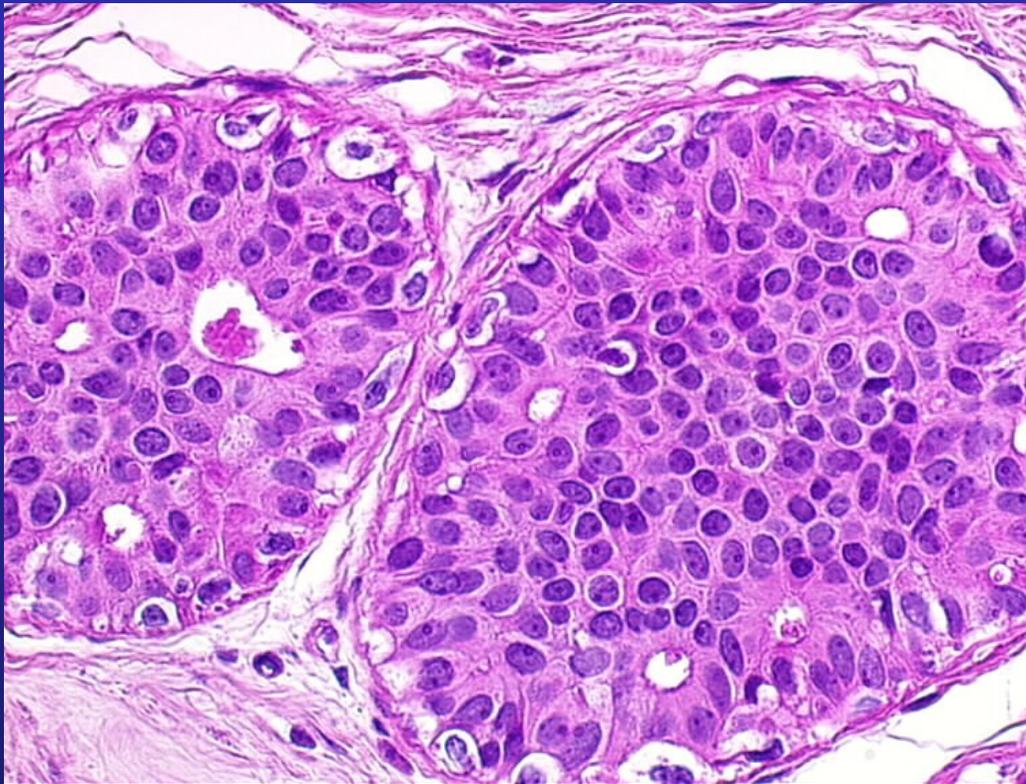
Métaplasie Cylindrique Atypique

(Atypies Epithéliales Canales Planes)

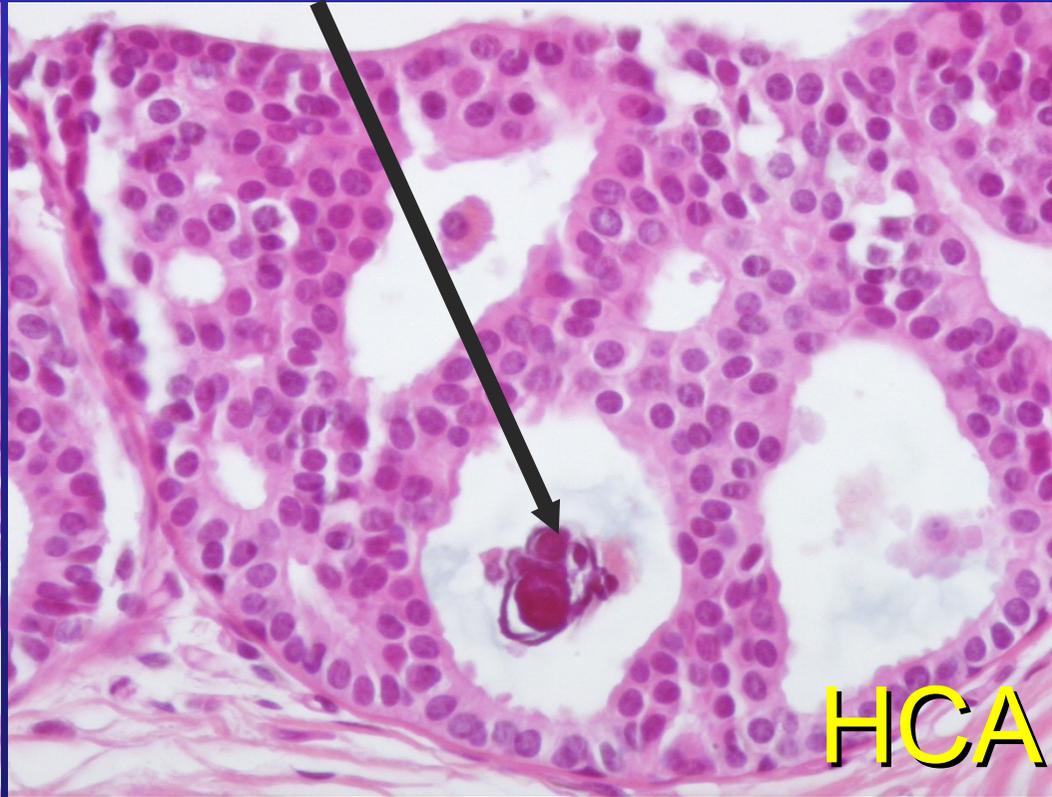
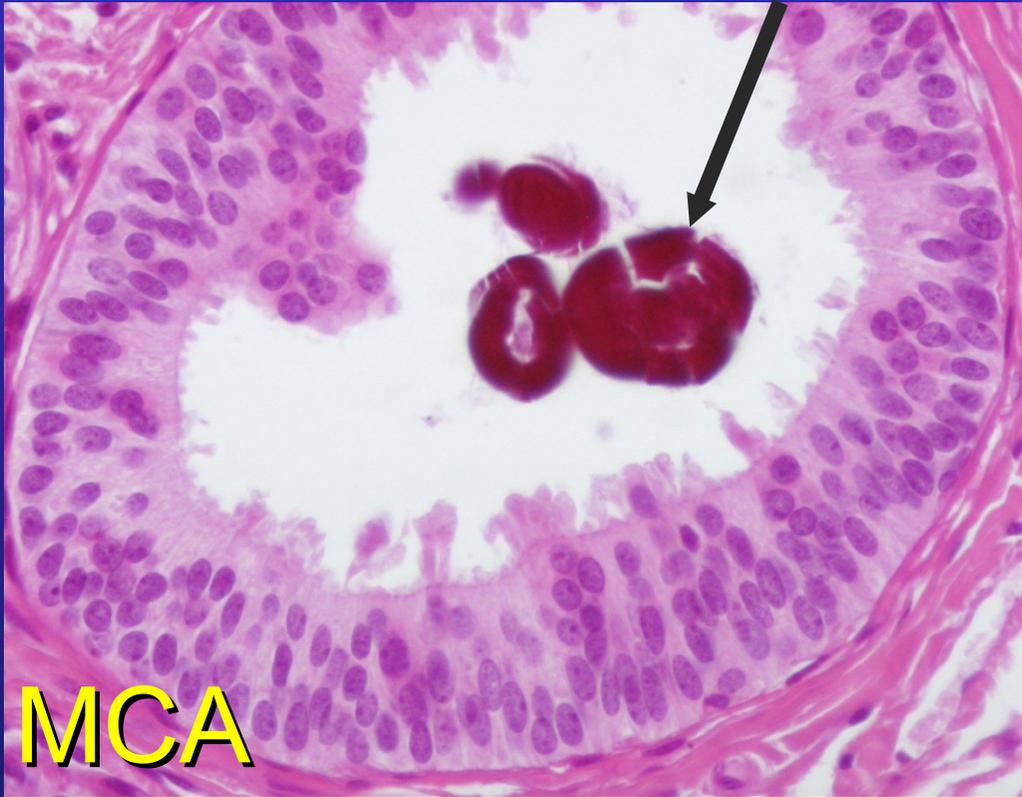


Hyperplasie Canalaire Atypique

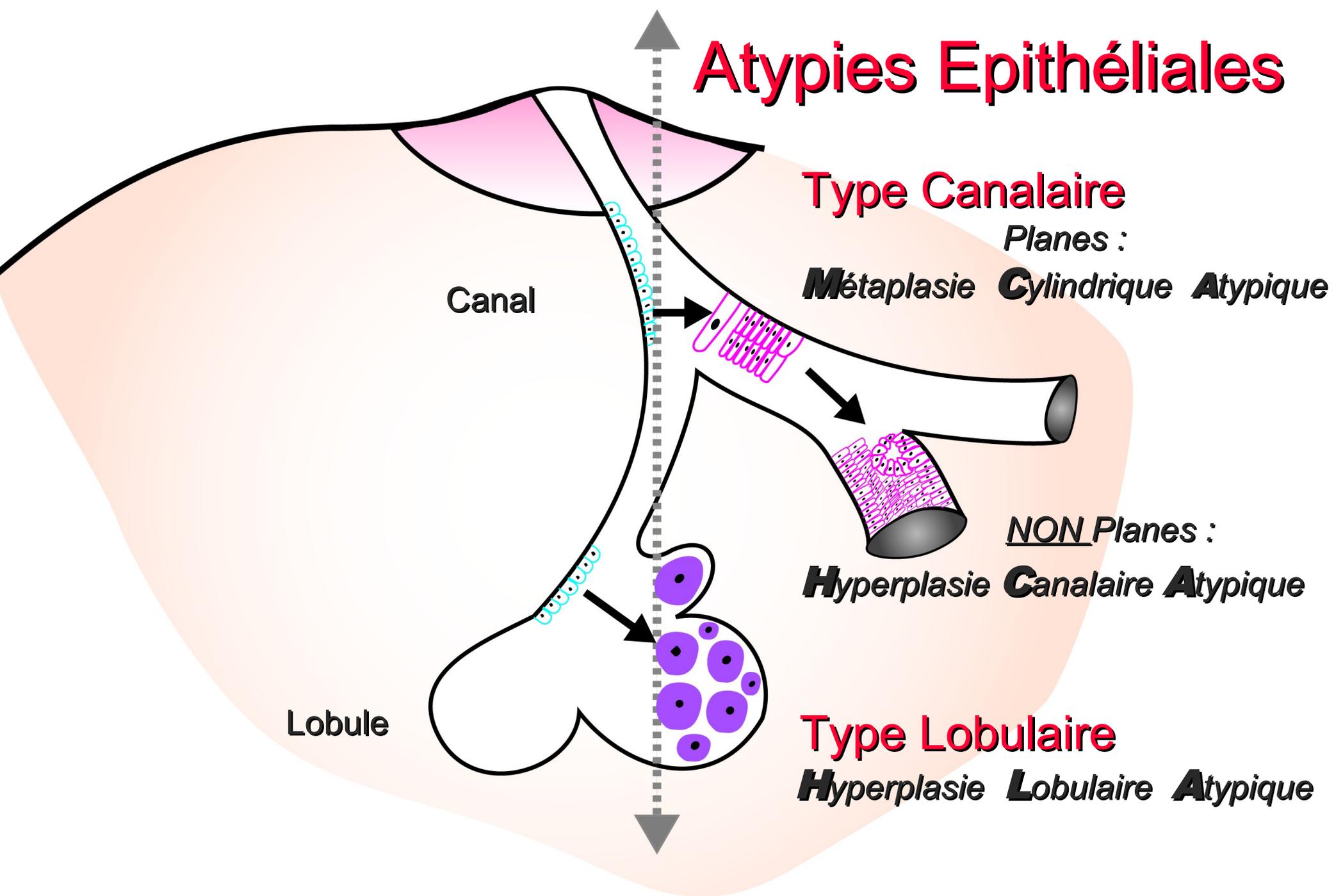
(Atypies Epithéliales Canalaires Non Planes)



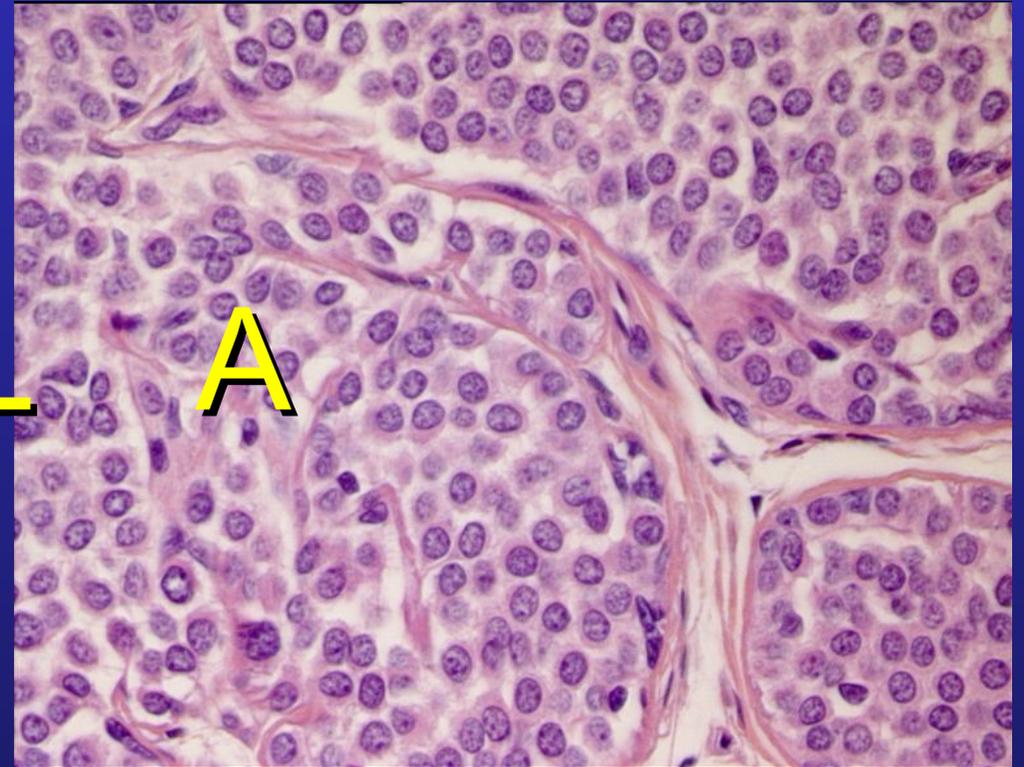
Calcifications



Atypies Epithéliales

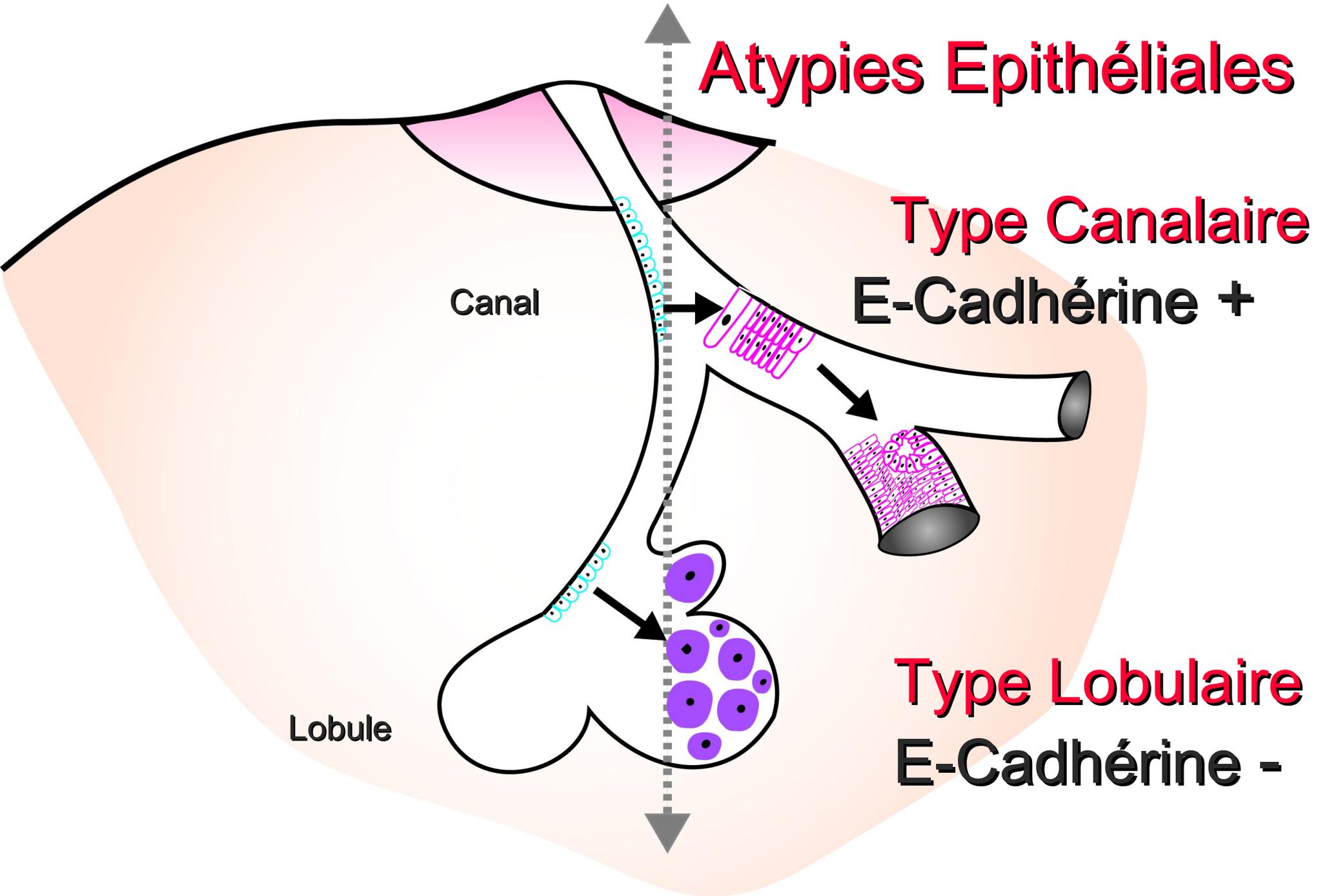


Hyperplasie Lobulaire Atypique



H L A

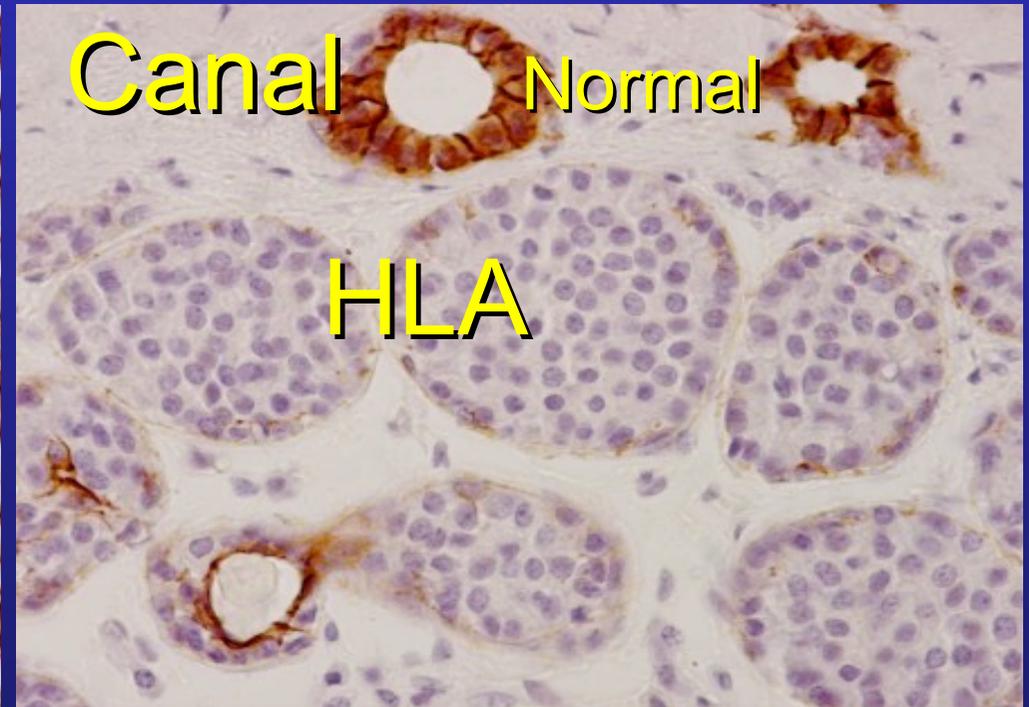
Atypies Epithéliales



ATYPIES

Type Canalair

Type Lobulaire



E-cadhérine +

E-cadhérine -

Proliférations épithéliales intra-canalaies

Néoplasies **I**ntra-épithéliales **D**uctales

Planes :

DIN

1A

NON Planes : **DIN 1B**

CCIS G1 DIN 1C

CCIS G2 DIN 2

CCIS G3 DIN 3

Néoplasies **I**ntra-épithéliales **L**obulaires

LIN 1

LIN 2

CLIS/LIN 3

Atypies **C**analaies

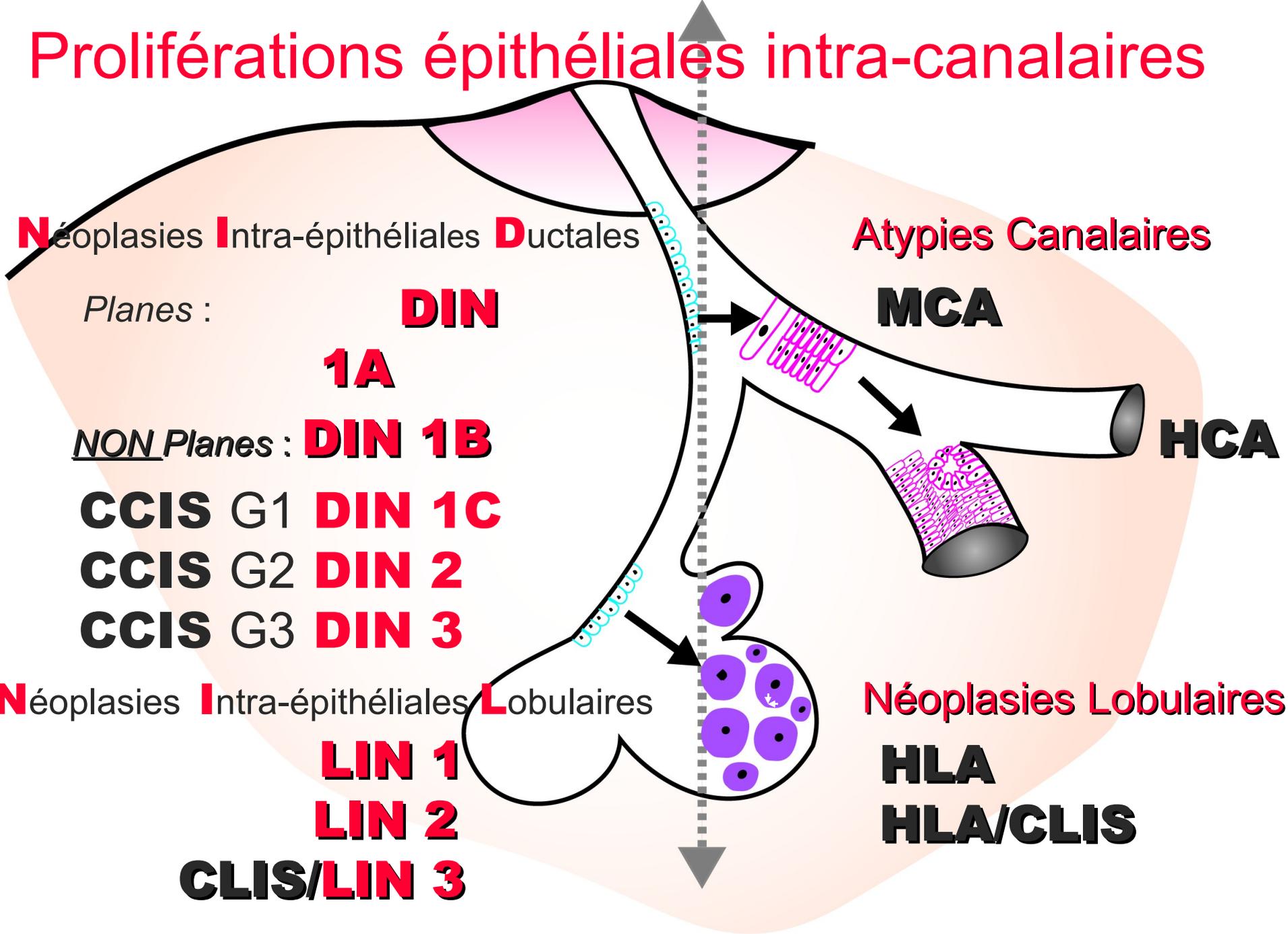
MCA

HCA

Néoplasies **L**obulaires

HLA

HLA/CLIS



Quelle terminologie ?

Néoplasies Canalaires

MCA/DIN 1A

HCA/DIN 1B

CCIS G1/DIN 1C

CCIS G2/DIN 2

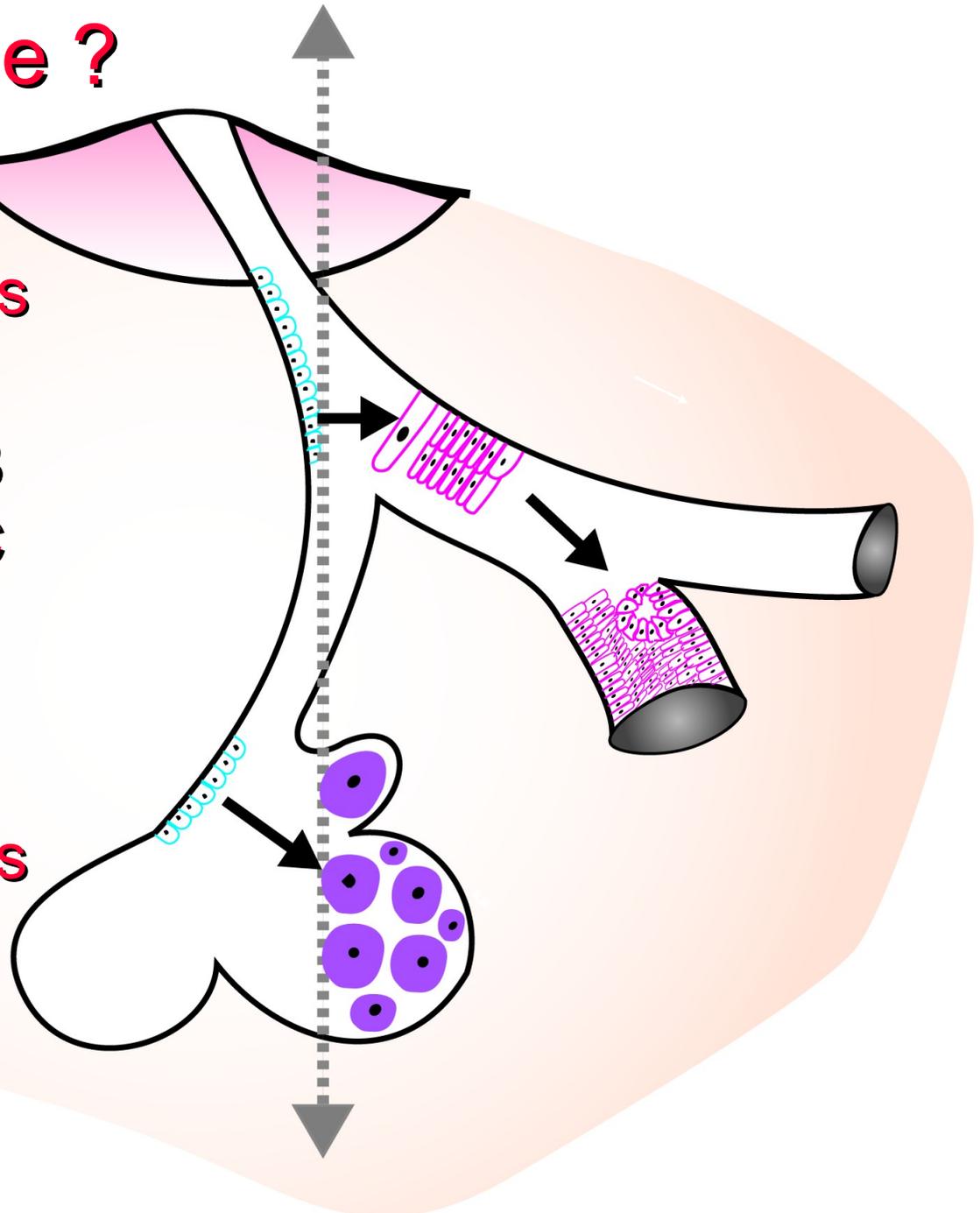
CCIS G3/DIN 3

Néoplasies Lobulaires

HLA/LIN 1

HLA/CLIS/LIN 2

CLIS/LIN 3



Quelle différence entre **HCA** et **CCIS** bas G ?

Néoplasies Canalaires

MCA/DIN 1A

HCA=CCIS bas G

CCIS G2/DIN 2

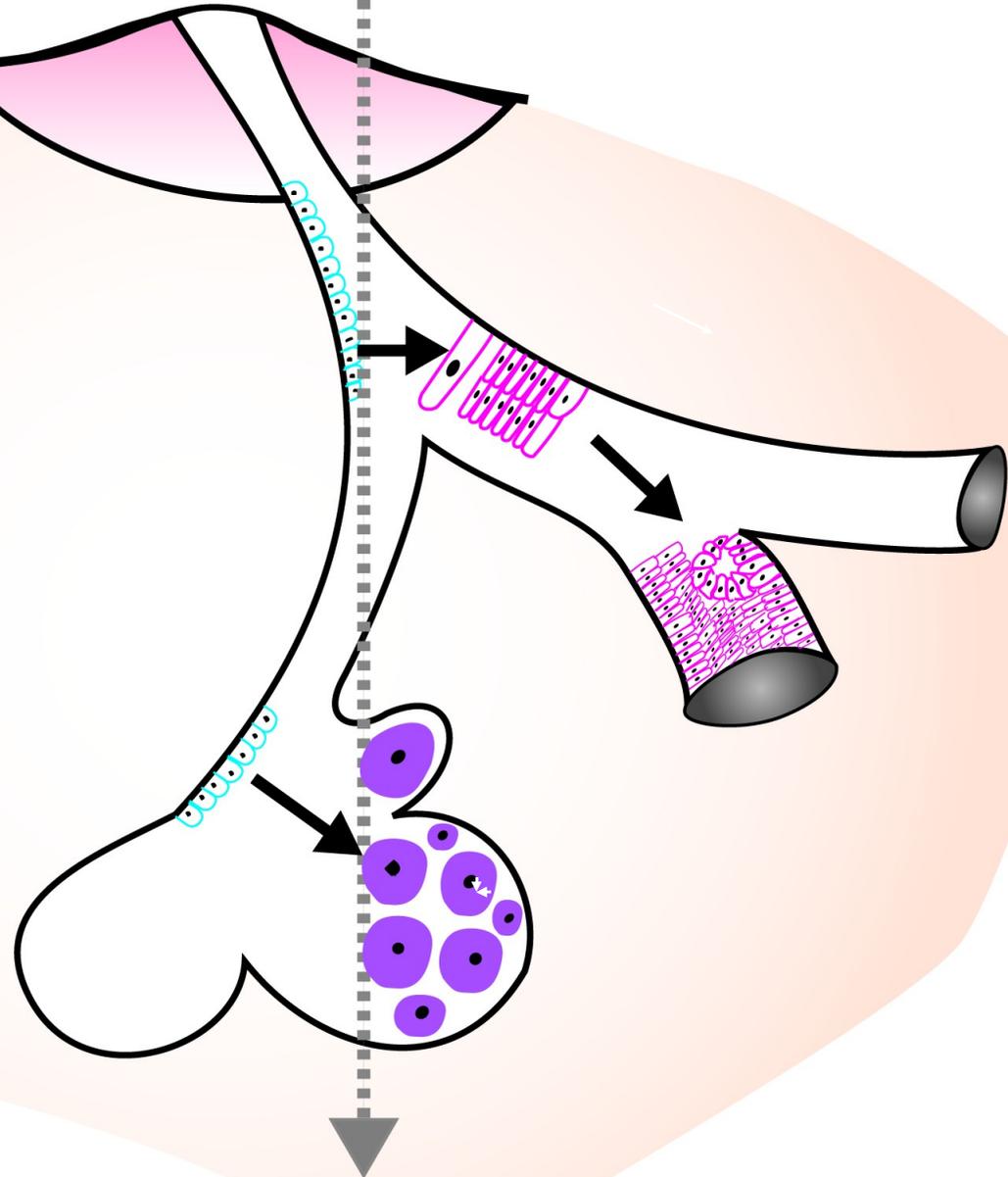
CCIS G3/DIN 3

Néoplasies Lobulaires

HLA/LIN 1

HLA/CLIS/LIN 2

CLIS/LIN 3



Quelle différence entre **HCA** et **CCIS** bas G ?

Néoplasies Canalaires

MCA/DIN 1A

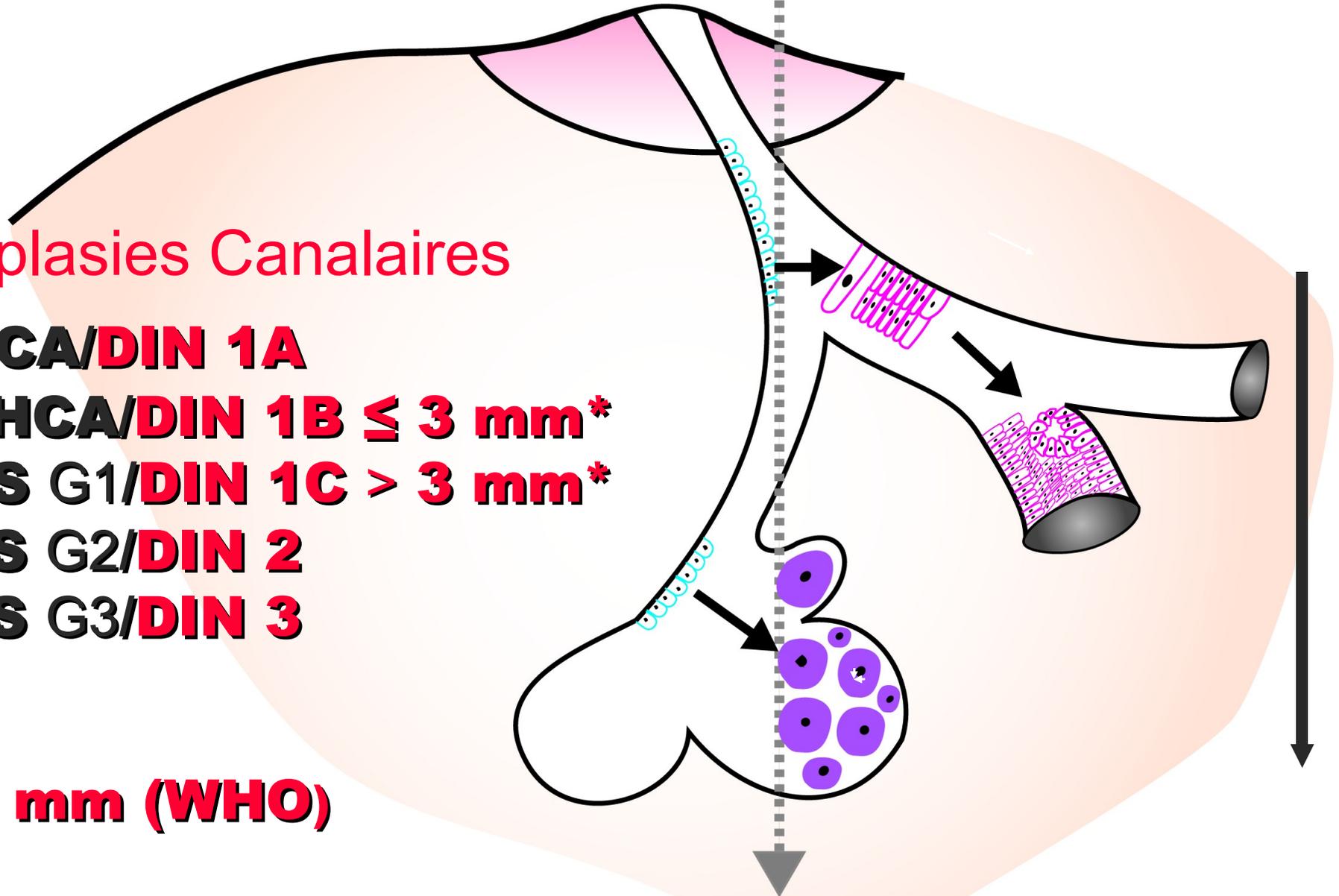
HCA/DIN 1B ≤ 3 mm*

CCIS G1/DIN 1C > 3 mm*

CCIS G2/DIN 2

CCIS G3/DIN 3

*** 2 mm (WHO)**



- **Quelles sont les lésions histologiques à risque ?**
- **Sont-elles rares ?**
- **Sont-elles faciles à diagnostiquer ?**
- **Quels sont leurs liens avec le cancer ?**
- **Conséquences pratiques**

Sont-elles **rare**s ?

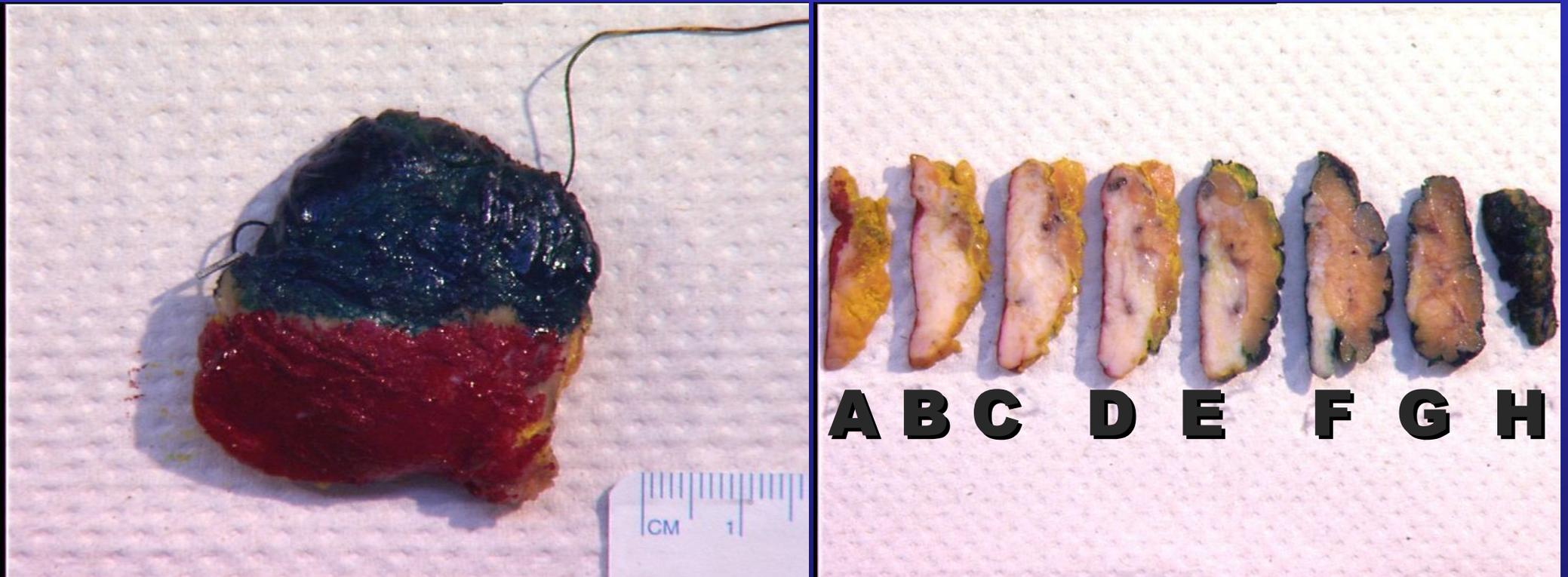
- **Anciennes études (Dupont et Page) : 3,7 %**
- **Dépistage : 10 - 20 % (ACR4/ACR5)**
- **Travaux : 20 - 30 % (microcalcifications)**
- **Echantillonnage des biopsies (Page)**

Echantillonnage des Biopsies

« Le facteur qui joue le plus directement sur l'incidence des atypies épithéliales est le nombre de niveaux de coupe effectuées sur le prélèvement biopsique »

Page

Echantillonnage macroscopique : tranches de 2mm faites au bistouri



23% biopsies avec atypies (670/2833)

- **Quelles sont les lésions histologiques à risque ?**
- **Sont-elles rares ?**
- **Sont-elles faciles à diagnostiquer ?**
- **Quels sont leurs liens avec le cancer ?**
- **Conséquences pratiques**

Reproductibilité inter-observateurs

Diagnostic Kappa

Métaplasie **C**ylindrique **A**typique 0.44

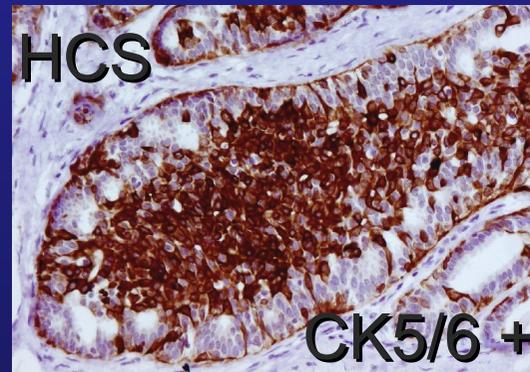
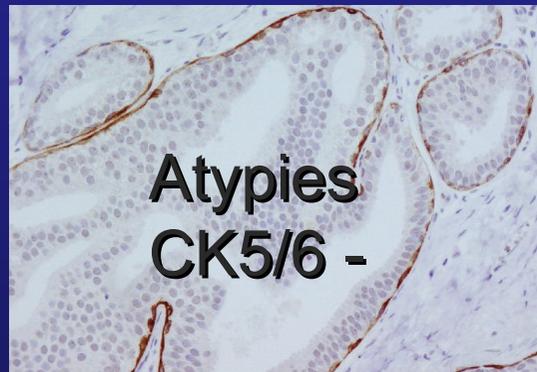
Hyperplasie **C**analaire **A**typique 0.39

Hyperplasie **L**obulaire **A**typique 0.43

Reproductibilité

Améliorée par l'**immunohistochimie**

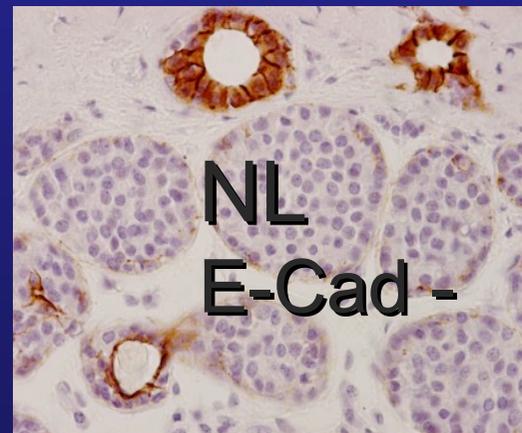
MacGrogan G, Histopathology. 2008



Reproductibilité

Améliorée par l'**immunohistochimie**

MacGrogan G, Histopathology. 2008



Reproductibilité

**Mais pas de consensus* pour
la mesure des HCA/DIN 1B
≠ CCIS/DIN 1C**

** Quoi mesurer, comment, et quelle taille ?*

Quelle différence entre **HCA** et **CCIS** bas G ?

Néoplasies Canalaires

MCA/DIN 1A

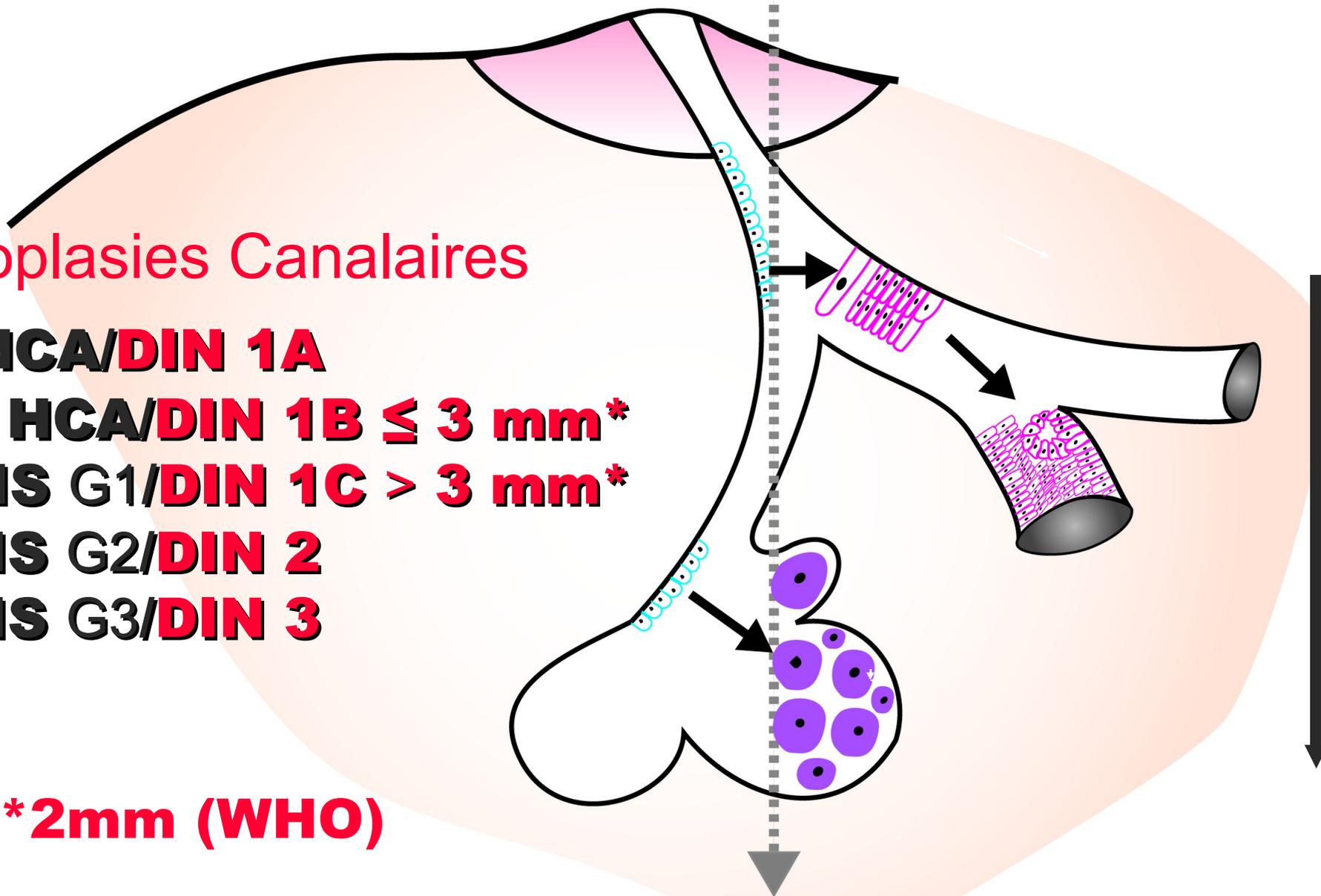
HCA/DIN 1B ≤ 3 mm*

CCIS G1/DIN 1C > 3 mm*

CCIS G2/DIN 2

CCIS G3/DIN 3

***2mm (WHO)**



- **Quelles sont les lésions histologiques à risque ?**
- **Sont-elles rares ?**
- **Sont-elles faciles à diagnostiquer ?**
- **Quels sont leurs liens avec le cancer ?**
- **Conséquences pratiques**

Signification clinique des atypies et leur risque d'évolution

**Marqueur de risque de cancer
secondaire ou concomitant
de voisinage ?**

Risque de cancer secondaire

Dupont et Page (1985)

- **Risque Relatif** (suivi : 17 ans)
nul
léger x 1.5 à 2 (lésions bénignes)
modéré x 4.5 à 5 (atypies)
- **Risque Absolu** (suivi : 8 ans à 13 ans)
4 à 22% après HCA
15 à 20% après NL

Risque de cancer secondaire ?

- **Petit nombre** de biopsies avec atypies : **60 à 332**
- **Très anciennes** : 1958-1970 (Dupont et Page)
- **Signes d'appel cliniques** : T. palpable, écoulement
- **Imagerie** : moins performante
- **Echantillonnage faible** : **1 à 6** coupes/biopsie

Risque de cancer secondaire ?

institut Bergonié

- **2833** biopsies chirurgicales
- **microcalcifications sans tumeur palpable**
(Repérage)
- **1975-2003** (suivi moyen : 13 ans)
- **Nombre** de biopsies avec atypies : **670/2833**
- **Echantillonnage : 26** coupes en moyenne/biopsie

Risque de cancer secondaire ?

- **Risque Absolu** à l'institut Bergonié :
(suivi : 13 ans) à 5 ans : **2.8%**
 à 10 ans : **5.5%**
- **En proportion = après HCA ou NL**
- **Pas de cancer secondaire après MCA isolée sur biopsie chirurgicale**
- **Le plus souvent invasifs, dans le même sein et avant 10 ans**

Signification clinique des atypies et leur risque d'évolution

**Marqueur de risque de cancer
secondaire ou **concomitant**
de voisinage ?**

Atypies

**Marqueurs de risque de cancer
associé de voisinage =**

Notion de spectre lésionnel

arguments morphologiques

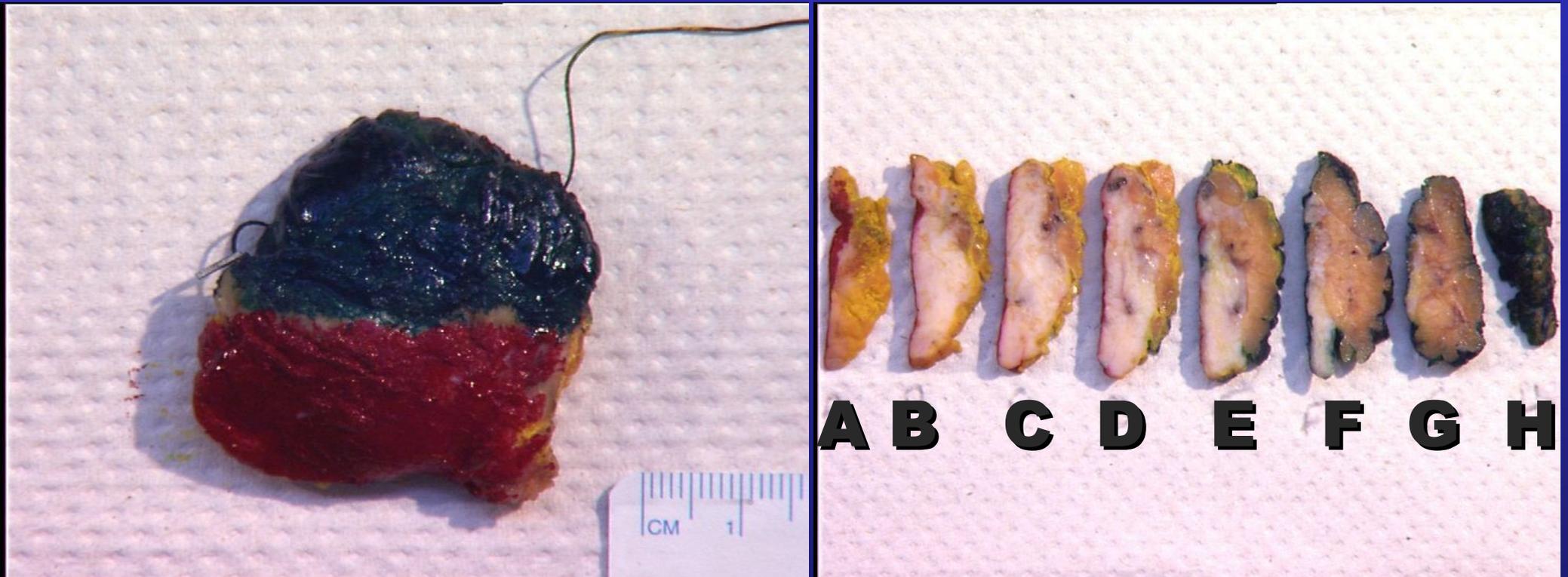
arguments moléculaires

Spectre lésionnel

Arguments morphologiques

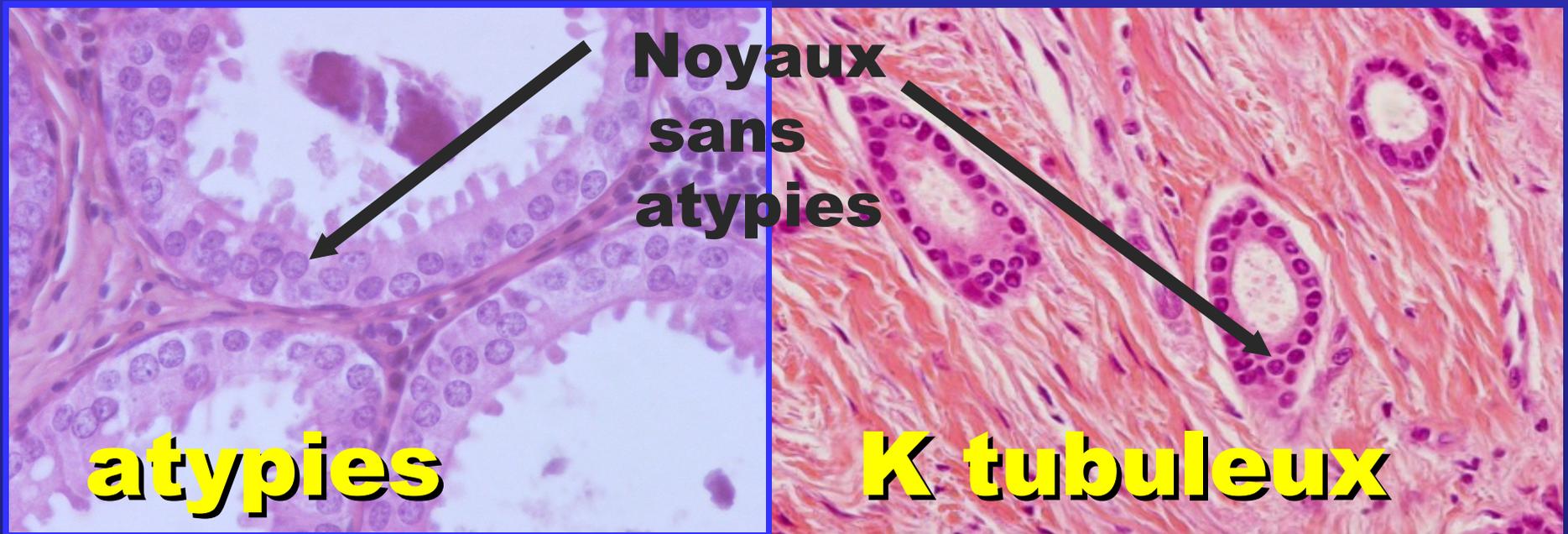
- **K de bas °** dans **30%** des re-excisions chirurgicales post micro/macroB avec **HCA** (15 à 25% si NL)
- **K de bas °** dans **31%** des biopsies chirurgicales (IB) avec **atypies** (301/971)

Echantillonnage macroscopique des biopsies chirurgicales



Association Atypies et cancers de bas grade dans ~ 30% des cas

Petits cancers de bas ° in situ ou infiltrants



Spectre lésionnel

Arguments moléculaires

- **Continuum moléculaire parallèle à l'intensité de la prolifération épithéliale***
- **Atypies = étapes intermédiaires, non obligatoires de cancers de bas° in situ et infiltrants dont la MCA serait le précurseur le plus précoce ?**

**Simpson PT, Am J Surg Pathol. 2005*

«Famille» des Lésions néoplasiques in situ et infiltrantes de bas° : sous classe luminale A

- **Petit nb d'altérations génétiques
(16q)**
- **Immunophénotype semblable
RH+, bcl2+, CK5/6 -
Her2Neu- et P53-
Sauf E-cadhérine +/-**

**Les atypies épithéliales seraient
davantage un marqueur de risque
de cancer concomitant de
voisinage que de cancer
secondaire ?***

* *de Mascarel I, J Clin Oncol. 2008*

* *de Mascarel I, Virchows Arch. 2007*

- **Quelles sont les lésions histologiques à risque ?**
- **Sont-elles rares ?**
- **Sont-elles faciles à diagnostiquer ?**
- **Quels sont leurs liens avec le cancer ?**
- **Conséquences pratiques**

Conséquences pratiques

- Prise en charge des **patientes** avec atypies épithéliales diagnostiquées sur micro/macrobiopsies
- Prise en charge **des biopsies chirurgicales** correspondant aux ré-excisions

Prise en charge des ré-excisions

Coupes macroscopiquement s riees
de la **totalité de la pièce d'ex rese**

Controverses actuelles

- Terminologie ?
contestée
- Proportion parmi les lésions bénignes ?
variable (*imagerie, s d'appel, échantillonnage*)
- Critères diagnostiques ?
pas de consensus pour les HCA/CCIS bas°
- Liens avec le cancer ?
concomitant et/ou secondaire ?
- Prise en charge des patientes ?
~ 70 % de ré-excision sans cancer

Prise en charge après diagnostic par macro-biopsies

Brigitte Sigal-Zafrani

Lésions sur macro-biopsies (mcc ACR 4-5)

Diagnostic

Prévalence

Bénin

52-60%

Lésions atypiques

10-16%

MCA/DIN 1A

5-15%

HCA/DIN 1B

30-60%

NIL1/2/3

10-50%

} ?

CCIS/ μ infiltrant

24-30 %

Ca Infiltrant

0-8 %

Sigal-Zafrani B (Eur J Surg Oncol 2007)

Bibeau F (Ann Pathol 2003)

HCA/DIN 1B +/- NIL

taux moyens de sous-estimation

<i>technique utilisée</i>	<i>microbiopsie</i>	14 G	44 %
	<i>mammotome</i> ®	14 G	24 %
		11 G	19 %
<i>taille de l'anomalie mammographique</i>		1-10 mm	12 %
		> 10 mm	35 %
<i>type image mammographique</i>		nodule	10%
		MCA	30 %
<i>nombre de fragments analysés</i>		< 10	48 %
		≥ 10	17 %

Taux de sous-estimation diagnostique MCA/DIN 1 A (mammotome[®], 11G)

Peu de données publiées

Petites séries (9-40 patientes)

% patientes non opérées ?

Taux de sous-estimation : 6-30%

David N (J Radiol 2006)

Lakshmi P (Human Pathol 2007)

Prise en charge des patientes

MCA/DIN 1A : ré-excision ?

- **Justifiée** : notion de **continuum**
- **Contestable** : si **microfoyer** (imagerie+histo)
: si exérèse **totale**

Taux de sous-estimation diagnostique HCA/DIN 1 B (mammotome® , 11G)

Méta-analyse * : 16 %

Institut Curie ** : 16%

** Hoorntje Le (Eur J Cancer 2003)*

*** Sigal-Zafrani B (Eur J Surg Oncol 2007)*

Prise en charge des patientes

**HCA/DIN 1B : ré-excision
recommandée**

Prise en charge des patientes

HCA/DIN 1B : pas de ré-excision ?

- si **microfoyer**
- si **foyer unique**
- si **exérèse totale**

Prise en charge des patientes

NIL1/NIL2 : ré-excision ???

Taux de sous-estimation diagnostique

NIL1/NIL2 (mammotome®) 14G

Peu de données (littérature)

% de patientes non opérées ?

Taux de sous-estimation : 0-5 %

** Mrad K, Tardivon A (Carrefour Pathologie 2007)*

Prise en charge des patientes

NIL1/NIL2 : ré-excision contestable

- Si :**
- découverte **incidentelle**
 - lésion **focale**
 - **sans discordance radio/histo**
 - **sans masse synchrone palpable**