Carcinomes in situ canalaires (CCIS) et lobulaires (CISL) : lésions à risque pour le pathologiste ?

C CLEMENT-CHASSAGNE, B MORELLON-MIAHLE, N CARRABIN,

F BEURRIER, N CHOPIN, C FAURE, M PEIX, N GUERIN,

I TREILLEUX

Centre Léon Bérard (Lyon)

Je déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt

Introduction

1 - Difficultés du diagnostic des lésions mammaires intra-épithéliales :

Introduction

1 - **Difficultés du diagnostic** des lésions mammaires intra-épithéliales :

2 - Pour quelles **RCP** ?

Introduction

1 - **Difficultés du diagnostic** des lésions mammaires intra-épithéliales :

2 - Pour quelles **RCP** ?

3 - Quelles **conséquences** ?

Introduction

1 - Difficultés du diagnostic des lésions mammaires intra-épithéliales :

B2 : lésions bénignes (métaplasie apocrine, hyperplasie canalaire simple = HCS)

B3 : lésions frontières (néoplasie lobulaire = NL, lésions papillaires, Hyperplasie canalaire atypique = HCA, métaplasie cylindrique atypique = MCA)

B4 : incertitude diagnostique mais suspect de malignité

B5 : lésions malignes (CCIS, CLIS «pléomorphe», avec nécrose, cellules en bague à châton)

2 - Pour quelles RCP ?

3 - Quelles conséquences ?

Quelles RCP ?

1 - RCP pre-chirugicale (anapath, chirurgien, radiologue) : confrontation imagerie et CR de macro/microbiopsies (MB)

2 - RCP post-chirurgicale (anapath, chirurgien, oncologue, radiothérapeuthe) : synthèse des CR de MB et chirurgie

Quelles RCP ?

1 - RCP pre-chirugicale (anapath, chirurgien, radiologue) : confrontation imagerie et CR de macro/microbiopsies (MB)

+ indication chirurgicale ?

+ quelle chirurgie mammaire (but, nature du geste) ?

2 - RCP post-chirurgicale (anapath, chirurgien, oncologue, radiothérapeuthe) : synthèse des CR de MB et chirurgie

Quelles RCP ?

1 - RCP pre-chirugicale (anapath, chirurgien, radiologue) : confrontation imagerie et CR de macro/microbiopsies (MB)

+ indication chirurgicale ?

+ quelle chirurgie mammaire (but, nature du geste) ?

+ geste ganglionnaire associé ? lequel ?

+ reconstruction mammaire ?

2 - RCP post-chirurgicale (anapath, chirurgien, oncologue, radiothérapeuthe) : synthèse des CR de MB et chirurgie

Quelles RCP ?

1 - RCP pre-chirugicale (anapath, chirurgien, radiologue) : confrontation imagerie et CR de macro/microbiopsies (MB)

+ indication chirurgicale ?

+ quelle chirurgie mammaire (but, nature du geste) ?

+ geste ganglionnaire associé ? lequel ?

+ reconstruction mammaire ?

2 - RCP post-chirurgicale (anapath, chirurgien, oncologue, radiothérapeuthe) : synthèse des CR de MB et chirurgie

+ reprise chirurgicale du sein et/ou de l'aisselle ?

+ radiothérapie ?

Quelles RCP ?

1 - RCP pre-chirugicale (anapath, chirurgien, radiologue) : confrontation imagerie et CR de macro/microbiopsies (MB)

+ indication chirurgicale ?

+ quelle chirurgie mammaire (but, nature du geste) ?

+ geste ganglionnaire associé ? lequel ?

+ reconstruction mammaire ?

2 - RCP post-chirurgicale (anapath, chirurgien, oncologue, radiothérapeuthe) : synthèse des CR de MB et chirurgie

+ reprise chirurgicale du sein et/ou de l'aisselle ?

+ radiothérapie ?

+ reconstruction mammaire ?

+ surveillance ?

Conséquences des difficultés diagnostiques sur MB

1 - Le «sur-diagnostic» :

⬇

chirurgie mammaire et/ou axillaire inutiles voire mutilantes, radiothérapie inappropriée

2 - Le «sous-diagnostic» :

3 - La sous-estimation :

Conséquences des difficultés diagnostiques sur MB

1 - Le «sur-diagnostic» :

+ lésions bénignes prises pour du CCIS

⬇

chirurgie mammaire et/ou axillaire inutile voire mutilante, radiothérapie inappropriée

2 - Le «sous-diagnostic» :

3 - La sous-estimation :

Conséquences des difficultés diagnostiques sur MB

1 - Le «sur-diagnostic» :

+ lésions bénignes prises pour du CCIS

+ CCIS ou lésions bénignes prises pour du carcinome infiltrant ou des emboles vasculaires

⇓

chirurgie mammaire et/ou axillaire inutile voire mutilante, radiothérapie inappropriée

2 - Le «sous-diagnostic» :

3 - La sous-estimation :

Conséquences des difficultés diagnostiques sur MB

1 - Le «sur-diagnostic» :

+ lésions bénignes prises pour du CCIS

+ CCIS ou lésions bénignes prises pour du carcinome infiltrant ou des emboles vasculaires

⬇

chirurgie mammaire et/ou axillaire inutile voire mutilante, radiothérapie inappropriée

2 - Le «sous-diagnostic» :

CIS méconnus (certains sous-types de CCIS et de CLIS)

3 - La sous-estimation :

Conséquences des difficultés diagnostiques sur MB

1 - Le «sur-diagnostic» :

+ lésions bénignes prises pour du CCIS

+ CCIS ou lésions bénignes prises pour du carcinome infiltrant ou des emboles vasculaires

⬇

chirurgie mammaire et/ou axillaire inutile voire mutilante, radiothérapie inappropriée

2 - Le «sous-diagnostic» :

CIS méconnus (certains sous-types de CCIS et de CLIS)

3 - La sous-estimation :

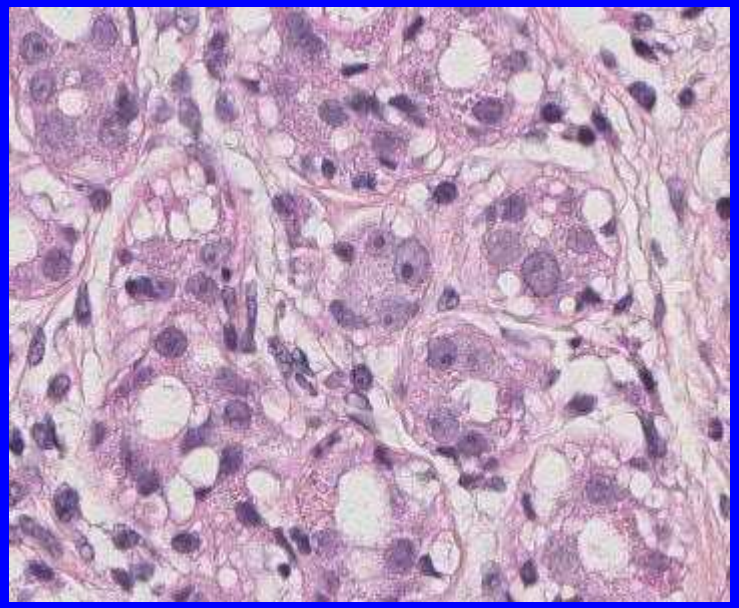
HCA → CCIS ou carcinome infiltrant (chirurgie)

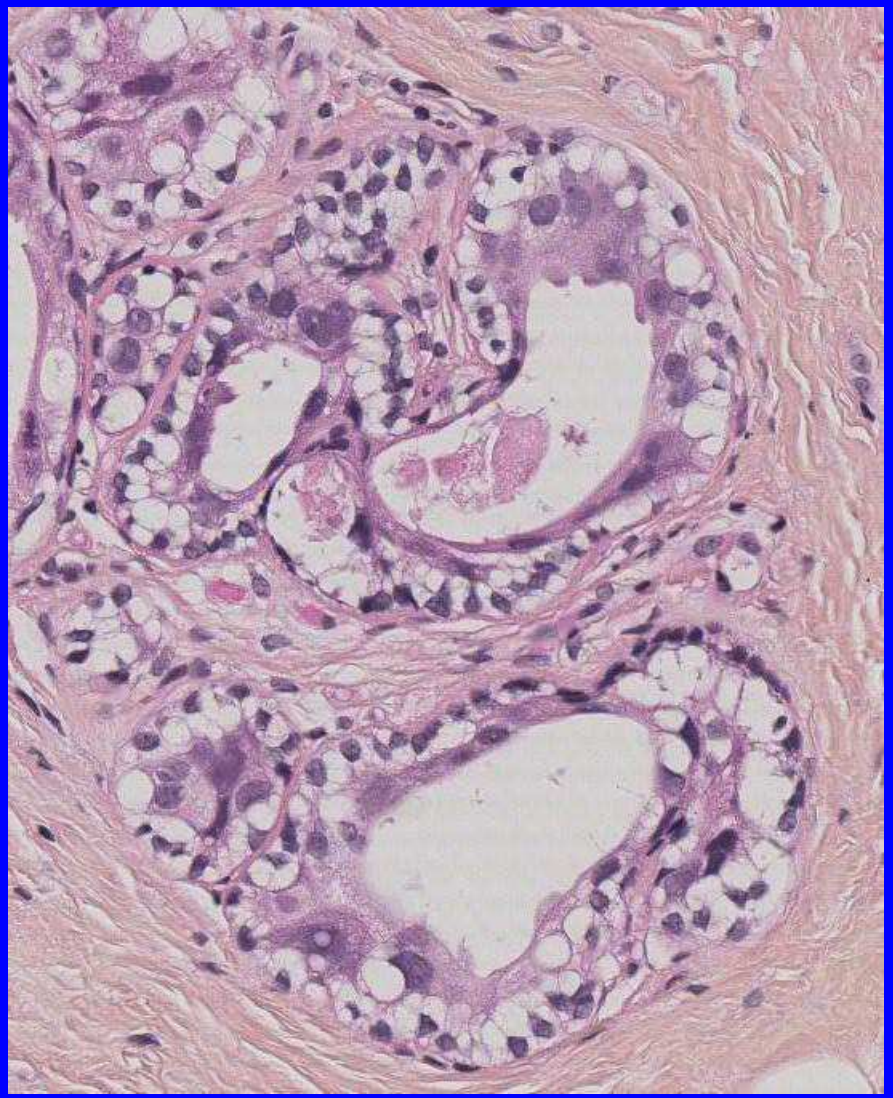
CIS → microinvasion ou carcinome infiltrant (chirurgie)

I- Le «sur-diagnostic» :

I.1- lésions bénignes prises pour du CCIS

1 - Atypies pos-radiques :

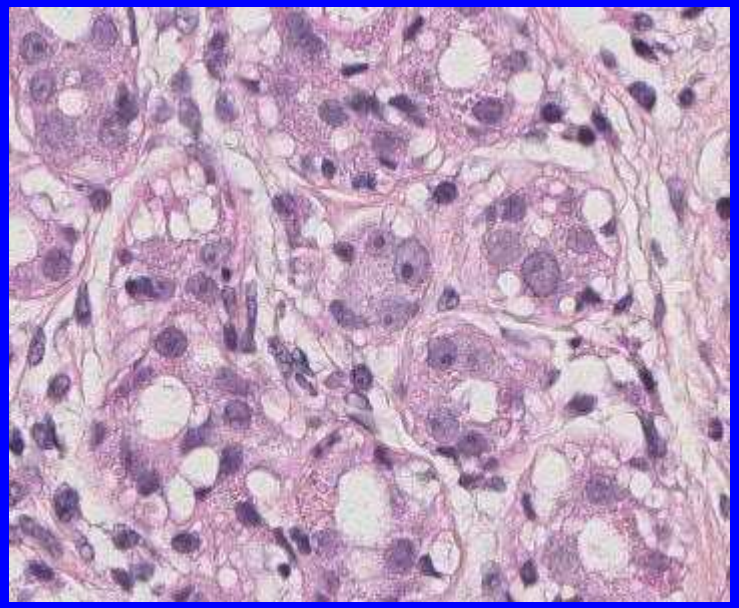


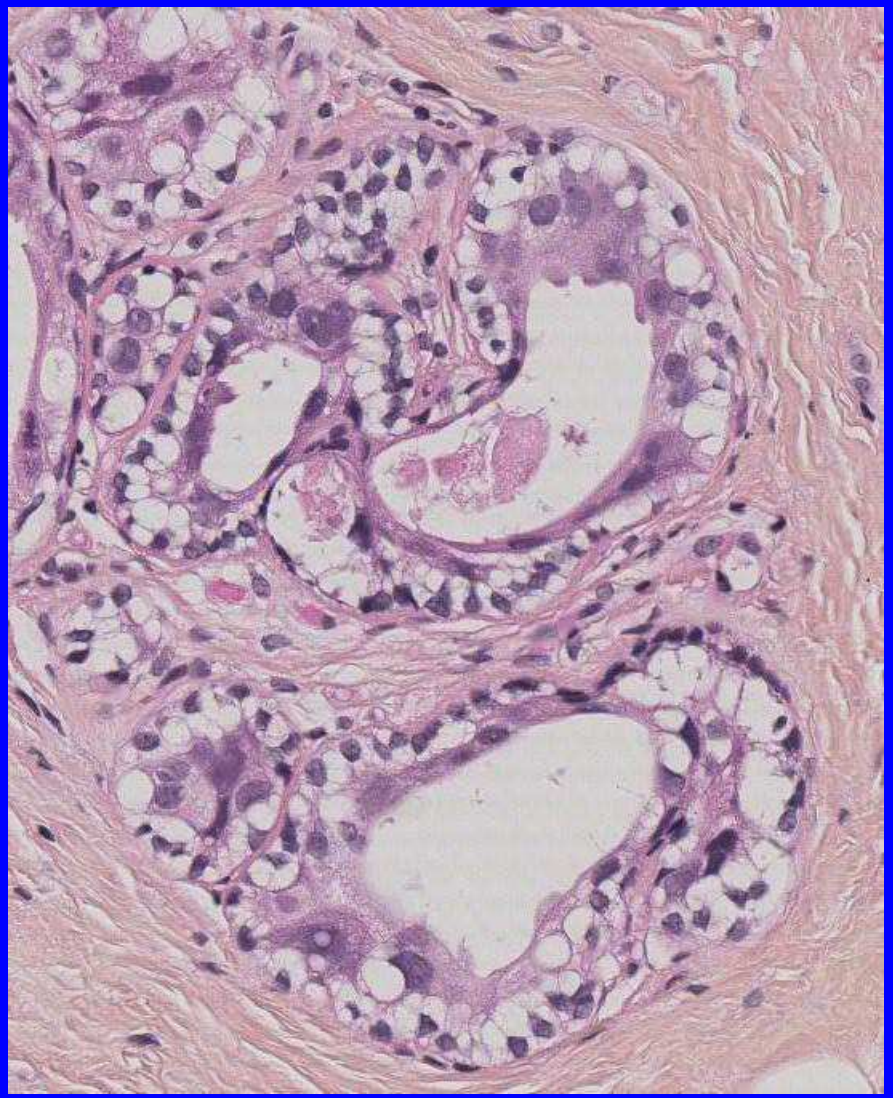


I- Le «sur-diagnostic» :

I.1- lésions bénignes prises pour du CCIS

1 - Atypies pos-radiques :





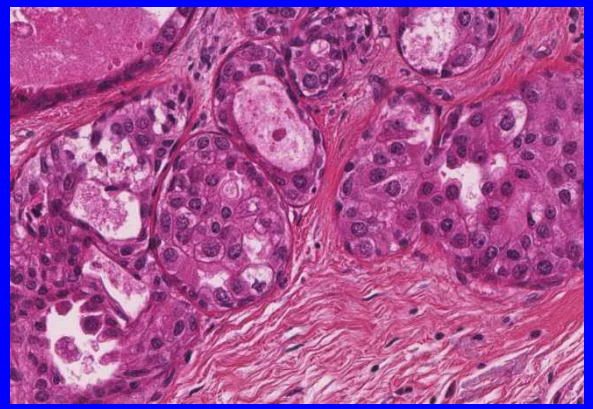
Les clés du diagnostic :

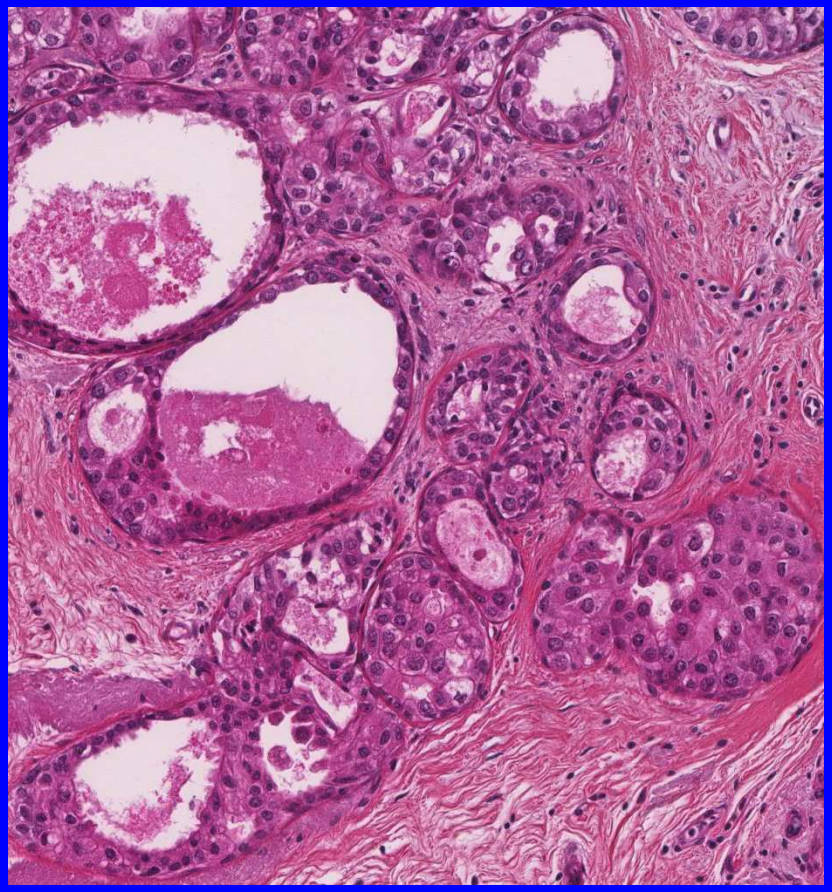
- ATD de ttt conservateur
- glandes et revêtement atrophiques
- pas de nécrose

I- Le «sur-diagnostic» :

I1- lésions bénignes prises pour du CCIS

2 - Adénose apocrine atypique (Calhoun *et al.* 2014, Hum Pathol)



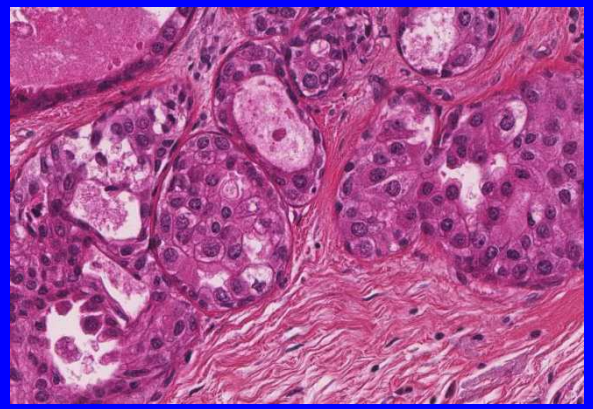


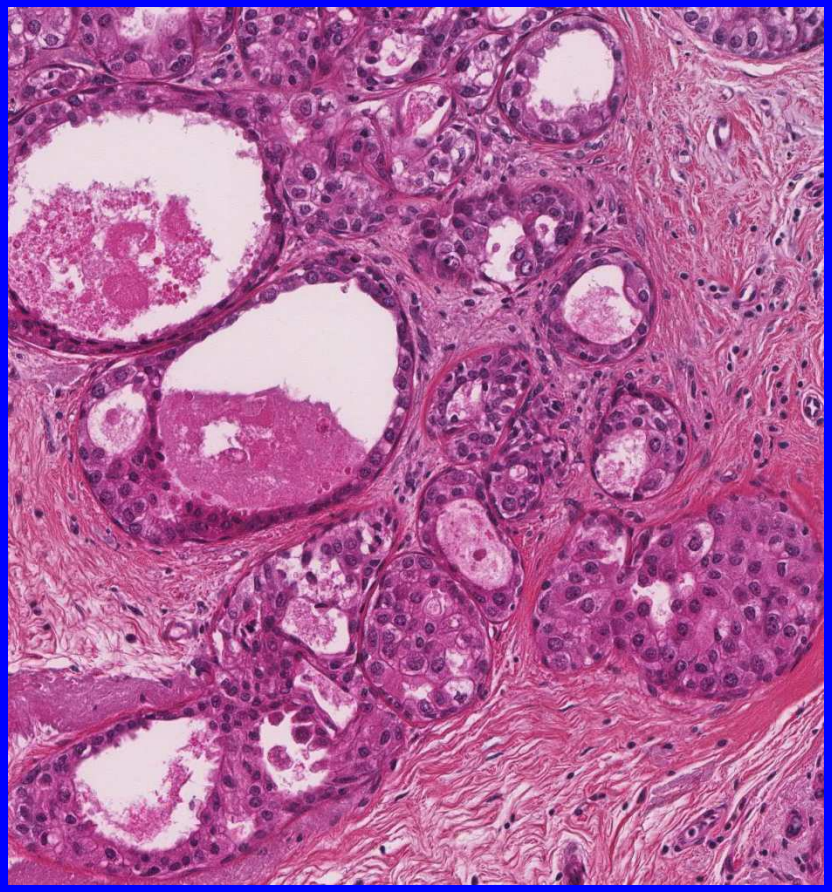
Série de 7 cas. Pas de sous estimation sur pièce opératoire

I- Le «sur-diagnostic» :

I1- lésions bénignes prises pour du CCIS

2 - Adénose apocrine atypique (Calhoun *et al.* 2014, Hum Pathol)





<u>Les clés du diagnostic</u> :

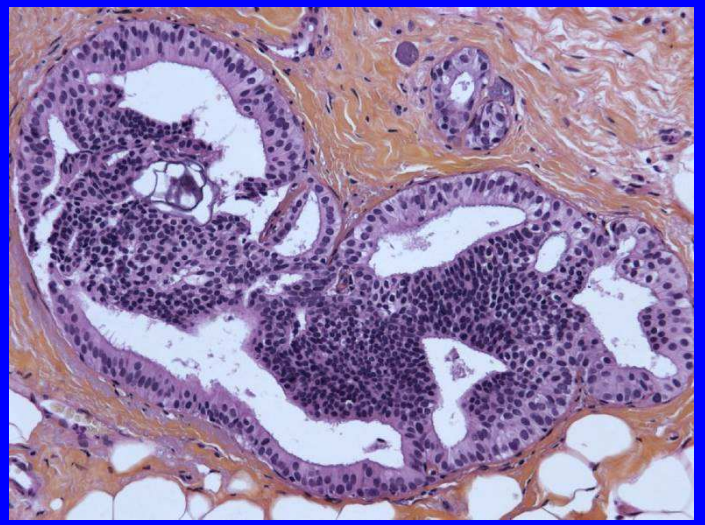
- anisocaryose modérée (<3 fois)
- nucléole taille moyenne
- pas d'atypie architecturale
- pas de nécrose

Série de 7 cas. Pas de sous estimation sur pièce opératoire

I- Le «sur-diagnostic» :

I1- lésions bénignes prises pour du CCIS

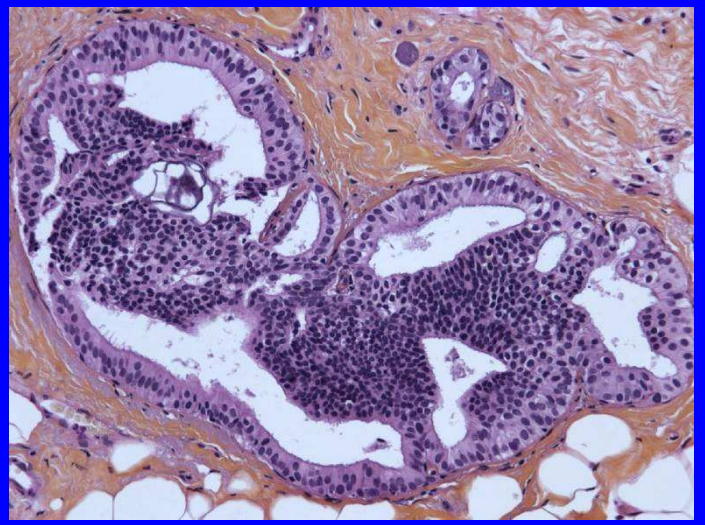
3 - HCA étiquetée CCIS de bas grade (recommandations INCa 2015, Ellis 2010 Mod Pathol) : qualitativement identiques mais quantitativement différentes (seuil de 2 à 3 mm)



I- Le «sur-diagnostic» :

I1- lésions bénignes prises pour du CCIS

3 - HCA étiquetée CCIS de bas grade (recommandations INCa 2015, Ellis 2010 Mod Pathol) : qualitativement identiques mais quantitativement différentes (seuil de 2 à 3 mm)



<u>Recommandations</u> :

+ classer en B3 (HCA) ou B4 (suspect de malignité)

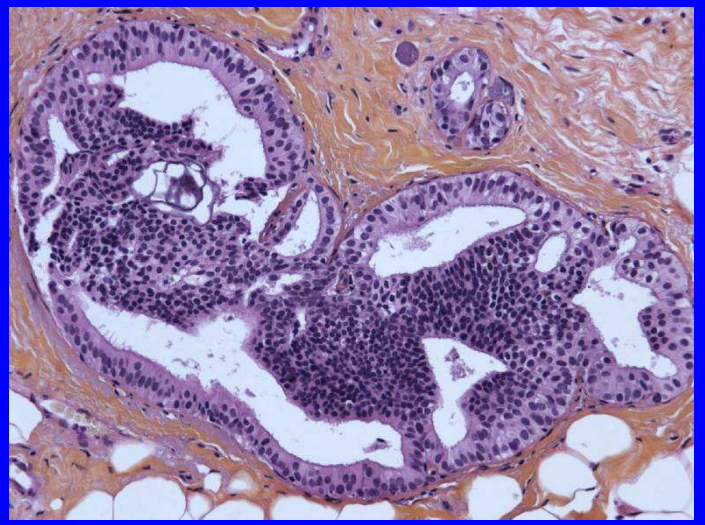
+ faire une synthèse anatomopathologique de la MB et de la pièce opératoire pour définir le diagnostic final

I- Le «sur-diagnostic» :

I1- lésions bénignes prises pour du CCIS

3 - HCA étiquetée CCIS de bas grade (recommandations INCa 2015, Ellis 2010 Mod Pathol) : qualitativement identiques mais quantitativement différentes (seuil de 2 à 3 mm)

La MB ne permet pas de faire un diagnostic de CCIS de bas grade



<u>Recommandations</u> :

+ classer en B3 (HCA) ou B4 (suspect de malignité)

+ faire une synthèse anatomopathologique de la MB et de la pièce opératoire pour définir le diagnostic final

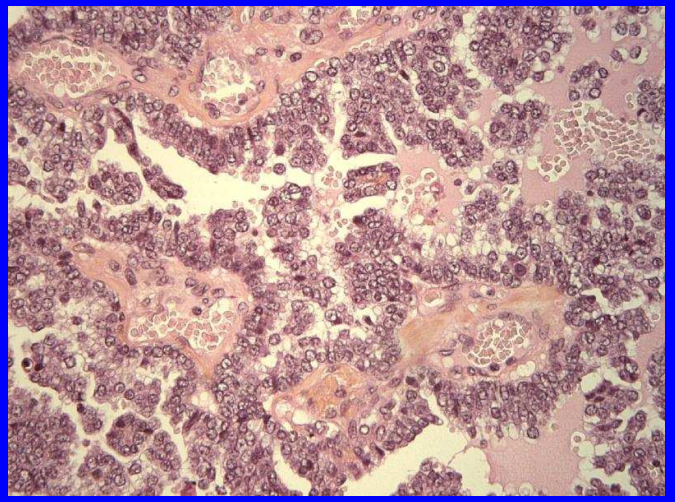
I- Le «sur-diagnostic» :

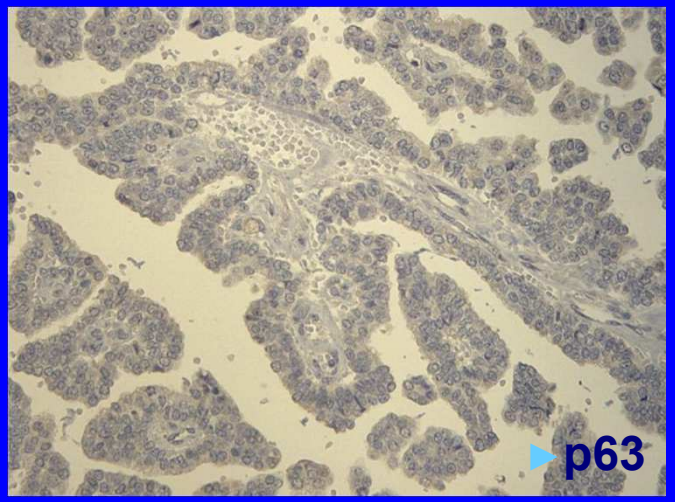
I2- CCIS pris pour du carcinome infiltrant

1 - CCIS papillaire

Le piège :

- nodule clinique
- cytologie maligne
- disparition de l'assise myoépithéliale en IHC (anti-p63, calponine, CK5/6, CD10, CK14, AML)

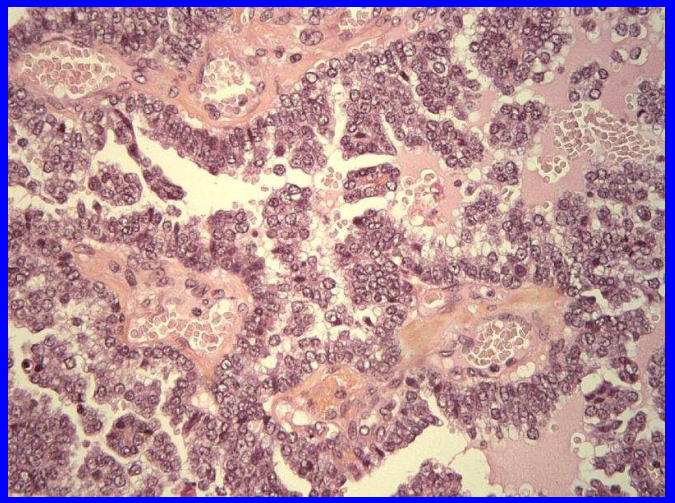


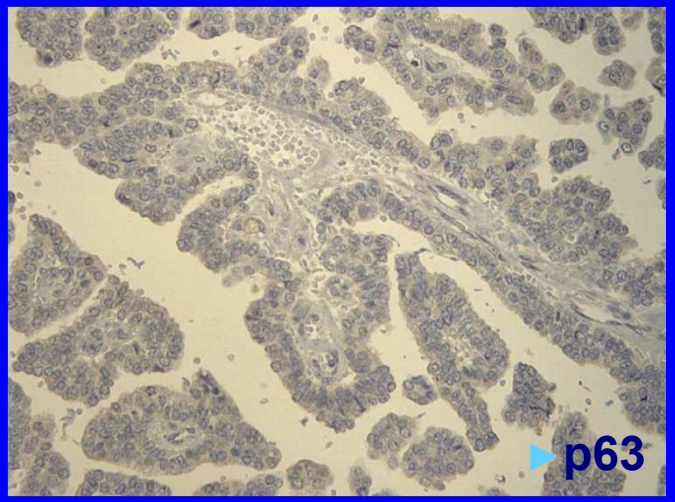


I- Le «sur-diagnostic» :

I2- CCIS pris pour du carcinome infiltrant

1 - CCIS papillaire





Le piège :

- nodule clinique
- cytologie maligne
- disparition de l'assise myoépithéliale en IHC (anti-p63, calponine, CK5/6, CD10, CK14, AML)

L'«anti-piège» :

- y penser sur un nodule
- reconnaitre l'architecture papillaire
- interpréter l'IHC en conséquence

I- Le «sur-diagnostic» :

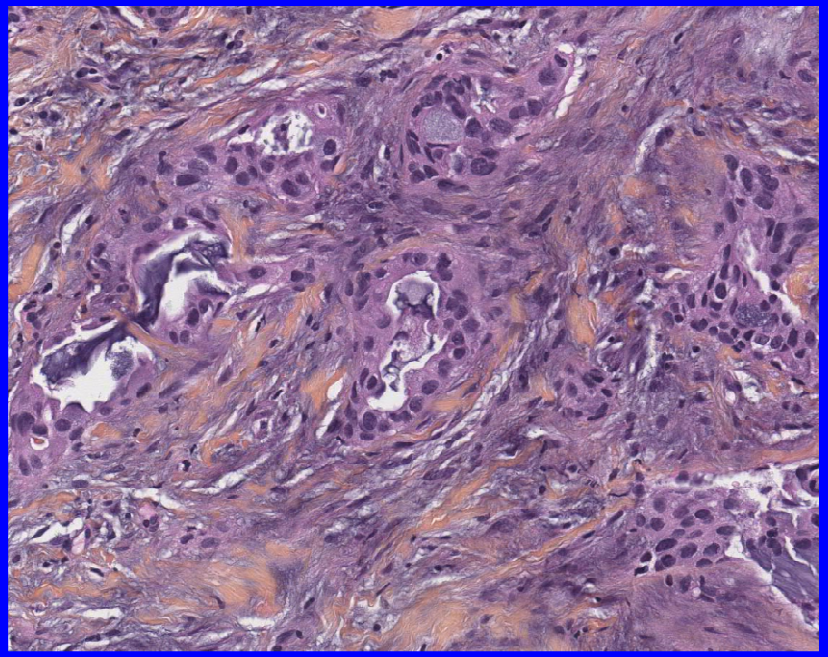
I2- CCIS pris pour du carcinome infiltrant

2 - Colonisation d'une adénose sclérosante ou d'un fibroadénome par du CCIS

Le piège :

- cytologie maligne

- aspect infiltrant



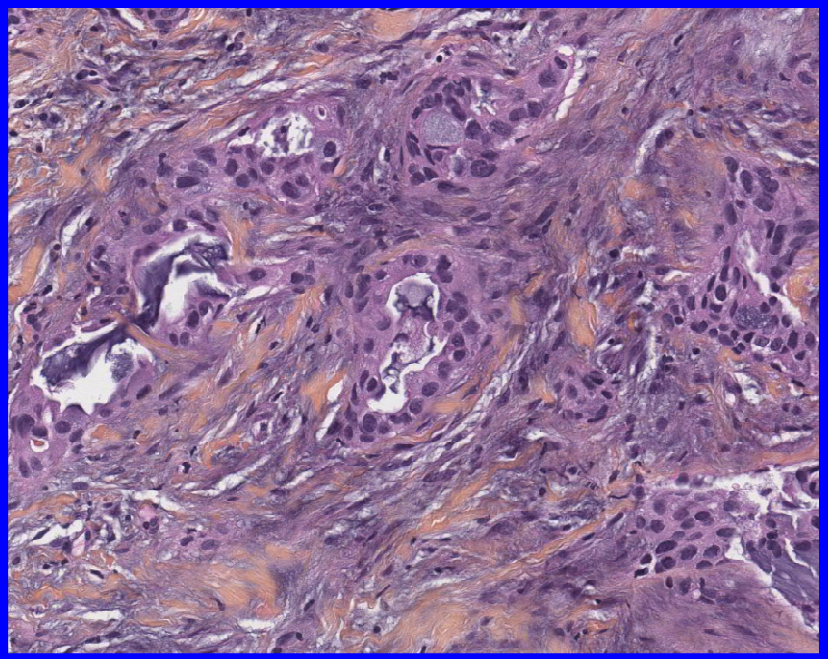
I- Le «sur-diagnostic» :

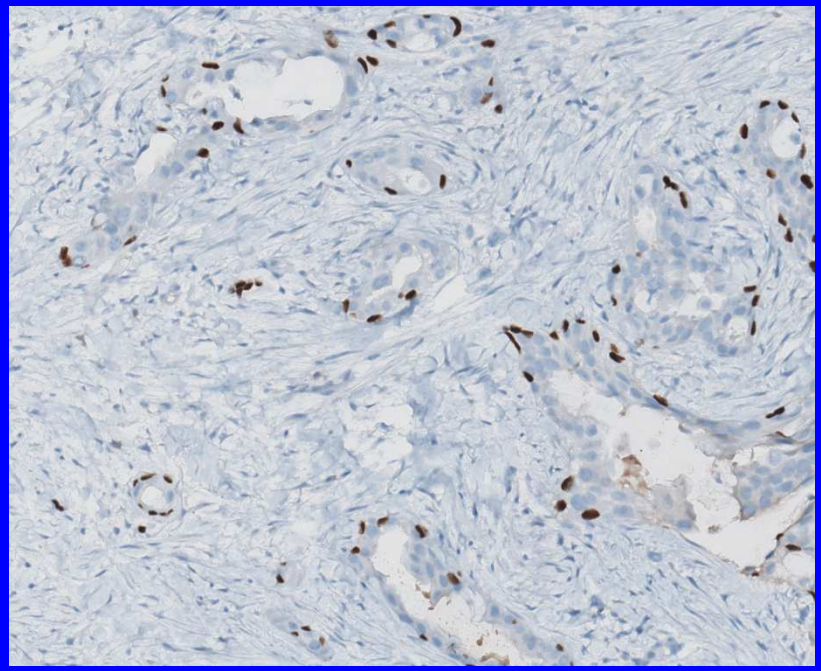
I2- CCIS pris pour du carcinome infiltrant

2 - Colonisation d'une adénose sclérosante ou d'un fibroadénome par du CCIS

Le piège :

- cytologie maligne
- aspect infiltrant





L'«anti-piège» :

IHC pour rechercher les cellules myoépithéliales (p63, calponine,….)

I- Le «sur-diagnostic» :

I2- Lésion bénigne prise pour du carcinome infiltrant

3 - Hyperplasie apocrine papillaire (Hayashi *et al*. 2013 Pathology Res Prac, Cserni 2011 APMIS)

Le piège :

- aspect de tumeur papillaire en métaplasie apocrine totale
- diminution ou disparition de l'assise myoépithéliale en IHC

I- Le «sur-diagnostic» :

I2- Lésion bénigne prise pour du carcinome infiltrant

3 - Hyperplasie apocrine papillaire (Hayashi *et al*. 2013 Pathology Res Prac, Cserni 2011 APMIS)

Le piège :

- **aspect de tumeur papillaire en métaplasie apocrine totale**
- **diminution ou disparition de l'assise myoépithéliale en IHC**

L'«anti-piège» :

- **cytologie bénigne**
- **reconnaitre la métaplasie apocrine**
- **architecture non complexe**
- **IHC anti-Ki67, p53**

I- Le «sur-diagnostic» :

I3- CCIS pris pour des emboles

Le piège :

- cytologie maligne
- amas arrondis
- assise myoépithéliale écrasée
- décollements

I- Le «sur-diagnostic» :

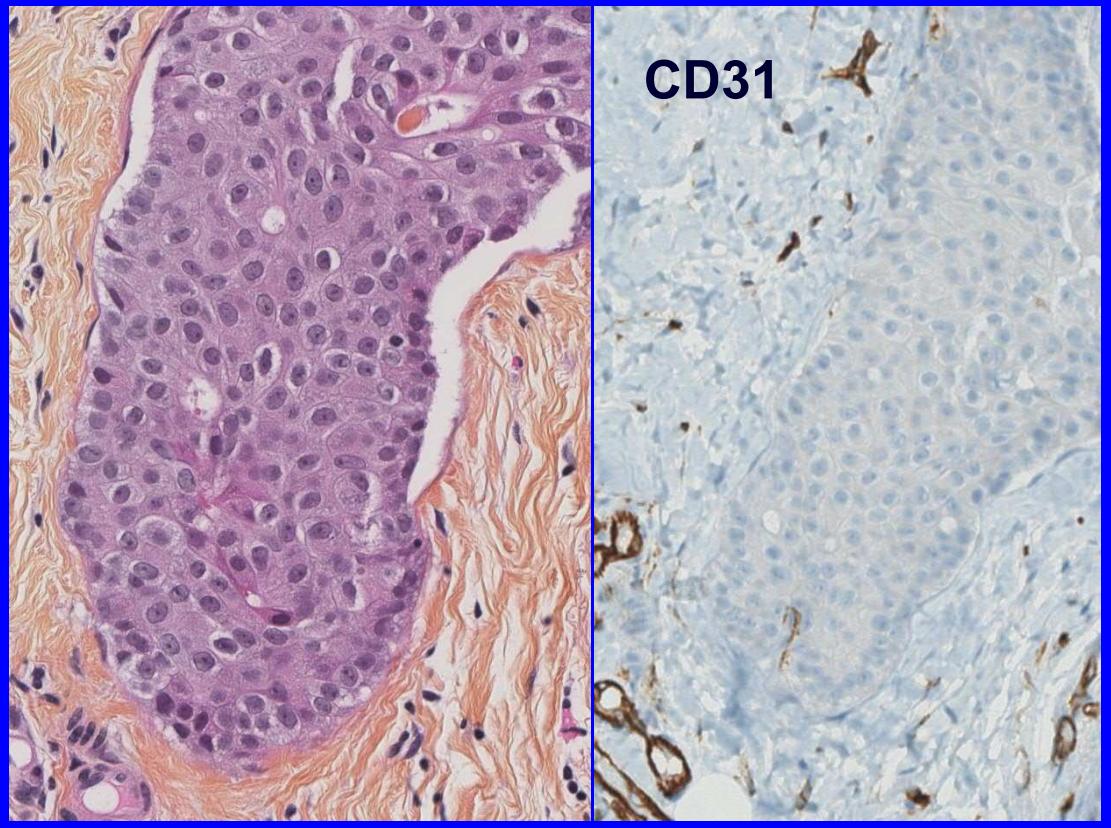
I3- CCIS pris pour des emboles

Le piège :

- cytologie maligne
- amas arrondis
- assise myoépithéliale écrasée
- décollements

L'«anti-piège» :

IHC anti-CD31 et CD34, p63 et calponine



Attention D2-40 exprimé par les cellule myoépithéliales (Rabban *et al.* 2008, Hum Path)

II- Le «sous-diagnostic» :

II1- Des formes particulières de CCIS

1 - CCIS plan (Provenzano *et al.* 2009, Pathology)

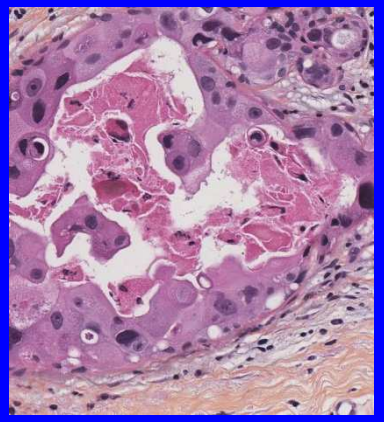
- pris pour de la MCA ou de la dystrophie

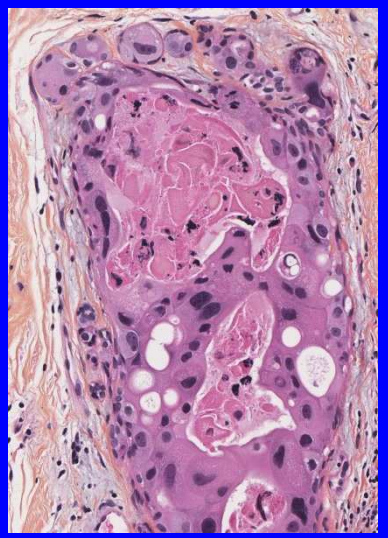
II- Le «sous-diagnostic» :

II1- Des formes particulières de CCIS

1 - CCIS plan (Provenzano *et al.* 2009, Pathology)

- pris pour de la MCA ou de la dystrophie





<u>Les clés du diagnostic</u> :

- atypies de haut grade

- nécrose

- prolifération focale

- microinvasion

- mitoses

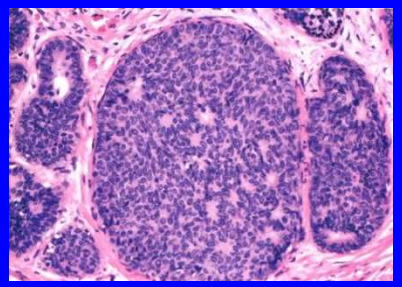
- (IHC : HER2 3+, Ki67)

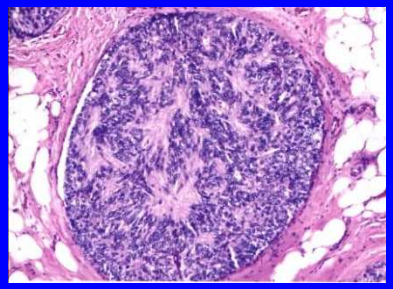
II- Le «sous-diagnostic» :

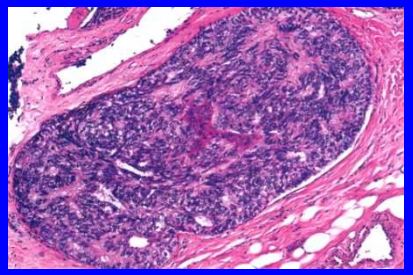
II1- Des formes particulières de CCIS

2 - CCIS à cellules fusiformes (Tan *et al.* 2004, Histopathology)

- pris pour de l'hyperplasie canalaire simple +/- dystrophique





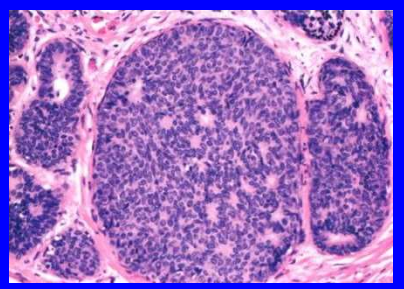


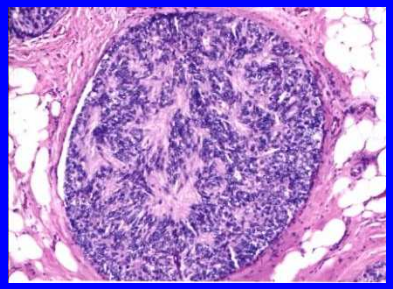
II- Le «sous-diagnostic» :

II1- Des formes particulières de CCIS

2 - CCIS à cellules fusiformes (Tan *et al.* 2004, Histopathology)

- pris pour de l'hyperplasie canalaire simple +/- dystrophique





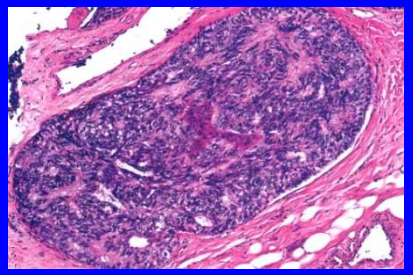
<u>Les clés du diagnostic</u> :

- autres architectures associées

- nécrose

- mucosécrétion intracytoplasmique

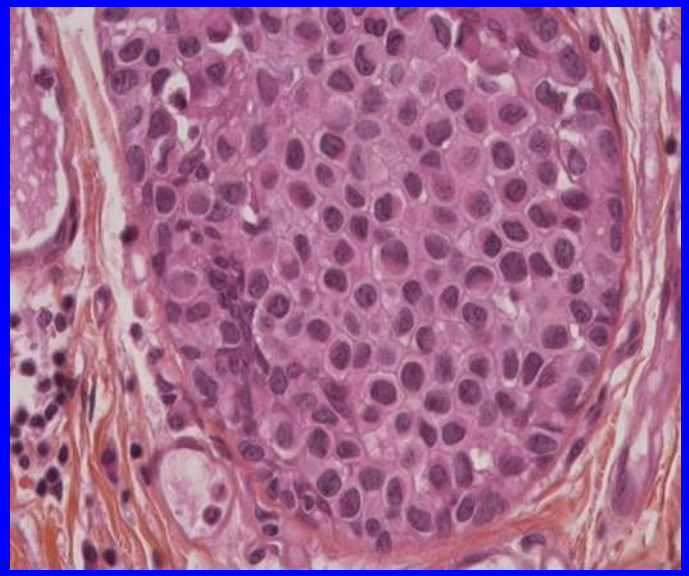
- microinvasion



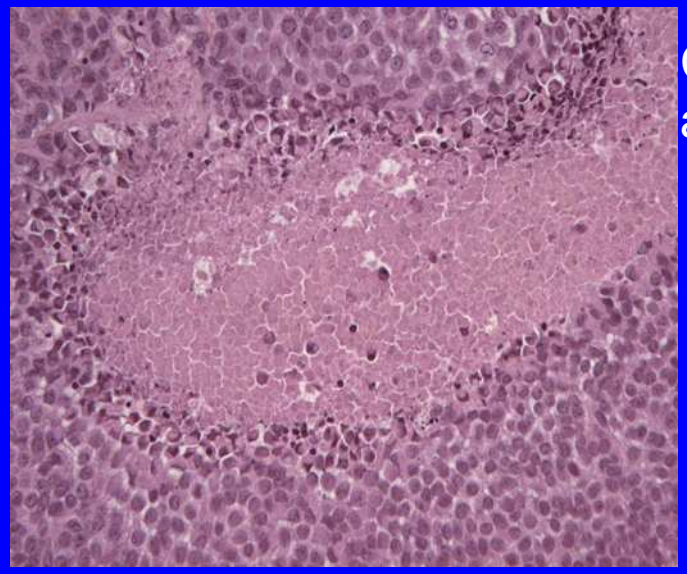
- IHC : marqueurs neuroendocrines + (synaptophysine, chromogranine A), CK5/6 -, HER2 3+

II- Le «sous-diagnostic» :

II2- Des formes particulières de CLIS



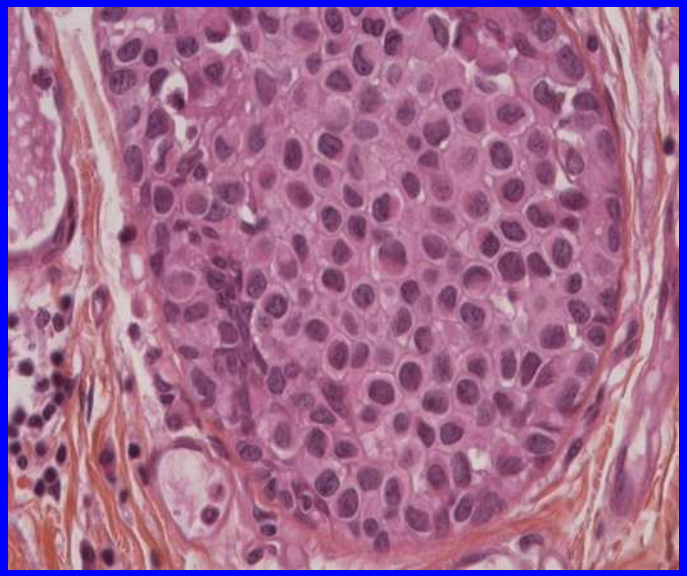
CISL
pléomorphe



CISL pléomorphe
avec nécrose

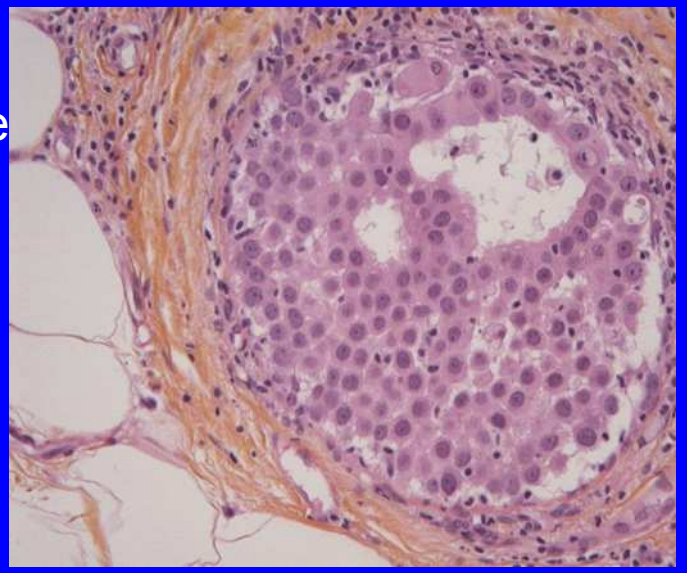
II- Le «sous-diagnostic» :

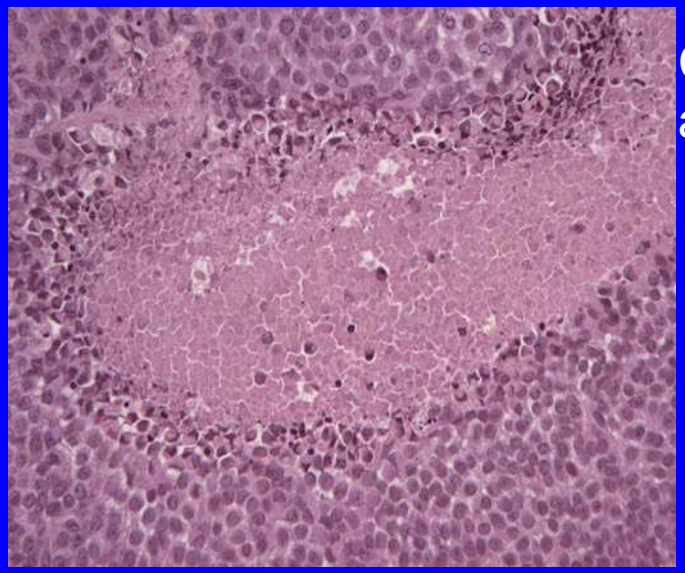
II2- Des formes particulières de CLIS



CISL pléomorphe

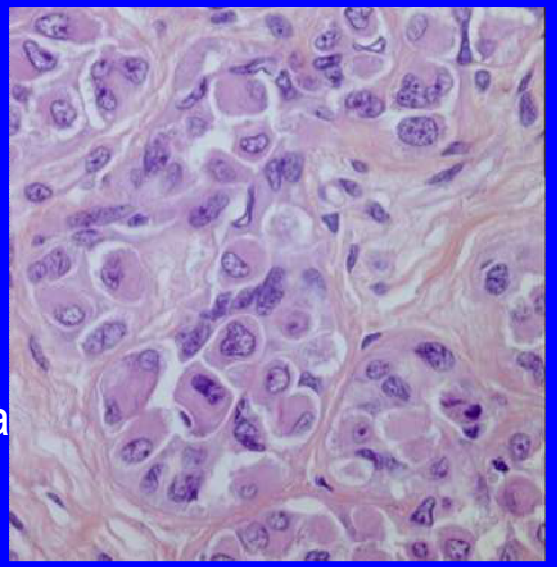
CISL pléomorphe apocrine





CISL pléomorphe avec nécrose

CISL pléomorphe à c. en bague à châton

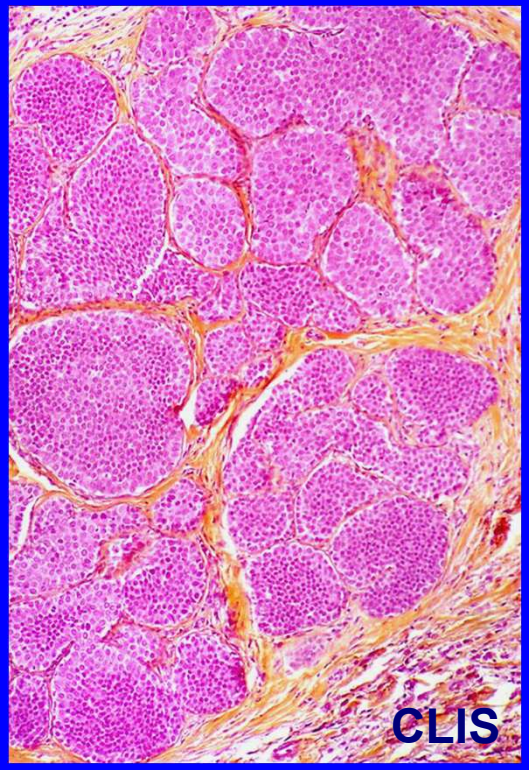


II- Le «sous-diagnostic»

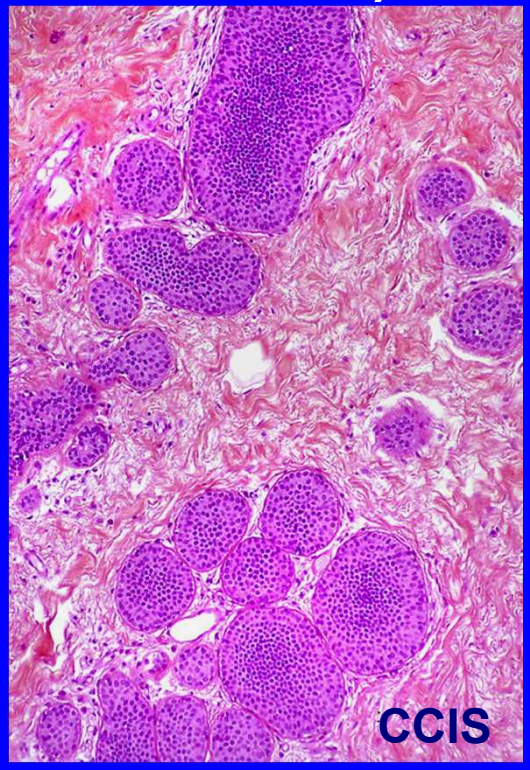
II2- Des CIS mixtes canalaire et lobulaire

- pris pour des lésions bénignes (HCS, HCA ou NL)

→ **Importance de l'IHC** (Cadhérine-E et CK5/6) Zhao *et al*. 2014, Arch Pathol Lab Med)



NL : CK5/6 - et Cadhérine-E -



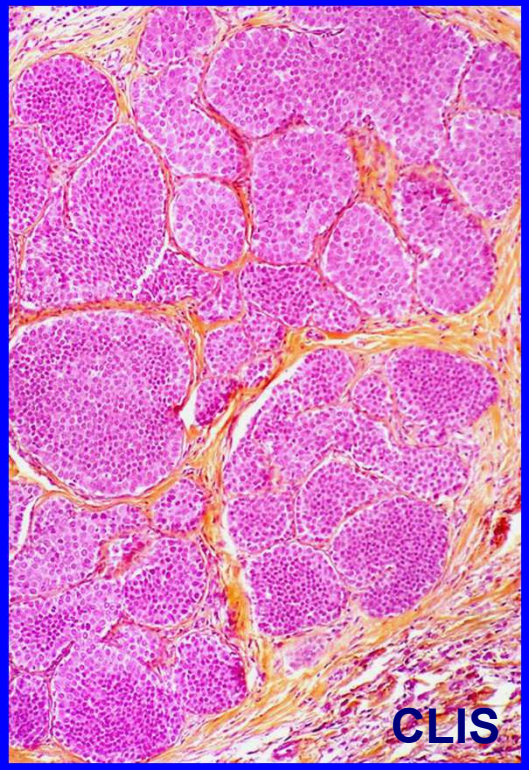
CCIS : CK5/6 - et Cadhérine-E +

II- Le «sous-diagnostic»

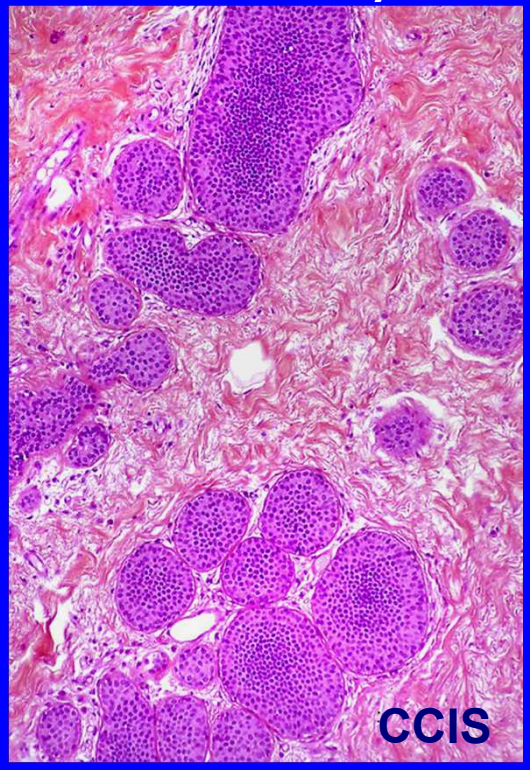
II2- Des CIS mixtes canalaire et lobulaire

- pris pour des lésions bénignes (HCS, HCA ou NL)

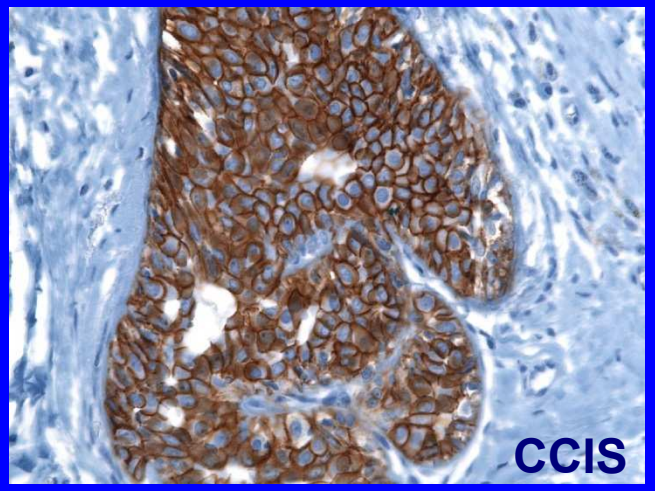
→ Importance de l'IHC (Cadhérine-E et CK5/6) Zhao *et al*. 2014, Arch Pathol Lab Med)



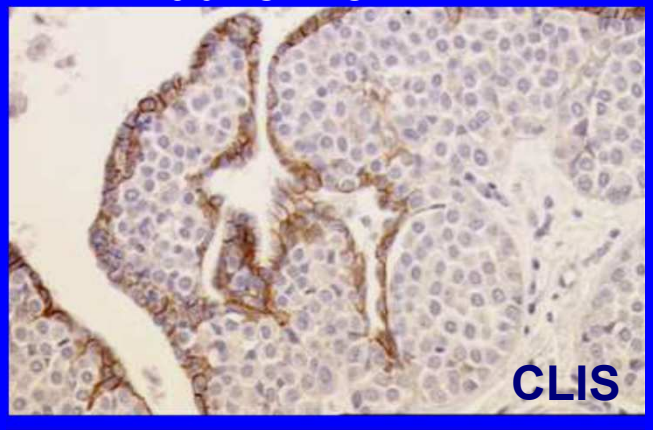
NL : CK5/6 - et Cadhérine-E -



CCIS : CK5/6 - et Cadhérine-E +



Cadhérine E

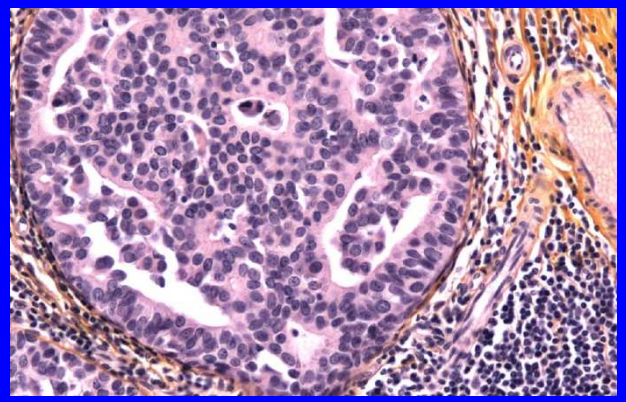


II- Le «sous-diagnostic» :

II2- Des CIS mixtes canalaire et lobulaire

- pris pour des lésions bénignes (HCS, HCA ou NL)

→ Importance de l'IHC (Cadhérine-E et CK5/6) Zhao *et al*. 2014, Arch Pathol Lab Med)



CLIS : CK5/6 - et Cadhérine-E -

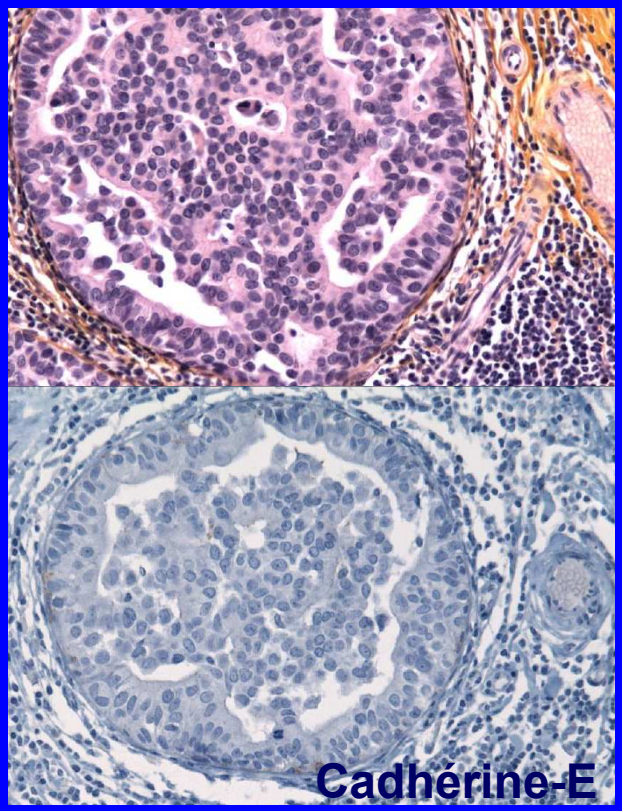
CCIS : CK5/6 - et Cadhérine-E +

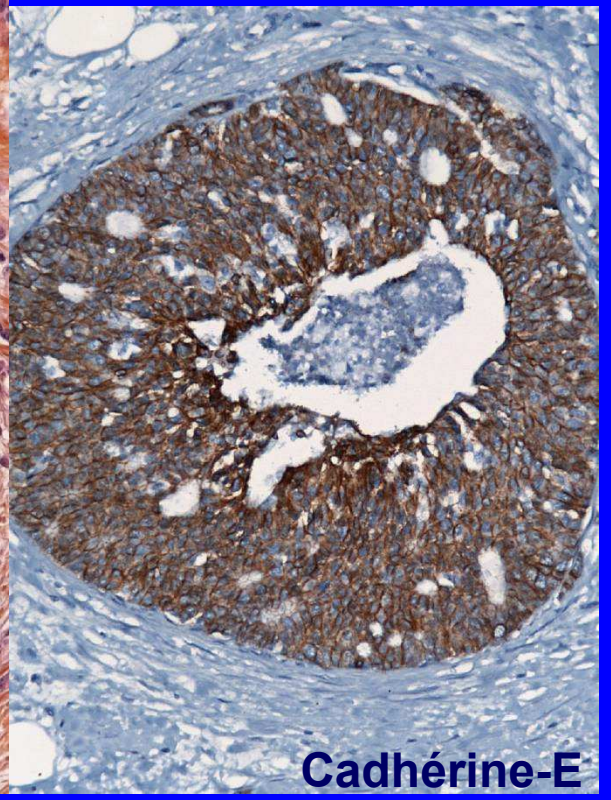
II- Le «sous-diagnostic» :

II2- Des CIS mixtes canalaire et lobulaire

- pris pour des lésions bénignes (HCS, HCA ou NL)

→ Importance de l'IHC (Cadhérine-E et CK5/6) Zhao *et al*. 2014, Arch Pathol Lab Med)





CLIS : CK5/6 - et Cadhérine-E -

CCIS : CK5/6 - et Cadhérine-E +

III- La sous-estimation :

1 - HCA sur MB :

- 25 à 30% de lésion de plus haut grade sur la pièce de résection chirurgicale

- CCIS (90% surtout G1) ou carcinome infiltrant (10%)

III- La sous-estimation :

1 - HCA sur MB :

- 25 à 30% de lésion de plus haut grade sur la pièce de résection chirurgicale

- CCIS (90% surtout G1) ou carcinome infiltrant (10%)

2 - CCIS sur MB :

- possibilité de microinvasion voire de carcinome infiltrant sur la pièce de résection chirurgicale

- en cas de foyer de microcalcification de grande taille

Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale (Pinder 2010, Mod Pathol)

1 - **Faire une synthèse** des données de la MB et de la pièce chirurgicale :

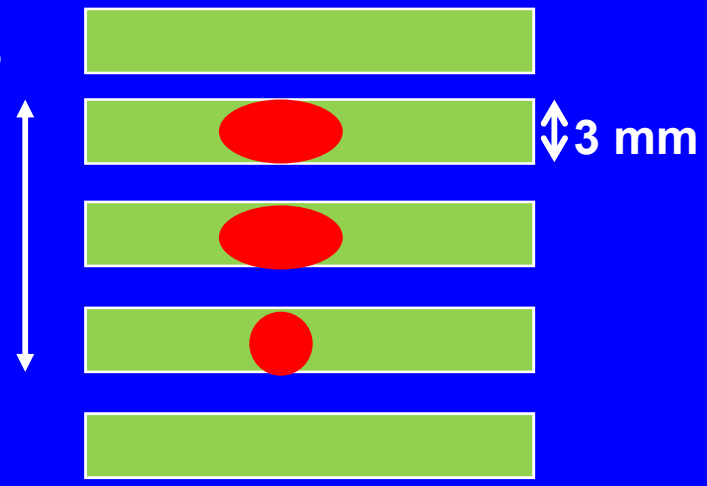
- **taille** du CCIS

- **type de CCIS** car souvent hétérogènes (le plus haut grade ou le grade prédominant ?)

Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale (Pinder 2010, Mod Pathol)

1 - **Faire une synthèse** des données de la MB et de la pièce chirurgicale :

- **taille** du CCIS

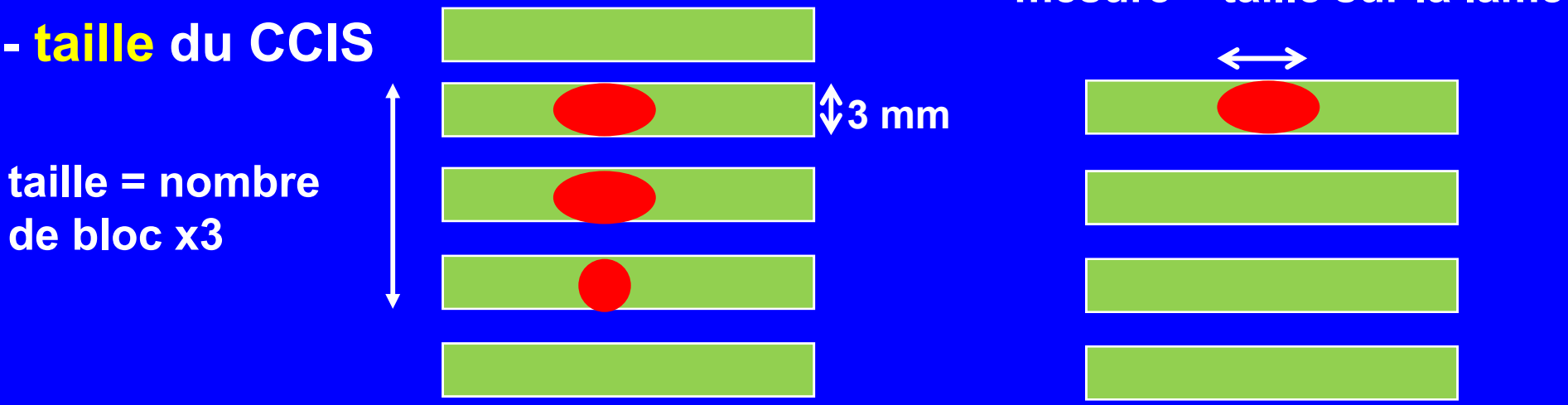


- **type de CCIS** car souvent hétérogènes (le plus haut grade ou le grade prédominant ?)

Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale (Pinder 2010, Mod Pathol)

1 - **Faire une synthèse** des données de la MB et de la pièce chirurgicale :

- **taille** du CCIS

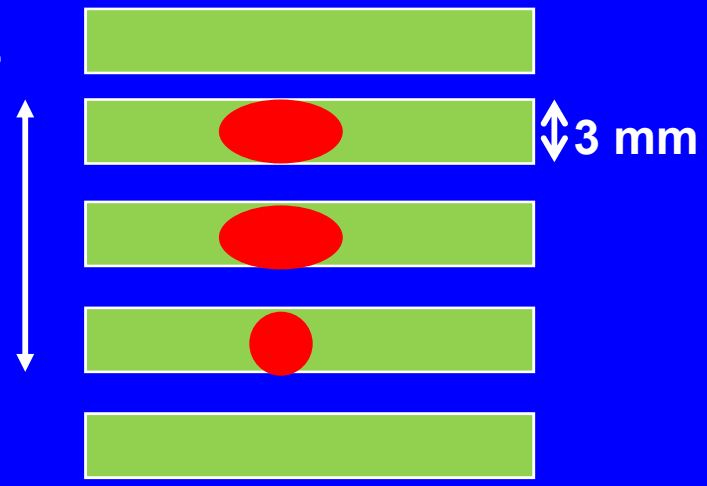


- **type de CCIS** car souvent hétérogènes (le plus haut grade ou le grade prédominant ?)

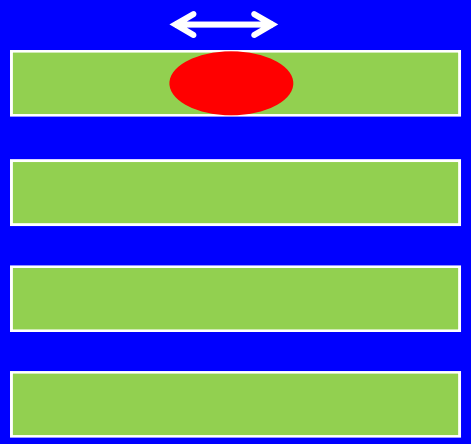
Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale (Pinder 2010, Mod Pathol)

1 - **Faire une synthèse** des données de la MB et de la pièce chirurgicale :

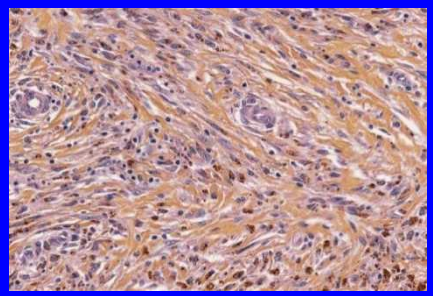
- **taille** du CCIS



mesure = taille sur la lame



- **type de CCIS** car souvent hétérogènes (le plus haut grade ou le grade prédominant ?)

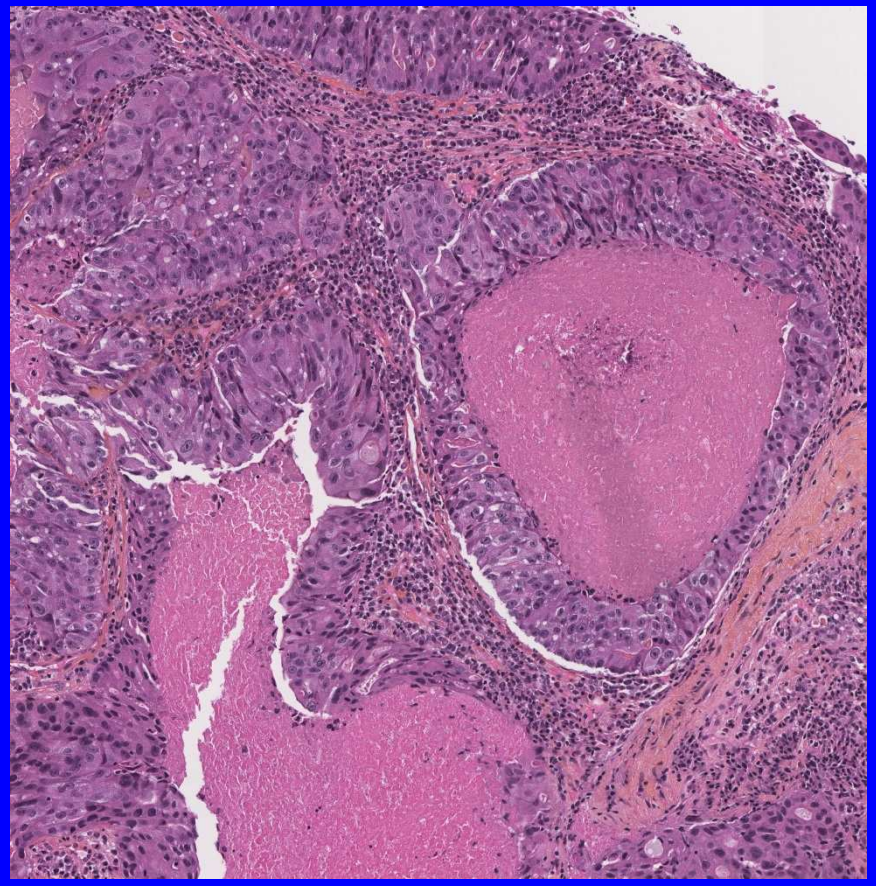


- CIS absent sur la pièce opératoire :

Il faut **rechercher la trace de MB**

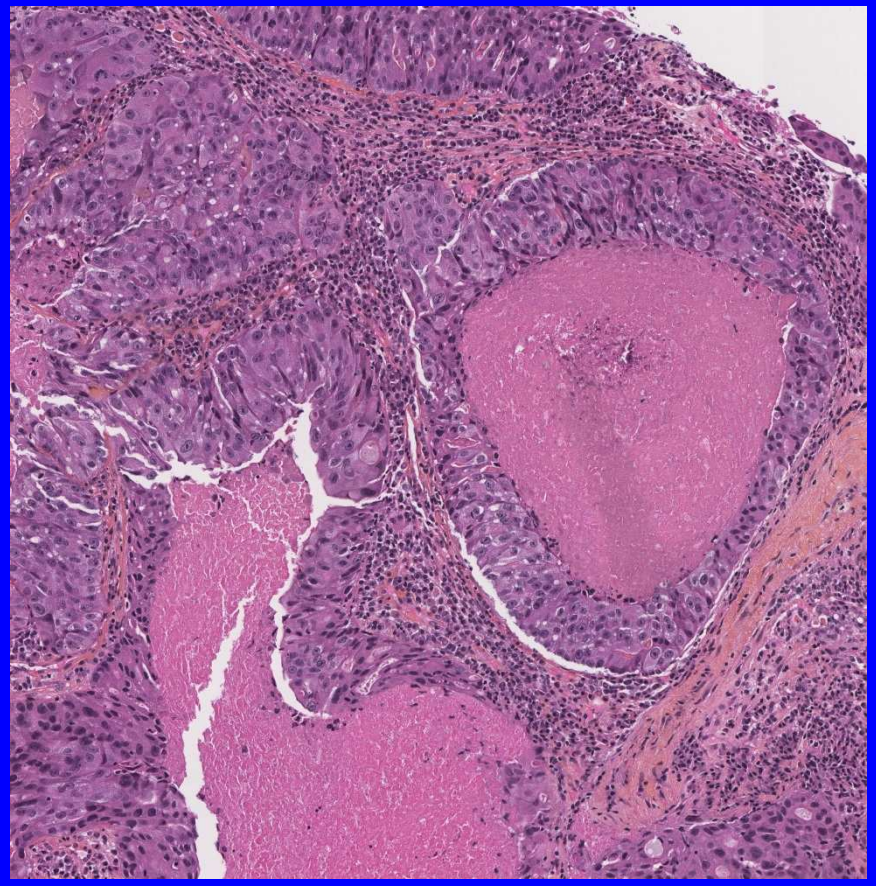
Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale

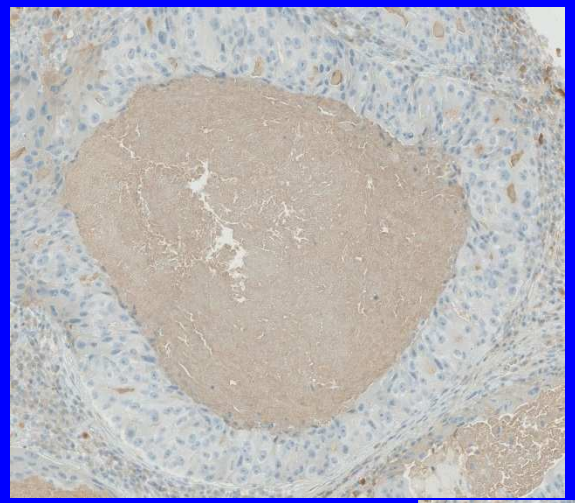
2 - Se méfier des aspects de CCIS qui correspondent à du carcinome infiltrant : IHC pour rechercher les cellules myoépithéliales



Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale

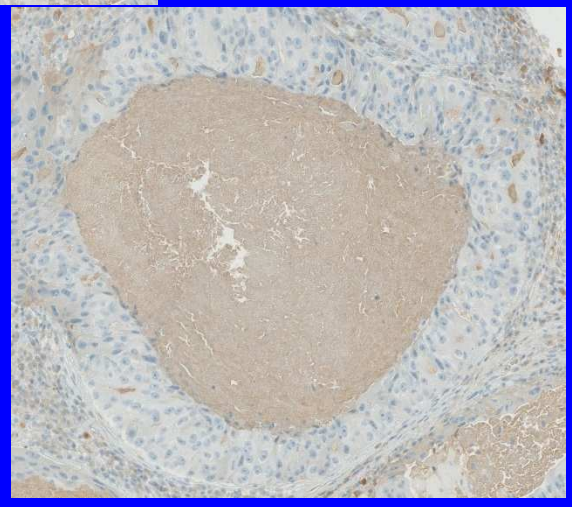
2 - Se méfier des aspects de CCIS qui correspondent à du carcinome infiltrant : IHC pour rechercher les cellules myoépithéliales





Calponine -

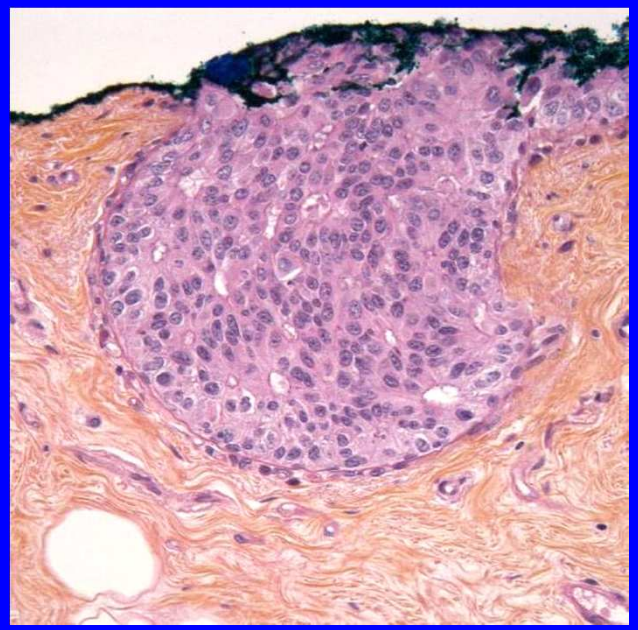
P63 -



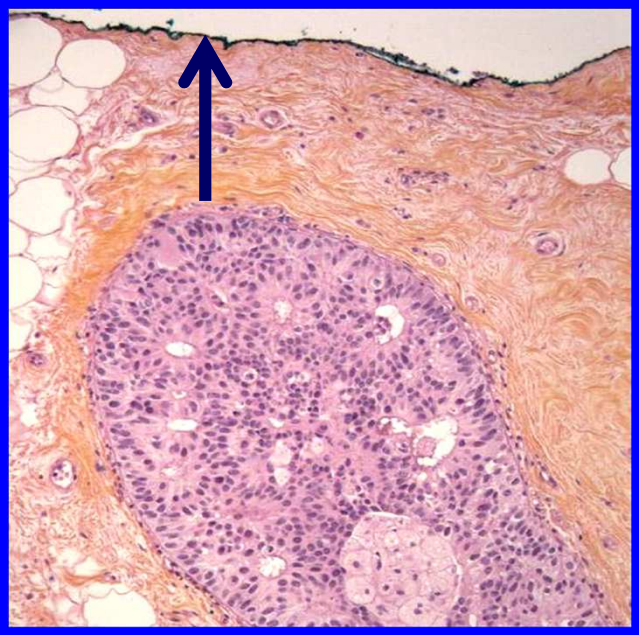
Les difficultés pour le pathologiste de la RCP post-chirurgicale

2 - Se méfier des aspects de CCIS qui correspondent à du carcinome infiltrant : IHC pour rechercher les cellules myoépithéliales

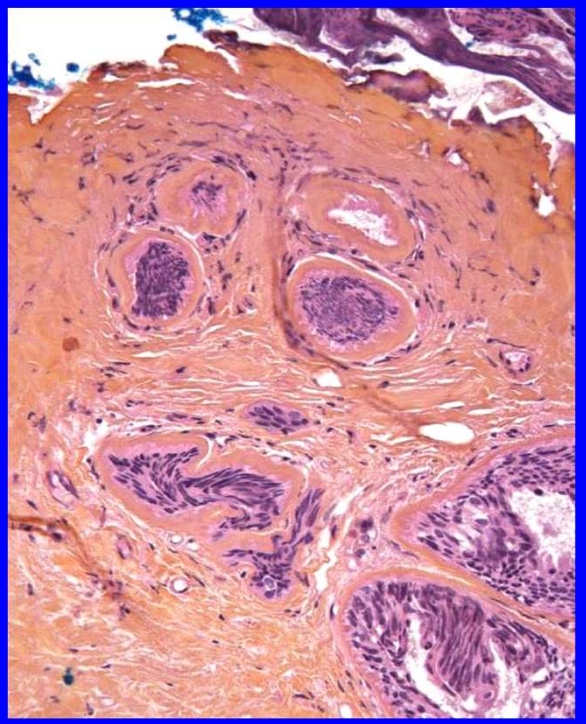
3 - Analyser les berges de résection



Non in sano



2 mm



Non analysable

Conclusions (1)

1 - **Pièges diagnostiques sur MB** (+++) :

1.1 **«surdiagnostic»** (0,02% Rakha *et al*. 2009, Cancer) :

Conclusions (1)

1 - **Pièges diagnostiques sur MB** (+++) :

1.1 **«surdiagnostic»** (0,02% Rakha *et al*. 2009, Cancer) :

- **contexte clinique** : atypies post-radiques

Conclusions (1)

1 - **Pièges diagnostiques sur MB** (+++) :

1.1 **«surdiagnostic»** (0,02% Rakha *et al*. 2009, Cancer) :

- **contexte clinique** : atypies post-radiques

- **IHC** (+++) :

+ pour l'assise **myoépithéliale** (CIS colonisant de l'adénose sclérosante ou un fibroadénome)

+ les **cellules endothéliales** («pseudo-embole »),

+ **CK/5/6 et Cadhérine-E** (HCA, HCS, NL)

Conclusions (1)

1 - **Pièges diagnostiques sur MB** (+++) :

1.1 **«surdiagnostic»** (0,02% Rakha *et al*. 2009, Cancer) :

- **contexte clinique** : atypies post-radiques

- **IHC** (+++) :

+ pour l'assise **myoépithéliale** (CIS colonisant de l'adénose sclérosante ou un fibroadénome)

+ les **cellules endothéliales** («pseudo-embole »),

+ **CK/5/6 et Cadhérine-E** (HCA, HCS, NL)

- **interpréter l'IHC avec précaution** (lésions papillaires)

Conclusions (1)

1 - Pièges diagnostiques sur MB (+++) :

1.1 «surdiagnostic» (0,02% Rakha *et al*. 2009, Cancer) :

- contexte clinique : atypies post-radiques

- IHC (+++) :

+ pour l'assise myoépithéliale (CIS colonisant de l'adénose sclérosante ou un fibroadénome)

+ les cellules endothéliales («pseudo-embole »),

+ CK/5/6 et Cadhérine-E (HCA, HCS, NL)

- interpréter l'IHC avec précaution (lésions papillaires)

- se méfier de l'adénose apocrine atypique et de l'hyperplasie papillaire apocrine

Conclusions (1)

1 - **Pièges diagnostiques sur MB** (+++) :

1.1 **«surdiagnostic»** (0,02% Rakha *et al.* 2009, Cancer) :

- **contexte clinique** : atypies post-radiques

- **IHC** (+++) :

+ pour l'assise **myoépithéliale** (CIS colonisant de l'adénose sclérosante ou un fibroadénome)

+ les **cellules endothéliales** («pseudo-embole »),

+ **CK/5/6 et Cadhérine-E** (HCA, HCS, NL)

- **interpréter l'IHC avec précaution** (lésions papillaires)

- se méfier de l'adénose apocrine atypique et de l'hyperplasie papillaire apocrine

- **pas de diagnostic de CCIS de bas grade sur MB**

Conclusions (2)

1 - Pièges diagnostiques sur MB (+++) :

1.2 «sous-diagnostic» :

Conclusions (2)

1 - Pièges diagnostiques sur MB (+++) :

1.2 «sous-diagnostic» :

- penser aux entités rares :

+ CCIS plan ou à cellules fusiformes

+ variantes de CLIS (pléomorphe, nécrose, cellules en bague à châton)

Conclusions (2)

1 - Pièges diagnostiques sur MB (+++) :

1.2 «sous-diagnostic» :

- penser aux entités rares :

+ CCIS plan ou à cellules fusiformes

+ variantes de CLIS (pléomorphe, nécrose, cellules en bague à châton)

- s'aider de l'IHC (CK5/6, Cadhérine-E, marqueurs neuro-endocrines)

Conclusions (2)

1 - Pièges diagnostiques sur MB (+++) :

1.2 «sous-diagnostic» :

- penser aux entités rares :

+ CCIS plan ou à cellules fusiformes

+ variantes de CLIS (pléomorphe, nécrose, cellules en bague à châton)

- s'aider de l'IHC (CK5/6, Cadhérine-E, marqueurs neuro-endocrines)

2 - Difficultés de la RCP post-chirugicale = synthèse des données de la MB et de la pièce opératoire (taille, grade, trace de biopsie)

Conclusions (2)

1 - Pièges diagnostiques sur MB (+++) :

1.2 «sous-diagnostic» :

- penser aux entités rares :

+ CCIS plan ou à cellules fusiformes

+ variantes de CLIS (pléomorphe, nécrose, cellules en bague à châton)

- s'aider de l'IHC (CK5/6, Cadhérine-E, marqueurs neuro-endocrines)

2 - Difficultés de la RCP post-chirugicale = synthèse des données de la MB et de la pièce opératoire (taille, grade, trace de biopsie)

→ Dialogue et confiance entre les médecins impliqués