



## **HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2008**

**« PIEGES DIAGNOSTIQUES EN PATHOLOGIE MAMMAIRE »**

**18 novembre 2008**

Laurent Arnould

Jocelyne Jacquemier

Gaëtan MacGrogan

Anne Vincent-Salomon

## **Sommaire**

- Cas N° 1**, Gaëtan MacGrogan p. 3  
 Carcinome canalaire in situ (CCIS) de bas grade nucléaire, d'architecture papillaire, micropapillaire et cribriforme
- Cas N° 2**, Anne Vincent-Salomon p.11  
 Hyperplasie canalaire atypique dans un contexte de métaplasie cylindrique avec atypies
- Cas N°3**, Gaëtan MacGrogan p.18  
 Tumeur de nature fibroépithéliale à stroma hypercellulaire
- Cas N°4**, Laurent Arnould p.27  
 Adénose microglandulaire
- Cas N°5**, Jocelyne Jacquemier p.33  
 Carcinome sécrétoire
- Cas N°6**, Laurent ARNOULD p.40  
 Carcinome métaplasique de type adénosquameux de bas grade
- Cas N°7**, Frédérique Penault-Llorca p.46  
 Carcinome à cellules fusiformes du sein ou carcinome métaplasique
- Cas N°8**, Marie-Mélanie Dauplat, Frédérique Penault-Llorca p.51  
 Métastases mammaires d'un mélanome malin.

## Cas n°1

Gaëtan MacGrogan

### Renseignements cliniques

Femme de 68 ans présentant un nodule palpable du quadrant supéro-externe du sein gauche. A l'examen mammographique, on retrouve une surdensité du quadrant supéro-externe à contours flous. A l'échographie, il existe en regard une image hypo-échogène hétérogène de 22 x 17mm. Présence d'amas carcinomateux dans les étalements de la ponction cytologique.

### Diagnostic

Carcinome canalaire in situ (CCIS) de bas grade nucléaire, d'architecture papillaire, micropapillaire et cribriforme.

### Description macroscopique

Pièce opératoire correspondant à une exérèse mammaire partielle mesurant 5,5 x 4,5 x 4,5cm. Il existe une zone indurée, plurikystique, de 20x18mm.

### Description microscopique

Présence de plusieurs structures kystiques plus ou moins agglomérées dont la lumière est occupée par une prolifération d'architecture papillaire. Les axes papillaires sont grêles et ramifiés. Ils sont bordés par des cellules épithéliales lumineuses cylindriques disposées en une seule couche ou organisées en structures micropapillaires et cribriformes. Les cellules sont polarisées par rapport à l'axe des micropapilles ou la lumière des structures cribriformes. Elles sont caractérisées par des noyaux réguliers en taille et en forme, à chromatine fine, dont la taille est  $\leq$  à 1.5 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques bénignes adjacentes. Présence en bordure de la lésion de remaniements inflammatoires cicatriciels correspondant vraisemblablement au trajet de la cytoponction antérieure. Il existe des aspects de déplacements cellulaires au sein de ces remaniements. L'examen immunohistochimique (IHC) confirme la nature néoplasique de la prolifération épithéliale qui est CK5/6 négative et met en évidence, grâce au P63, une couche discontinue de cellules myoépithéliales éparpillées le long de la paroi des kystes. Cependant les axes papillaires sont le plus souvent dépourvus de cellules myoépithéliales.

### Commentaires

Le CCIS de type papillaire est un type de CCIS caractérisé par son architecture papillaire et son extension dans les lobules et les canaux galactophoriques. L'épidémiologie, le mode de

découverte, la prise en charge, des CCIS de type papillaire ne diffèrent pas des CCIS en général. Ces lésions sont intéressantes à décrire car elles posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les autres lésions papillaires. On regroupe sous le terme de « lésion papillaire », toute lésion composée de digitations stromales présentant un axe conjonctivo-vasculaire et sur lesquelles sont disposées des cellules épithéliales luminales associées ou non à des cellules myoépithéliales. Les critères diagnostiques permettant de différencier ces différentes lésions sont basés sur leur architecture globale, le type de cellule épithéliale les constituant et de la présence ou l'absence de cellule myoépithéliale. L'utilisation de l'IHC, avec des anticorps spécifiques du P63 et des kératines de haut poids moléculaire, représente une aide certaine au diagnostic (Tableau 1). Nous allons successivement passer en revue les lésions papillaires bénignes, atypiques et malignes non-infiltrantes, en insistant sur leurs caractéristiques morphologiques et IHC[1;2]. Nous terminerons sur la conduite à tenir en présence d'une lésion papillaire diagnostiquée sur micro ou macrobiopsie.

### 1. Les lésions papillaires bénignes

Globalement, moins de 10% des lésions bénignes biopsiées correspondent à des papillomes bénins. Depuis les travaux de Ohuchi et coll[3]. on distingue 2 types de lésions papillaires :

**Le papillome intragalactophorique central** qui se définit comme une lésion centrale, en général unique, se développant au niveau d'un ou de plusieurs gros galactophores, voisins de la région sous aréolaire.

**Le papillome périphérique**, qui se présente le plus souvent sous la forme de plusieurs lésions prenant naissance dans différents lobules (papillomes multiples) avec ou sans extension dans les galactophores de gros calibre. Le terme de micropapillome est aussi utilisé pour désigner des papillomes périphériques de découverte microscopique fortuite, siégeant dans des lésions d'adénose.

#### *Sur le plan microscopique*

Les papillomes bénins sont représentés par des structures arborescentes développés au sein de canaux plus ou moins kystiques. **Leurs ramifications sont constitués par des axes conjonctivo-vasculaires bordés par des cellules myoépithéliales sur lesquelles reposent des cellules épithéliales luminales.** Des structures adénomateuses sont fréquemment mêlées aux papilles (papilloadénome) et quand les structures glanduliformes sont exclusivement présentes,

on parlera d'adénome canalaire. Différents types de remaniements peuvent être observés au niveau des papillomes : inflammation, nécrose, métaplasie (apocrine) et hyperplasie épithéliale simple. Dans ce dernier type de remaniement, les cellules épithéliales luminales bordant les axes papillaires peuvent proliférer et former des structures micropapillaires ou des plages cellulaires comblant partiellement ou totalement les espaces entre les axes papillaires et la paroi du canal. Cette population cellulaire présente un aspect polymorphe et a les mêmes caractéristiques morphologiques (chevauchement cellulaire, courant cellulaire, fentes irrégulières, etc...) et immunohistochimiques (ck5/6+) que l'hyperplasie épithéliale/canalaire simple observé dans le parenchyme mammaire (4).

### **Profil Immunophénotypique**

**P63** : Il existe un marquage nucléaire continu le long des axes conjonctivo-vasculaires témoignant de la présence d'une couche continue de cellules myoépithéliales.

**Kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14, CK17)** : On retrouve un marquage cytoplasmique variable selon le type cellulaire. L'impression d'ensemble est celui d'un tableau bigarré avec une lésion papillaire présentant un marquage positif mais hétérogène.

Les cellules myoépithéliales expriment plus ou moins intensément ces kératines et forment généralement un marquage cytoplasmique continu le long des axes papillaires. Les cellules épithéliales luminales non proliférantes sont le plus souvent négatives surtout si elles sont sécrétoires. Les cellules de l'hyperplasie canalaire simple sont majoritairement positives[4]. Enfin, les cellules apocrines sont négatives.

## **2. Papillome avec hyperplasie canalaire atypique (HCA)/ CCIS étendu à un papillome**

Au sein d'une lésion papillaire, présentant par ailleurs tous les critères d'un papillome bénin tels que décrits plus haut, on peut retrouver des foyers de néoplasie épithéliale de bas grade. Ce type de lésion est relativement rare, bien que les données épidémiologiques soient peu nombreuses. Dans l'étude de Page et coll[5]. 6.5% des papillomes présentaient des atypies épithéliales. Celles-ci sont plus fréquemment observées dans les papillomes périphériques par rapport aux papillomes centraux.

*Sur le plan microscopique*

**On retrouve des aspects de papillome bénin, mais avec des territoires où les cellules épithéliales ont les mêmes aspects morphologiques et immunohistochimiques que l'HCA ou**

**le CCIS de bas grade nucléaire.** Dans ces territoires, les cellules épithéliales luminales atypiques peuvent être de type canalaire, apocrine ou intermédiaire entre les deux. Ces cellules ont des cytoplasmes relativement abondants, des limites cytoplasmiques plus ou moins visibles, des noyaux ronds légèrement augmentés de volume et à chromatine fine, espacés les uns des autres. Les cellules s'organisent de manière polarisée en structures micropapillaires et/ou cribriformes. Dans ces territoires de prolifération néoplasique, les cellules myoépithéliales forment une couche plus ou moins continue bordant les axes papillaires.

Il n'existe pas de consensus sur la dénomination de ces lésions. Page propose d'appliquer le même critère d'extension que celui utilisé dans le parenchyme mammaire pour différencier HCA et CCIS de bas grade, à savoir un seuil de 2-3 mm[6]. Cependant, il est souvent difficile de mesurer l'étendue de ces foyers qui ont une distribution parcellaire au sein du papillome. Au moins deux études ont montré que ce type de lésions n'était pas associé à une augmentation du risque de développement ultérieur de carcinome infiltrant quand les atypies étaient confinées dans un papillome central, que celui-ci avait été enlevé en totalité et qu'il n'existait pas de prolifération épithéliale atypique dans le tissu mammaire adjacent[7]. Dans ce cas de figure, le terme de papillome avec HCA est justifié, à notre avis. Par contre, quand la néoplasie épithéliale de bas grade a une distribution plus diffuse et est retrouvée aussi bien dans le papillome que dans les structures mammaires adjacentes, nous pensons que les critères usuels de taille doivent être appliqués et le terme de CCIS étendu à un papillome doit être utilisé quand l'extension de la néoplasie épithéliale de bas grade dépasse 3mm.

Si les atypies nucléaires sont de haut grade ou s'il existe de la nécrose tumorale quelles que soient les atypies : il s'agit d'un CCIS de haut grade nucléaire ou de grade intermédiaire impliquant un papillome.

### **Profil Immunophénotypique**

**P63 :** On retrouve un marquage nucléaire continu le long des axes conjonctivo-vasculaires témoignant de la présence d'une couche continue de cellules myoépithéliales, sauf dans les territoires néoplasiques où les cellules myoépithéliales forment une couche discontinue.

**Kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14, CK17) :** On retrouve un marquage cytoplasmique variable selon le type cellulaire. Dans les territoires d'HCA ou de CCIS de bas grade, les cellules néoplasiques sont CK5/6 négatives.

### 3. Le CCIS de type papillaire

Certains CCIS ont une architecture papillaire, il s'agit généralement de CCIS de bas grade nucléaire

#### Sur le plan microscopique

**On retrouve dans les canaux et lobules une prolifération d'architecture papillaire. Les axes papillaires sont grêles et ramifiés. Ils ne sont pas bordés par des cellules myoépithéliales.**

On ne retrouve que des cellules épithéliales luminales cylindriques disposées en une seule couche ou organisées en structures micropapillaires et cribriformes. Les cellules sont polarisées par rapport à l'axe des micropapilles ou la lumière des structures cribriformes. Elles sont caractérisées par des noyaux réguliers en taille et en forme, à chromatine fine, dont la taille est  $\leq$  à 1.5 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques bénignes adjacentes. Il existe cependant une couche discontinue de cellules myoépithéliales au niveau de la paroi de ces lésions.

#### Profil Immunophénotypique

**P63 et Kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14, CK17) :** Ces lésions sont négatives avec ces types de marqueurs, sauf au niveau de leur paroi où l'on retrouve un marquage de la couche discontinue des cellules myoépithéliales.

### 4. Carcinome papillaire intrakystique (CPIK)

Il s'agit d'une lésion papillaire unique localisée dans un canal galactophore kystisé et caractérisée par une arborescence fibro-vasculaire grêle dépourvue de cellules myoépithéliales et recouverte de cellules épithéliales néoplasiques avec des caractéristiques histologiques d'un CCIS de bas grade. Le CPIK est rare et représente moins de 2 % des carcinomes mammaires[8]. L'âge moyen de découverte se situe aux alentours de 65 ans (extrêmes allant de 34 à 92 ans). Sur le plan clinique et macroscopique, rien ne distingue ce type de lésions des papillomes intracanaux centraux bénins.

#### Sur le plan microscopique

Le carcinome papillaire intrakystique est une lésion papillaire habituellement de grande taille localisée dans un canal kystisé et caractérisé par :

**-une arborescence fibro-vasculaire grêle dépourvue d'une couche de cellules myoépithéliales**

**-une prolifération épithéliale néoplasique présentant les caractéristiques morphologiques de CCIS de bas grade nucléaire.**

Les cellules épithéliales sont organisées en bordures cylindriques stratifiées, en structures cribriformes, micro-papillaires ou en plages massives. Plus rarement, le contingent épithélial présente des caractéristiques d'un carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire ou de haut grade. On peut également retrouver du CCIS dans le tissu mammaire adjacent. En périphérie des carcinomes papillaires intrakystiques, on observe fréquemment un entrappement des structures épithéliales dans la paroi fibro-hyaline donnant naissance à des aspects pseudo-infiltrants. On parlera de carcinome infiltrant associé à un carcinome papillaire intrakystique quand il existe une infiltration du tissu mammaire à l'extérieur de la paroi du CPIK.

Le CPIK est caractérisé par l'absence complète de cellules myoépithéliales bordant les structures papillaires et la paroi des lésions. De ce fait, certains auteurs estiment qu'il s'agit d'un type très bien limité et circonscrit de carcinome infiltrant[9]. Néanmoins, dans la classification OMS 2003 des lésions mammaires, le CPIK a été classé dans les lésions néoplasiques in situ car il se comporte comme le CCIS et n'est pas associé à un risque métastatique ganglionnaire ou à distance, contrairement au carcinome infiltrant[9;10].

**Profil Immunophénotypique**

P63 et Kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14, CK17) : Ces lésions sont entièrement négatives avec ces type de marqueurs.

**Points à retenir : Conduite à tenir en présence d'une lésion papillaire diagnostiquée sur micro/macrobiopsie.**

- L'identification et le typage d'une lésion papillaire est difficile sur un prélèvement micro ou macrobiopsique.
- L'examen immunohistochimique de ce type de lésions incluant la p63 et une cytokératine de haut poids moléculaire est pratiquement indispensable sauf en présence d'un papillome dépourvu de toute prolifération épithéliale.
- L'âge de la patiente ainsi que les caractéristiques cliniques, échographiques et mammographiques de la lésion sont également importants à prendre en compte.



- L'exérèse chirurgicale de ces lésions est recommandée quel qu'en soit le type. En effet le traitement des CPIK, CCIS de type papillaire, CCIS étendu à un papillome est une exérèse chirurgicale plus ou moins complétée par une radiothérapie.
- Les papillomes avec HCA et les papillomes bénins doivent être enlevés pour ne pas méconnaître, pour des problèmes d'échantillonnage liés à la micro/macrobiopsie, des territoires de carcinome associés.

**Tableau 1 : Profil immunohistochimique des lésions papillaires non infiltrantes du sein**

Lésion papillaire	P63		Kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14, CK17)
	papilles	paroi	
<b>Papillome Bénin</b>	+	+	Cellules ME + Cellules luminales +/- HCS + Métaplasie apocrine -
<b>Papillome avec HCA, CCIS étendu à un papillome</b>	+	+	Cellules ME + Cellules luminales +/- HCS + Métaplasie apocrine – HCA/CCIS -
<b>CCIS type papillaire</b>	-	+	Cellules ME – Cellules épithéliales –
<b>Carcinome papillaire intrakystique</b>	-	-	Cellules ME – Cellules épithéliales –

**Abréviations :** cellules ME : cellules myoépithéliales ; HCS : hyperplasie canalaire simple ; HCA : hyperplasie canalaire atypique ; CCIS : carcinome canalaire in situ.

### Références

- [1] Collins L, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast : selected diagnostic and management issues. *Histopathology* 2008;52:20-9.

- [2] Mulligan A, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast, a review. *Adv Anat Pathol* 2007;14:108-19.
- [3] Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F. Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. *Breast Cancer Res Treat* 1984;4:117-28.
- [4] Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000;37:232-40.
- [5] Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78:258-66.
- [6] Jensen RA, Page DL. Epithelial Hyperplasia. In: Elston CW, Ellis IO, editors. *The Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 65-90.
- [7] MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast. A clinicopathologic study of 119 cases. *Virchows Arch* 2003.
- [8] Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 1994;25:802-9.
- [9] Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1002-7.
- [10] MacGrogan G, Moinfar F, Raju U. Intraductal papillary neoplasms. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and Genetics: tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC press; 2003. p. 76-80.

CAS n°2

Anne Vincent-Salomon

**Renseignements cliniques :**

Une femme de 51 ans, sans aucun antécédent mammaire, est adressée pour un foyer de microcalcifications du quadrant supéro-externe du sein droit d'apparition récente, classé ACR4. L'examen mammaire clinique est normal. Une macrobiopsie par mammotome sous repérage est réalisée. Les microcalcifications sont présentes dans les fragments biopsiques.

**Diagnostic proposé :**

Hyperplasie canalaire atypique dans un contexte de métaplasie cylindrique avec atypies

**Description du cas présenté :**

La lame présentée intéresse du parenchyme mammaire dans lequel sont observées des lésions localisées au niveau des unités ductulo-terminales. Celles-ci sont kystiques. Les kystes sont de petite taille et proches les uns des autres (organoïdes en position lobulaire). Leur épithélium est remplacé par des cellules cylindriques, disposées en une seule ou en plusieurs couches cellulaires. Leurs pôles apicaux sont souvent sécrétoires et la lumière renferme un produit de sécrétion et des microcalcifications. Les noyaux sont parfois arrondis avec des nucléoles visibles, et sont plus souvent ovoïdes et de taille discrètement augmentée, en particulier par rapport aux cellules myoépithéliales sous-jacentes. D'exceptionnelles figures de mitoses sont visibles. Les cellules cylindriques sont volontiers stratifiées avec une prolifération cellulaire agencée en touffes et monticules. Là, les noyaux se superposent. Sur certains champs microscopiques, il existe une réelle hyperplasie épithéliale, formant des structures complexes avec des organisations des cellules autour de lumières glanduliformes.

**Devant ce diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique dans un contexte de métaplasie cylindrique avec atypies, une exérèse chirurgicale est recommandée.** Sur la mammographie post-mammotome, des microcalcifications résiduelles sont identifiées sur une vingtaine de millimètres.

Sur la pièce opératoire définitive, le diagnostic d'adénocarcinome *in situ* de type canalaire, de bas grade nucléaire dans un contexte de métaplasie cylindrique avec atypies est posé. Les limites glandulaires d'exérèse chirurgicale sont en zone saine. Le traitement a été complété par une radiothérapie externe du sein. La patiente est en rémission complète depuis 4ans.

### **Commentaires :**

Les lésions du spectre lésionnelle de métaplasie cylindrique comprennent celles de métaplasie cylindrique simple et celles de métaplasie cylindrique atypique (MCA) ou "Flat epithelial atypia" en Anglais, dans la classification de l'OMS 2003.

Les lésions de MCA sont reconnues depuis longtemps sous de nombreux termes (Lobules atypiques de type A ; carcinome intra-canaulaire de type crampon monomorphe, atypies épithéliales planes, métaplasie et hyperplasie cylindriques avec atypies).

Il est important d'utiliser des critères diagnostiques précis et de simplifier la terminologie afin d'augmenter la fiabilité du diagnostic et la reproductibilité inter-observateurs (1), en particulier lorsque ces lésions sont observées sur des macrobiopsies par mammatome puisqu'il va modifier la prise en charge des patientes. Ceci devrait également permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de ces lésions (2).

### **Aspects histologiques (2,4) :**

A faible grandissement : les lésions de MCA se développent dans les unités ductulo-terminales, qui apparaissent plus ou moins dilatées, formant des kystes d'aspect "rigide" bien arrondis, bien ouverts. Les lésions de MCA sont repérées le plus souvent dès le faible grandissement et sont souvent associées aux microcalcifications.

### A plus fort grandissement :

- **aspect cytologique** : les cellules sont cubiques ou cylindriques. Elles sont plus grandes que les cellules normales des acini lobulaires normaux (taille x 1,5 environ). Les cadres cytoplasmiques sont parfois très bien visibles, contribuant à donner un aspect "rigide" aux lésions.

Les noyaux sont présentent des atypies de bas grade ou de grade intermédiaire. Les noyaux sont augmentés de taille d'aspect monotone, soit arrondis, avec un petit nucléole bien visible, soit ovoïdes. Ils sont le plus souvent de taille supérieure à celle des noyaux des cellules myoépithéliales sous-jacentes. Les noyaux sont le plus souvent non orientés par rapport à la membrane basale. Toutefois, en particulier dans les lésions de MCA avec touffes, les noyaux peuvent être perpendiculaires à la membrane basale mais restent alors disposés vers le pôle

supérieur de la touffe en se superposant les uns les autres. Il existe de fréquentes hernies cytoplasmiques apicales sécrétoires.

- **aspect architectural** : il existe une ou plusieurs couches cellulaires (jusqu'à 4 ou 5). La bordure apicale des cellules, en particulier lorsqu'il n'existe qu'une couche cellulaire, forme une bordure bien plane (un cercle peut être dessiné suivant cette bordure). Lorsqu'il existe plusieurs couches de cellules, l'architecture reste simple avec formation de monticules et de touffes, qui peuvent parfois flotter dans la lumière du kyste. La lumière renferme volontiers des microcalcifications ou un produit de sécrétion d'aspect fragmenté, et partiellement calcifié.

Dans le tissu palléal, entourant les lésions de MCA, il peut exister un infiltrat lymphocytaire observé dans environ 30% des cas (5).

Plusieurs points importants sont à souligner :

Dans le spectre des lésions de MCA :

- Il n'y a pas de nécrose.

- Il n'y a pas de lésions d'architecture complexe. Si des structures cribriformes sont notées (structures glanduliformes, ponts, micropapilles avec pôle apical ouvert avec cellules polarisées) le diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique voir de carcinome *in situ* de bas grade de type canalaire est alors posé.

- Il est très fréquent d'observer des lésions de MCA en association à des lésions de métaplasie cylindrique simple d'une part et d'autre part il faut noter que les lésions de MCA sont très fréquemment associées à des lésions d'hyperplasie canalaire atypique, de carcinome *in situ* de bas grade ou de carcinome infiltrant de type tubuleux (6) mais également de néoplasie lobulaire *in situ*. Il faut donc, lorsque le diagnostic de MCA est posé, en particulier sur une macrobiopsie par mammotome qui n'est qu'une procédure d'échantillonnage des lésions, rechercher des lésions associées et possiblement plus péjoratives.

### **Immunophénotype**

Les lésions de MCA présentent un phénotype :

- Cytokératines 8/18 positive
- Cytokératines de haut poids moléculaire (cytokeratines 5 and 6 négatives) (7).
- Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone positifs.
- Bcl-2 positives.
- Ki67 bas.

Il est intéressant de noter que cet immunophénotype est également celui des lésions carcinomateuses in situ de type canalaire de bas grade. Il ne peut donc en aucun cas être utile pour les distinguer de lésions plus péjoratives telles que l'hyperplasie canalaire atypique ni le carcinome in situ de type canalaire.

### **Anomalies génomiques associées aux lésions de MCA :**

Les lésions de MCA et de carcinome in situ de bas grade nucléaire partagent des altérations génomiques communes comme des pertes du chromosome 16q, l'absence d'amplification d'oncogènes tels ERBB2 (2,8).

L'association morphologique fréquente entre MCA, HCA et CIS de bas grade et carcinome tubuleux (spectre lésionnel de type canalaire de bas grade) sont des arguments consistants pour penser que les lésions de MCA seraient des précurseurs précoces des lésions de HCA et CIS de bas grade mais d'évolution extrêmement lentes.

Leur association avec des lésions de néoplasie lobulaire (11 à 80% des cas), fait suggérer que ces lésions de type canalaire et de type lobulaire pourraient se développer à partir d'une cellule progénitrice commune, avant la survenue des mutations de la E-cadhérine qui permettent alors de distinguer les entités de type canalaire de celle de type lobulaire (9).

### **Diagnostic différentiel:**

1. Lésions apocrines : Les lésions de MCA et de métaplasie apocrine présentent toutes deux des cellules à pôle apical sécrétoire. Mais les cellules apocrines sont plus grandes, avec des cytoplasmes éosinophiles granulaires. Les noyaux des cellules apocrines ont des nucléoles éosinophiles proéminents, les noyaux sont en position centrale.

L'immunophénotype des lésions apocrines est différent de celui des lésions de MCA puisque les cellules sont RO/RP-, BCL2- et récepteurs aux androgènes positives (10).

2. La métaplasie cylindrique simple : les cellules en métaplasie cylindrique simple restent de taille proche de la normale. Les kystes qu'elles tapissent ne sont pas bien ouverts et "rigides". Elles sont parfois délicates à distinguer des lésions de MCA en particulier en deuxième partie de cycle menstruel, où l'imprégnation progestative modifie l'aspect des

cellules épithéliales qui ont alors des noyaux plus volumineux et nucléolés. Ces modifications nucléaires sont aussi notées au niveau des cellules myoépithéliales. La comparaison entre noyaux de cellules épithéliales et myoépithéliales doit permettre de ne pas porter de diagnostic de MCA par excès (3).

3. Carcinome canalaire *in situ* de haut grade, autrefois appelé de « type crampon » : les cellules tumorales bordant les structures canalaire et les acini dans lesquelles elles se sont développées, présentent des atypies nucléaires de haut grade. Les noyaux sont volumineux, nucléolés. Il existe volontiers de la nécrose. Si besoin, l'étude de l'immunophénotype peut aider, ces lésions carcinomateuses de haut grade étant plus fréquemment RO-/RP- et BCL2-.

### **Evolution clinique**

Les études suffisamment longues de suivi clinique des patientes porteuses de lésions de MCA sont peu nombreuses. Il a été suggéré que ce type de lésion était accompagné d'une augmentation du risque relatif de développer un cancer du sein était multiplié par 1,3 à 2. Toutefois, le risque de récurrence ou de progression vers un carcinome infiltrant chez une patiente porteuse de lésions de MCA est extrêmement faible. Le vrai risque est plutôt celui de méconnaître des lésions plus péjoratives concomitantes (11-13).

### **Points à retenir - En pratique :**

#### **1. MCA sur des macrobiopsies par mammotome :**

L'attitude est guidée par le fait que

- cette procédure est un échantillonnage des lésions repérées par mammographie+++
- les lésions de MCA sont très souvent associées à des lésions concomitantes plus péjoratives (HCA, CIS de bas grade, Carcinome tubuleux).

Ainsi, il est recommandé dans la plupart des centres de réaliser une exérèse chirurgicale, en particulier si sur les mammographies post-mammotome, il persiste des microcalcifications et que les lésions de MCA sont associées aux microcalcifications.

Dans 25 à 30% des cas, la pièce opératoire met en évidence des lésions plus péjoratives.

## 2. Sur une pièce de résection mammaire partielle :

- Il n'y a pas de donnée disponible montrant que la présence de lésions de MCA sur les limites glandulaires de mammectomie partielle augmentait le risque de récurrence locale.
- Lorsque des lésions de MCA sont observées en association à des lésions de carcinome *in situ* de type canalaire de bas grade, il n'est pas recommandé de prendre en compte les lésions de MCA pour évaluer la taille du CIS.
- Lorsque les lésions de MCA sont observées isolément sur une pièce de mastectomie partielle, elles doivent faire rechercher très attentivement des lésions du spectre des lésions de bas grade plus péjoratives (HCA, CIS bas grade, carcinome tubuleux).

## REFERENCES

1. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol* 2006;19:172-9.
2. Simpson P, Gale T, Reis-Filho J, et al. Columnar Cell Lesions of the Breast: The Missing Link in Breast Cancer Progression?: A Morphological and Molecular Analysis. *American Journal of Surgical Pathology* 2005;29:734-46.
3. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5:263-8.
4. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003;10:113-24.
5. Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? *Hum Pathol* 2007;38:35-41.
6. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Lee AH, Reis-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:417-26.



7. MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I, et al. Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 2008;52:689-97.
8. Moinfar F, Man YG, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer* 2000;88:2072-81.
9. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and Molecular Evolutionary Pathways of Low Nuclear Grade Invasive Breast Cancers and Their Putative Precursor Lesions: Further Evidence to Support the Concept of Low Nuclear Grade Breast Neoplasia Family. *Am J Surg Pathol* 2008.
10. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology* 2008;52:3-10.
11. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, et al. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch* 2007;451:1-10.
12. Guerra-Wallace MM, Christensen WN, White RL, Jr. A retrospective study of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions and the association with cancer. *Am J Surg* 2004;188:395-8.
13. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26:1095-110.

### Cas n°3

Gaëtan MacGrogan

#### Renseignements cliniques

Femme de 47 ans, tumeur inflammatoire de 15 x 12cm du quadrant supéroexterne du sein droit, mobile par rapport aux plans cutané et profond, augmentant progressivement de volume depuis 2 ans. Masse hypoéchogène à la mammographie. Microbiopsie.

#### Diagnostic

Fragment d'une tumeur de nature fibroépithéliale à stroma hypercellulaire qui dans le contexte clinique évoque une tumeur phyllode dont on ne peut préciser le grade compte tenu de l'exigüité du prélèvement.

#### Description macroscopique

Fragment microbiopsique de 15mm de long.

#### Description microscopique

A l'examen histologique, il s'agit d'un fragment d'une tumeur de type fibroépithélial où l'on note un déséquilibre dans le rapport entre le stroma et les structures épithéliales. Ces dernières sont représentées par des structures glandulaires, paraissant focalement plus ou moins déformées et étirées. Ces structures sont bordées par un épithélium de type canalaire, non atypique, focalement très légèrement hyperplasique. Ces structures sont disposées dans un stroma hypercellulaire au niveau duquel on observe une prolifération de cellules fusiformes ne présentant pas d'atypie cytonucléaire marquée, ni de mitose

#### Commentaires

##### 1. Clinique

La tumeur phyllode (TP) est une tumeur rare représentant 0.5% des tumeurs primitives du sein. L'âge moyen de découverte est de 45 ans soit environ 15 ans après l'âge moyen de découverte des adénofibromes. La TP semble survenir plus précocement et avec une plus grande fréquence chez les femmes originaires du sud est asiatique et d'Amérique latine. Cette tumeur est exceptionnelle chez l'adolescente.

La TP se présente le plus souvent sous la forme d'un nodule palpable que rien ne distingue cliniquement d'un adénofibrome banal. Parfois il existe une notion de croissance rapide de novo ou à partir d'un nodule connu depuis plusieurs années.

La mammographie met en évidence une opacité arrondie ou polylobée, à contours nets. L'échographie est souvent plus parlante et le diagnostic de TP pourra être évoqué en particulier en cas de remaniements kystiques se traduisant par un nodule plein régulièrement circonscrit comportant des zones pleines et kystiques avec un renforcement postérieur.

## 2. Macroscopie :

Il s'agit le plus souvent d'un nodule dont la taille moyenne est de 4 à 5 cm avec des extrêmes allant de 1 à 20cm. Le développement du dépistage a fait qu'il n'est plus rare de découvrir des lésions de petite taille (1 à 2 cm). Ce nodule est macroscopiquement bien limité, d'aspect charnu à la coupe, parcouru de fentes plus ou moins élargies ou kystisées donnant un aspect foliacé (phyllos = feuille en grec). On peut y observer des remaniements hémorragiques voire nécrotiques d'autant plus fréquents que la tumeur sera de grande taille.

## 3. Microscopie:

Il s'agit d'une prolifération fibroépithéliale, plus ou moins bien limitée par rapport au tissu mammaire adjacent. L'image d'ensemble se traduit au faible grossissement par une prédominance du contingent stromal et une répartition inégale des structures épithéliales sur la surface tumorale examinée..

**Le stroma tumoral** est l'élément distinctif le plus important. Dans la TP le stroma est caractérisé par :

- Son hypercellularité
- Sa répartition hétérogène avec des zones hyper cellulaires à tropisme périépithélial et des zones hypo cellulaires plus à distance. Ces zones hypo cellulaires sont fréquemment oedémateuses ou hyalinisées.
- Son caractère expansif marqué avec une architecture intracanaliculaire prédominante et présence de bourgeons stromaux intrakystiques.

**Les structures épithéliales** sont représentées le plus souvent par des fentes très allongées (architecture intracanaliculaire), plus ou moins élargies et kystisées. On peut observer néanmoins des tubes plus réguliers (architecture péricanaliculaire). Le revêtement épithélial de ces structures

est hyperplasique dans un tiers des cas et peut être le siège d'une métaplasie malpighienne dans 10% des cas.

On retrouve, fréquemment en bordure et accolé à la lésion, un foyer correspondant à un adénofibrome. L'association entre adénofibrome et TP n'est pas rare soulevant l'hypothèse d'une filiation entre les deux lésions.

#### **4. Diagnostic des tumeurs phyllodes sur micro/macrobiopsies**

Le problème qui se pose en pratique devant une tumeur fibroépithéliale sur micro/macrobiopsie est de savoir s'il existe des arguments permettant de suspecter une tumeur phyllode rendant l'exérèse chirurgicale de la lésion nécessaire ou si les aspects morphologiques sont en faveur d'un adénofibrome permettant éventuellement d'en éviter l'exérèse. Le diagnostic de tumeur phyllode dans ces conditions est difficile et repose sur un faisceau d'arguments morphologiques dont aucun n'est en soi-même pathognomonique[1-3].

Une forte densité cellulaire stromale sur au moins la moitié de la surface du fragment microbiopsique et la présence de plages stromales pures occupant la totalité d'un champ microscopique au X100 sont en faveur d'une TP.

La présence d'une fragmentation de la microbiopsie avec des morceaux bordés sur une ou deux côtés par de l'épithélium est en faveur d'une TP.

Un pléomorphisme nucléaire important et des éléments hétérologues atypiques sont en faveur de la TP de grade III.

La présence de mitoses stromales sur un tiers à trois quarts de la biopsie sont en faveur d'une TP, alors que des mitoses sont rarement observées dans les adénofibromes et dépassent rarement 2 pour 10 champs au X400. De même un index Mib1 élevé est en faveur d'une TP.

La présence d'adipocytes mêlés aux cellules stromales fusiformes est en faveur d'une TP, en sachant qu'on peut observer le même phénomène dans les hamartomes mammaires.

Malgré tous ces critères morphologiques il est bien souvent difficile de différencier tumeur phyllode et adénofibrome sur micro/macrobiopsie. De ce fait il faut s'aider des critères cliniques et d'imagerie. Une lésion de croissance rapide, une taille supérieure à 3 cm, la présence de septas dans la lésion en échographie sont des arguments incitant à l'exérèse pour éliminer une tumeur phyllode. Par contre l'âge et les aspects mammographiques ne sont pas suffisamment discriminants.

En résumé, devant des arguments cliniques, échographiques et/ou histologiques faisant suspecter une tumeur phyllode il faut faire une réponse prudente de type « lésion fibroépithéliale dont les aspects morphologiques ne permettent pas d'exclure une tumeur phyllode rendant son exérèse souhaitable ».

## 5. Facteurs Pronostiques

**Les caractéristiques histologiques du stroma** de la TP sont les principaux facteurs déterminant le risque métastatique[4-7]. Il ressort de la littérature que les caractères morphologiques principaux à rechercher sont:

- **L'aspect de l'interface entre la tumeur et le parenchyme mammaire adjacent** : Cette interface peut être régulière de type "pushing" ou infiltrante. Dans ce dernier cas, les cellules stromales en périphérie de la lésion forment des languettes dissociant les structures bénignes adjacentes ou englobant des adipocytes. Le caractère infiltrant est un facteur de mauvais pronostic.
- **Le compte des mitoses sur 10 champs au fort grossissement (x400)** : Celui-ci doit être effectué sur le contingent stromal le plus cellulaire, c.a.d. le plus souvent dans les régions péri-épithéliales. Il n'existe pas de consensus quand au seuil à utiliser pour grader les TP. Il semble que le seuil de 10 mitoses pour 10 champs au fort grossissement soit le plus utilisé à l'heure actuelle. Un compte de mitoses supérieur à dix est un facteur de mauvais pronostic
- **Les atypies nucléaires des cellules stromales** qui quand elles sont marquées sont un facteur de mauvais pronostic
- **La présence de zones stromales dépourvues de structures épithéliales occupant la totalité d'un champ microscopique au faible grossissement (x40)** est également un facteur de mauvais pronostic. Mais il faut également que ces zones soient hypercellulaires ou qu'elles comportent des atypies nucléaires.
- **La présence de foyers de nécrose stromale** est un facteur de mauvais pronostic
- **La présence de territoires de différenciation sarcomateuse hétérologue** en particulier des territoires de type chondrosarcomateux, ostéosarcomateux, léiomyosarcomateux et rhabdomyosarcomateux serait un facteur de mauvais pronostic. Mais la présence de territoires de type liposarcomateux et à fortiori de tissu adipeux mature ne constitueraient pas un facteur de mauvais pronostic.

Aucun facteur histologique n'est en lui-même susceptible de prédire l'évolution, c'est pourquoi des systèmes de grading des TP combinant ces différents facteurs ont été proposés ; ces systèmes sont plus ou moins parfaits et là encore il n'existe pas de consensus mais on peut raisonnablement classer les TP en :

**TP de grade 1** quand il n'existe aucun facteur péjoratif.

**TP de grade 2** comportant seulement 1 à 2 facteurs péjoratifs. L'existence du grade 2 ne fait pas l'unanimité. Si pour certains, il est arbitraire et sans valeur prédictive, pour d'autres il est justifié pour éviter une surestimation de malignité.

**TP de grade 3** quand il existe 3 facteurs péjoratifs ou plus.

#### **Place des autres critères morphologiques :**

La présence d'une hyperplasie pseudo-angiomateuse du stroma et l'absence d'envahissement des limites d'exérèse réduisent de moitié le risque de récurrence locale. La positivité des marges, le caractère expansif de la prolifération stromale, une cellularité importante et les atypies cellulaires marquées sont des facteurs de risque métastatique. Dans une récente étude multivariée portant sur une série de 106 patientes, le seul facteur prédictif pour la survie était les atypies nucléaires[8].

#### **Place des critères immunohistochimiques**

La positivité stromale du CD10 pourrait aider à différencier les lésions bénignes (fibroadénome et tumeur phyllode bénigne) des lésions malignes (tumeur phyllode border line et tumeur phyllode franchement maligne). En effet, sa positivité est corrélée de façon significative avec le grade de malignité, retrouvée dans respectivement 3%, 6%, 31% et 50% des AF, TP bénigne, borderline et maligne[9].

La positivité du P53 au niveau des cellules épithéliales, myoépithéliales et stromales et la positivité du CD117 au niveau des cellules épithéliales et stromales seraient corrélés au grade, mais seul le CD 117 est prédictif des rechutes[10].

Enfin, l'EGFR est positif dans 20 % environ des tumeurs phyllodes, le plus souvent dans les tumeurs malignes. Sa positivité est corrélée positivement avec celle de P53, p16, Cycline A, Cycline E, Ki67 et c-Kit.

## 6. Diagnostic différentiel

Pour les TP de grade 1 le diagnostic différentiel se pose avec l'adénofibrome banal et ses variantes. Ce diagnostic différentiel est parfois difficile et repose sur un faisceau d'arguments histologiques. Dans l'adénofibrome les rapports entre structures épithéliales et stroma sont plus harmonieux par rapport à la tumeur phyllode. Pour les TP de grade 3 le diagnostic différentiel se pose avec les sarcomes primitifs du sein et le carcinome sarcomatoïde.

**L'Adénofibrome juvénile** est également une tumeur rare représentant environ 4% de l'ensemble des adénofibromes. Cette lésion s'observe, dans la majorité des cas, chez des patientes de moins de 20 ans. Mais elle peut également survenir chez des femmes plus âgées et on lui préfère alors le terme **d'adénofibrome cellulaire**. Sur le plan clinique, rien ne le distingue de l'adénofibrome simple si ce n'est une tendance à croître plus rapidement et à être de plus grande taille. A l'examen microscopique, cette lésion est caractérisée par une hyperplasie mixte stromale et épithéliale et est plus souvent d'architecture péricanaliculaire que mixte. Le stroma présente des zones d'hypercellularité alternant avec des zones hypocellulaires hyalinisées. On ne retrouve pas le déséquilibre du rapport stroma / structures épithéliales caractéristique de la TP et les structures épithéliales sont ici réparties de façon homogène sur toute la surface de la tumeur. Les structures épithéliales sont le siège d'une hyperplasie canalaire d'intensité variable fréquemment floride formant des structures micropapillaires gynécomastoïdes ou des plages cellulaires massives et fenestrées. On peut observer des atypies nucléaires de bas grade (population monotone de petits noyaux ronds hyperchromatiques) au sein de cette hyperplasie canalaire avec des ébauches de structures cribriformes sans qu'aucune signification pronostique en termes de risque de survenue ultérieure de carcinome infiltrant n'ait été démontrée. Cette lésion ne récidive pas après exérèse simple.

**Les sarcomes primitifs du sein** peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec la TP de grade 3 surtout quand le contingent stromal dans cette dernière lésion est nettement prédominant, occultant le contingent épithélial. **Le fibrosarcome mammaire** est une entité rare et un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminé la possibilité d'une TP de grade 3 avec stroma homologue. **Le chondrosarcome, l'ostéosarcome, le liposarcome, le rhabdomyosarcome et le léiomyosarcome primitifs mammaires** sont également très rares et sont des diagnostics d'exclusion après avoir formellement éliminé une TP de grade 3 avec stroma hétérologue. Sur le plan morphologique, il faudra rechercher attentivement, après un échantillonnage soigneux de

ces lésions, l'absence de structures épithéliales bénignes caractéristiques de la TP. **Le carcinome métaplasique sarcomatoïde** et **L'adénomyoépithéliome** sont traités par ailleurs dans ce symposium.

### **7. Evolution/Pronostic**

Globalement, les TP récidivent localement dans environ 20 à 30% des cas et donnent des métastases dans 10% des cas en général dans les 3 ans après l'exérèse initiale. La plupart des décès, liés aux TP métastatiques surviennent dans les 5 ans.

**Les récidives locales** présentent les mêmes caractères morphologiques que les tumeurs initiales ou sont de grade plus élevé. Ces récidives sont parfois fatales quand il y a une extension directe de la tumeur à la paroi thoracique. Le facteur majeur prédisposant à la récurrence locale est l'exérèse chirurgicale incomplète ou sans marge de sécurité suffisante. Les autres facteurs prédisposant à la récurrence locale sont le caractère infiltrant en bordure de la lésion, la présence de nodules satellites périphériques et le grade, les TP de grade 2 et 3 récidivant plus fréquemment.

**Les métastases** se font par voie hématogène et les sites secondaires sont ubiquitaires, les plus fréquents étant le poumon, l'os et le cœur. Les métastases sont constituées uniquement par le contingent stromal sarcomateux de la TP. Seul un cas a été décrit dans la littérature de métastase pulmonaire de TP associant un contingent stromal fibrosarcomateux et liposarcomateux et des structures épithéliales bordées par des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales GCDFP15, RE et RP positives.

La grande majorité des métastases sont associées à une TP de grade 3 dont le risque métastatique est de 25% à 3 ans.

### **8. Traitement**

Les TP de grades 1 ou 2 sont traitées par exérèse complète avec recommandation d'une collerette de tissu sain. Pour les récidives éventuelles, seront discutées une exérèse simple ou une mastectomie. Si le diagnostic de TP de grade 1 ou 2 est porté après simple énucléation, il est recommandé une reprise du lit d'exérèse. Néanmoins certains auteurs s'autorisent une simple surveillance en cas de TP de grade 1.

Les TP de grade 3 étaient jusqu'à présent traitées par mastectomie simple sans curage. La tendance actuelle est d'étendre à ces tumeurs le traitement conservateur avec nécessité absolue d'exérèse large.



Le traitement doit bien sûr, être discuté non seulement sur le plan carcinologique mais aussi sur les résultats esthétiques, en fonction du volume de la tumeur par rapport à celui du sein.

### **Points à retenir - Diagnostic des tumeurs phyllodes sur micro/macrobiopsies**

En faveur d'une TP

- Sur le plan clinique : lésion de croissance rapide, taille supérieure à 3 cm. L'âge de survenue n'est pas un critère discriminant.
- Sur le plan radiologique : présence de septas dans la lésion en échographie, mammographie non contributive
- Sur le plan microscopique
  - forte densité cellulaire stromale sur au moins la moitié de la surface du fragment microbiopsique et présence de plages stromales pures occupant la totalité d'un champ microscopique au X100
  - une fragmentation de la microbiopsie avec des morceaux bordés sur une ou deux côtés par de l'épithélium.
  - Un pléomorphisme nucléaire important et des éléments hétérologues atypiques sont en faveur de la TP de grade III.
  - Présence de mitoses stromales sur un tiers à trois quarts de la biopsie (mitoses rares dans les adénofibromes et rarement >2 pour 10 champs au X400).
  - index Mib1 élevé
  - Présence d'adipocytes mêlés aux cellules stromales fusiformes.
- Sur biopsie si suspicion de TP, faire une **réponse prudente** de type « lésion fibroépithéliale dont les aspects morphologiques ne permettent pas d'exclure une tumeur phyllode rendant son exérèse souhaitable ».

### **Références**

- [1] Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery* 2006;140:779-84.
- [2] Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG, Jr., Holden JA, Cha I, Bauermeister DE, et al. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision? *Am J Clin Pathol* 2005;124:342-54.

- [3] Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis, and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology* 2008;52:45-57.
- [4] de Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast [see comments]. *Br J Surg* 1999;86:396-9.
- [5] Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992;69:141-7.
- [6] Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
- [7] Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2005;123:529-40.
- [8] Ben HJ, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006;192:141-7.
- [9] Zamecnik M, Kinkor Z, Chlumska A. CD10+ stromal cells in fibroadenomas and phyllodes tumors of the breast. *Virchows Arch* 2006;448:871-2.
- [10] Tan PH, Jayabaskar T, Yip G, Tan Y, Hilmy M, Selvarajan S, et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 2005;18:1527-34.

Cas n° 4

Laurent ARNOULD

**Renseignements cliniques :**

Découverte chez une femme de 66 ans, lors d'une mammographie de dépistage, d'une lésion stellaire classée ACR5 de 7 x 5 mm à l'union des quadrants externes du sein gauche.

Exérèse de la lésion après repérage par un harpon.

**Diagnostic :** Adénose microglandulaire

**Description macroscopique :** La pièce de segmentectomie mammaire, adressée repérée dans l'espace par plusieurs fils de suture, mesure 6,5 X 6 X 2 cm. Elle est centrée par une lésion légèrement indurée mais non pierreuse, mal limitée, mesurant 2 X 1,3 X 1 cm. Cette lésion affleure l'une des berges d'exérèse. Le parenchyme mammaire de voisinage est en involution adipeuse. Une recoupe orientée, effectuée en regard de la tumeur est adressée secondairement. Elle est constituée d'un parenchyme mammaire normal.

**Description histologique du cas :** L'ensemble de la zone macroscopiquement pathologique a été inclus et des prélèvements péri-lésionnels ont également été effectués. Au niveau de la lésion macroscopique, mais également dans le tissu mammaire adjacent, on note la présence de nombreuses structures tubuleuses de petite taille, arrondies et régulières, disposées de façon anarchique au sein du tissu mammaire qui est le siège, dans la zone indurée, d'une fibrose dense, parfois hyaline. Ailleurs, les petits tubes se dispersent entre les lobules adipeux ou entre les structures glandulaires normales. La lumière de ces tubes contient souvent une sécrétion éosinophile assez dense. Les cellules qui bordent les tubes sont cubiques, dotées d'un cytoplasme souvent clair et d'un noyau arrondi dépourvu d'atypie ou de mitose. Il n'y a pas de cellule myoépithéliale visible. La coloration par le PAS, sans ou avec digestion par l'amylase, permet de mieux mettre en évidence la sécrétion endoluminale ainsi que la membrane basale périlitubulaire qui apparaît épaissie. L'étude immunohistochimique (anti-calponine et anti-P63) confirme l'absence de cellules myoépithéliales entre la basale et les cellules épithéliales. Ces dernières sont diffusément et intensément marquées par l'anti-PS100. L'étude de l'expression des

récepteurs hormonaux (RE et RP) et de HER2 est négative. **Le diagnostic d'adénose microglandulaire**, qui avait été porté sur la microbiopsie préalable, est confirmé par la morphologie et l'immunohistochimie.

Au centre de cette zone d'adénose microglandulaire, on retrouve une zone plus compacte (non présente sur la lame sélectionnée pour le séminaire), où les structures épithéliales sont volontiers fusionnées, réalisant des cordons anastomotiques ou des structures polyadénoïdes ou alvéolées. A ce niveau, il existe une stroma réaction peu cellulaire mais très dense, parfois hyaline. A ce niveau, les cellules sont légèrement plus atypiques avec quelques mitoses. Dans cette zone, les résultats de l'immunohistochimie sont identiques à ceux observés au niveau de l'adénose microglandulaire en dehors d'un index Ki67 légèrement augmenté. **Le diagnostic d'adénocarcinome infiltrant survenant dans un contexte d'adénose microglandulaire** est proposé.

A noter que les lésions d'adénose microglandulaire sont retrouvées au contact de plusieurs tranches de section chirurgicale et dans la recoupe, et qu'après une seconde exérèse conservatrice également atteinte par l'adénose, une mammectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été effectuée. Des petites plages d'adénose microglandulaire sont encore présentes dans cette troisième exérèse. Aucun traitement adjuvant ne sera proposé et la patiente est sans signe d'évolution depuis 2 ans.

#### **Commentaires :**

L'adénose microglandulaire est une lésion bénigne très rare, caractérisée par une prolifération anarchique de tubes de petit calibre pouvant simuler cliniquement et histologiquement un cancer infiltrant (1-3).

1. **Présentation clinique :** Cette lésion, de découverte souvent fortuite, a été décrite chez des femmes âgées de 28 à 82 ans, présentant une masse mal définie du sein, de taille variable, difficilement mesurable, allant d'environ 1 cm jusqu'à 20 cm. La majorité des lésions ont une taille qui se situe aux alentours de 3-4 cm.
2. **A l'examen macroscopique,** l'adénose microglandulaire ne présente pas de caractéristique particulière. Elle se présente sous la forme d'une zone blanchâtre aux contours irréguliers, à la consistance ferme, plutôt élastique.
3. **A l'examen histologique,** l'adénose microglandulaire ne présente pas, comme les autres types d'adénose, un aspect organoïde dans lequel on arrive plus ou moins à retrouver une

organisation lobulaire. Elle se caractérise en revanche par une prolifération de petits tubes arrondis, assez réguliers, infiltrant au hasard le parenchyme mammaire entre les structures normales préexistantes. Ces tubes, qui ne sont jamais anguleux, se dispersent dans un tissu conjonctif adipeux ou hyalin paucicellulaire, n'évoquant pas un stroma tumoral. La lumière des petits tubes renferme très volontiers une sécrétion éosinophile tout à fait particulière. Cette sécrétion est bien colorée par le PAS avec ou sans digestion par l'amylase. De façon tout à fait surprenante pour une lésion bénigne, les structures tubuleuses sont bordées d'une seule assise cellulaire. Il s'agit de cellules épithéliales cubiques dotées d'un cytoplasme faiblement éosinophile, souvent clarifié. Ces cellules sont de façon caractéristique cytokératine+, PS100+ (très fortement), EMA-. Elles reposent directement sur la membrane basale qui apparaît épaissie et peut être mise en évidence par les marqueurs de membrane basale (laminine et collagène IV en immunohistochimie, colorations de Gomori, ou de PAS ) ou en microscopie électronique. Les cellules myoépithéliales sont absentes (4-6). Cette absence est mieux attestée par l'immunohistochimie (anti-actine, anti-calponine ou anti p63).

4. **Critères diagnostiques :** Le diagnostic peut être très difficile sur un matériel biopsique où l'architecture, l'absence de stroma réaction, l'absence de contingent intra-canauxaire et l'existence de la sécrétion éosinophile endoluminale sont moins facilement analysables. Il a été décrit dans la littérature des cas de carcinome in situ (canauxaire ou lobulaire) ou, comme dans notre observation, de carcinome infiltrant au sein des foyers d'adénose microglandulaire (7-9). La coexistence de ces lésions pose le problème du potentiel éventuellement préneoplasique de ces lésions d'adénose microglandulaire (7). Sur une série de 60 patientes, il a été rapporté jusqu'à 23% de cancers (8). Les critères de malignité sont mal définis. Dans la lésion carcinomateuse, les glandes sont plus tassées, avec un stroma dense, et on note des atypies et des mitoses. Il existe souvent des zones de transition avec des zones d'adénose microglandulaire atypique où les noyaux sont plus irréguliers et où les structures tubuleuses sont moins bien dessinées. On peut également s'aider de l'immunohistochimie avec une disparition du marquage pour l'anti-laminine ou l'anti-collagène IV (9), ou par l'augmentation de l'index Ki67. Le pronostic des carcinomes survenant au sein d'une adénose microglandulaire serait favorable, mais les séries de la littérature sont rares et avec de petits effectifs (8).

5. **Le diagnostic différentiel** de l'adénose microglandulaire se pose essentiellement avec un carcinome tubuleux (3,6,9) et à un moindre degré avec l'adénose tubuleuse et l'adénomyoépithéliome tubuleux (10). Les critères de diagnostic différentiels sont résumés dans le tableau 1.

6. **La pathogénie de l'adénose microglandulaire** est inconnue, mais l'absence de monoclonalité par analyse des polymorphismes de restriction ne plaide pas en faveur d'une authentique lésion néoplasique (9). Les cas de récurrence après exérèse sont rares.

**Points importants à retenir :**

1. L'adénose microglandulaire est une entité rare qu'il faut connaître du fait de ses diagnostics différentiels et entre autres de la possibilité de le confondre avec un carcinome tubuleux.
2. L'aspect clinique, radiologique et macroscopique peut être trompeur.
3. Les critères morphologiques, et en particulier, le caractère arrondi des tubes, l'aspect clair des cellules, le monomorphisme des noyaux, la sécrétion éosinophile endoluminale, et la basale épaissie, sont les meilleures armes diagnostiques.
4. L'immunohistochimie peut être une aide au diagnostic (PS100 très positive, EMA négatif, récepteurs hormonaux négatifs) mais peut précipiter l'erreur diagnostique (absence de cellules myoépithéliales).
5. Les récurrences après exérèse sont rares, mais l'association avec un carcinome infiltrant n'est pas exceptionnelle, jusqu'à un quart des cas.

Tableau 1

Adénose microglandulaire	Carcinome tubuleux	Adénose tubuleuse	Adénomyomépithéliome de type tubuleux
Architecture désordonnée, infiltrante  Stroma totalement absent ou focalement hyalin Tubules ronds uniformes de petite taille Cellules épithéliales cubiques, clarifiées, sans atypie Cellules myoépithéliales absentes Membrane basale épaissie, régulière  Actine, calponine, P63 - EMA - PS100 ++ sur cellules épithéliales RH- Pas d'association lésionnelle	Architecture stellaire, infiltrante  Stroma fibroblastique et élastosique  Tubules de taille et de forme variées, anguleux Cellules épithéliales cylindriques avec pôle apical bombé Cellules myoépithéliales absentes Membrane basale absente ou discontinue  Actine, calponine, P63 - EMA + PS100 +/- sur cellules épithéliales RH + Association fréquente avec carcinome canalaire in situ de bas grade	Architecture désordonnée, infiltrante  Stroma absent  Tubules allongés, parfois ramifiés  Cellules cubiques ou aplaties  Cellules myoépithéliales présentes Membrane basale présente  EMA + RH+/- PS100, actine, calponine et P63 + sur cellules myoépithéliales  Pas d'association lésionnelle	Nodule bien circonscrit, rarement infiltrant  Stroma absent  Tubules de moyen calibre, arrondis  Cellules épithéliales cubiques  Hyperplasie marquée des cellules myoépithéliales Membrane basale présente  EMA + RH +/- PS100, actine, calponine et P63 ++ sur cellules myoépithéliales  Association avec adénose apocrine

### Références

1. Rosen PP. Microglandular adenosis. A benign lesion simulating invasive mammary carcinoma. Am J Surg Pathol 1983;7(2):137-44.
2. Tavassoli FA, Norris HJ. Microglandular adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases with ultrastructural observations. Am J Surg Pathol 1983;7(8):731-7.

3. Clement PB, Azzopardi JG. Microglandular adenosis of the breast--a lesion simulating tubular carcinoma. *Histopathology* 1983;7(2):169-80.
4. Joshi MG, Lee AK, Pedersen CA, Schnitt S, Camus MG, Hughes KS. The role of immunocytochemical markers in the differential diagnosis of proliferative and neoplastic lesions of the breast. *Mod Pathol* 1996;9(1):57-62.
5. Tavassoli FA, Bratthauer GL. Immunohistochemical profile and differential diagnosis of microglandular adenosis. *Mod Pathol* 1993;6(3):318-22.
6. Eusebi V, Foschini MP, Betts CM, Gherardi G, Millis RR, Bussolati G, et al. Microglandular adenosis, apocrine adenosis, and tubular carcinoma of the breast. An immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* 1993;17(2):99-109.
7. James BA, Cranor ML, Rosen PP. Carcinoma of the breast arising in microglandular adenosis. *Am J Clin Pathol.* 1993 ;100(5):507-13.
8. Koenig C, Dadmanesh F, Bratthauer GL, Tavassoli FA. Carcinoma Arising in Microglandular Adenosis: An Immunohistochemical Analysis of 20 Intraepithelial and Invasive Neoplasms. *Int J Surg Pathol* 2000;8(4):303-315.
9. Charafe-Jauffret E, Jacquemier J, Lelong B, Meynard P, Mathoulin-Portier MP, Houvenhaegel G, Hassoun J. Carcinome mammaire développé sur une adénose microglandulaire : à propos d'un cas. *Ann Pathol.* 2001; 21(5):435-8
10. Lee KC, Chan JK, Gwi E. Tubular adenosis of the breast. A distinctive benign lesion mimicking invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):46-54.



CAS N° 5**Jocelyne Jacquemier**

**Histoire clinique** : Il s'agit d'une patiente de 50 ans sous hormonothérapie substitutive depuis 10ans , présentant un nodule para -aréolaire au niveau du sein gauche. A la palpation la lésion est mobile , sans ganglion axillaire palpable. La mammographie de la lésion est classée ACR5

**Diagnostic** : Carcinome sécrétoire

La microbiopsie préopératoire confirme la présence d'un adénocarcinome ( B5 ). Une chirurgie conservatrice est proposée avec injection du ganglion sentinelle .

**Description Macroscopique :**

La lésion est bien circonscrite et mesure 10.7mm ,blanchâtre de consistance souple

**Description histologique :**

Il s'agit d'une lésion hétérogène à la fois solide et kystique ., les ilots cellulaires épithéliaux étant dissociés par un stroma fibreux .,

Cependant les cellules tumorales sont uniformes , de taille moyenne .Le cytoplasme est micro-vacuolaire et granuleux . Les noyaux sont petits finement nucléolés , les mitoses rares moins de 10 mitoses sur 10. La mise en évidence du PAS se révèle positive . Le ganglion sentinelle présente une micro-métastase de 1.2mm . Le curage axillaire complémentaire est négatif ..

**Immunohistochimie :**

Le profil immunohistochimique de cette tumeur surprend et suggère par conséquent une forme histologique particulière . Tout d'abord la négativité des récepteurs hormonaux pour cette lésion de grade 1 avec un aspect de différenciation sécrétoire ,associés à un profil triple négatif, des marqueurs basaux et de différenciation myoépithéliale caractéristique. (Pcadherin, PS100,vimentine, EGFR , CK14 ,CK5/6..)

Marqueurs positifs	Marqueurs négatifs
pS100 100%	ER 2% int 2
P-Cadherin 60%	PR
Ck14 10%	GCFD 15
CK5/6 5%	Androgen receptor
Vimentin 100%	P53
CD 10 10%	ERBB2

CK 8-18	100%	
CK19	80%	
EGFR	100%	

Les aspects morphologiques observés conduisent à l'hypothèse d'un carcinome sécrétoire .  
Cependant cette notion a pu être validée en biologie moléculaire par la mise en évidence de l'altération génomique spécifique

#### **Analyse moléculaire :**

L'analyse en CGH micro array met en évidence un profil proche du tissu mammaire normal .  
Aucune altération n'est mise en évidence. La translocation ETV6-NTRK3 spécifique de l'entité est mise en évidence par PCR correspondant à la translocation réciproque t(12;15)

#### **Traitement**

Une radiothérapie pour un traitement conservateur suivi d'une chimiothérapie adjuvante sont prescrites chez cette patiente compte tenu du statut ganglionnaire et du caractère triple négatif .

#### **Commentaires :**

1. **Présentation clinique :** Le carcinome sécrétoire est une lésion rare décrite en 1966 par MC Divitt et Stewart (1). Lamovec (2) rapporte 4 cas de carcinome sécrétoire sur une série consécutive de 7038 cancers du sein soit une fréquence de 0.05% . Elle a tout d'abord été décrite chez des enfants ou des adolescentes .ce qui est vérifié dans 84% des cas actuellement avec un âge médian de 33 ans. La présentation clinique la plus fréquente est une lésion mobile asymptomatique dans la région para aréolaire. La taille lésionnelle varie de 1 à 16cm mais le diamètre moyen est de 3cm. Il s'agit d'une lésion à croissance lente comme pour le cas présenté ici. Le traitement est prescrit en fonction du stade évolutif. Pour notre cas, les éléments péjoratifs ont été l'absence de récepteurs, le caractère triple négatif et la micro-métastase ganglionnaire (PN1mic). Cependant les métastases à distance des carcinomes sécrétoires sont rares, cinq cas ont été décrits dans la littérature (1).
2. **Aspect microscopique :** Les critères morphologiques du diagnostique incluent la bonne limitation et le caractère microkystique parfois pseudo thyroïdien. Le cytoplasme est microgranulaire et éosinophile avec des noyaux réguliers rarement mitotiques. Le matériel sécrétoire est PAS et bleu alcian positif. Notre cas se présente avec une

différenciation basale-myoépithéliale (S100 , P Cadherin , Ck14,CK5/6, vimentin et EGFR). Cependant dans la série initiale de 13 cas de Tognon et al (2 )confirmés par la translocation, 30% ont présenté des RE et 15% des RP, un seul cas était ERBB2 3+

3. **Diagnostic différentiel** : peut se faire avec les tumeurs riche en glycogène : Carcinome riche en glycogène , ou un adénomyoépithéliome voire avec une métastase d'un carcinome rénal à cellules claires

	Carcinome riche en glycogène	<b>Carcinome sécrétoire</b>	<b><u>Adénomyoepithéliome</u></b>	Métastase d'un carcinome rénal à cellules claires
Cytoplasme	vide	<b>Granulaire et vacuolaire</b>	Idem	vide
Noyaux	Haut grade	<b>Bas grade</b>	Bas grade	Bas grade
PAS	+	+	+	+
PAS diastase	-	-	+/-	-
Mucicarmin	-	+	-	-
Oil red-O	-	-	-	-
$\alpha$ Smooth actin	-	-	+	vimentin +
S100	-	+	+	-
GCDFP15	+/-	-	+ (apocrine )	-

Tableau I : profil des carcinomes sécrétoires en Immunohistochimie et colorations spéciales (d'après 1, 3).

4. **Anomalie Génétique** : Le critère diagnostique le plus objectif reste l'altération moléculaire spécifique traduite par la translocation réciproque ETV6-NTRK3, décrite en 2002 par Tognon (2, 4-9). La fusion des gènes ETV6-NTRK3 code pour une tyrosine kinase chimérique. On sait que les récepteurs tyrosine Kinase appartiennent aux voies de signalisation des cellules, elles sont fréquemment dérégulées dans les cancers. La famille NTRK neurotrophin récepteur favorise la survie et la différenciation neuronale, leur altération a été décrite dans les lésions malignes. La fusion des gènes ETV6-NTRK3 (EN) a été également décrite dans des sarcomes pédiatriques à cellules fusiformes, il code pour un domaine oligodimérisé du facteur de transcription ETV6. La protéine EN active à la fois les voies Ras-MAPK et PI3K –AKT d'autre part la protéine EN est associée à la tyrosine phosphorylation de l'Insulin growth factor récepteur

Deux récentes publications ont pu effectuer une mise en évidence indirecte de l'altération par FISH avec une sonde ETV6 « Split apart ». L'étude de Makretsov (9) consiste à utiliser cette technique FISH sur 200 cas inclus en Tissu micro-arrays afin de détecter la fréquence de l'altération et le sous diagnostic du carcinome sécrétoire. Un seul cas (0.5%) a présenté cette altération le diagnostic a pu être confirmé en lame standard. L'étude de Reis-Filho(10) a eu pour objectif de favoriser le diagnostic différentiel entre les carcinomes acineux proche morphologiquement et qui pour certains seraient un variant de la même entité. Les six carcinomes acineux ne présentent pas le réarrangement du gène ETV6 observé sur les trois cas de carcinomes sécrétoires.

5. **Evolution pronostic** : Il s'agit d'adénocarcinome bien limité de taille variable, de bas grade présentant des aspects caractéristiques de différenciation sécrétoire avec cependant un profil basal dans la majorité des cas. Cette entité entre par conséquent dans la liste des rares carcinomes basaux de bon pronostic comme les carcinomes mucoépidermoïde de bas grade ou les carcinomes développés sur adénose microglandulaire (11). Ce type tumoral reste considéré comme de bon pronostic à stade égal, bien que sa rareté rendent les études pronostiques moins fiables.

### Points importants à retenir

- Entité très rare
- Le plus souvent pédiatrique, mais non exceptionnelle chez adulte (âge moyen 33 ans)
- Phénotype triple négatif mais tumeur de bon pronostic
- Anomalie génétique caractéristique : fusion des gènes ETV6-NTRK3
- Diagnostic différentiel avec les tumeurs riches en glycogène : Carcinome riche en glycogène, ou un adénomyoépithéliome voire avec une métastase d'un carcinome rénal à cellules claires

## References

1. Arce C, Cortes-Padilla D, Huntsman DG, Miller MA, Duennas-Gonzalez A, Alvarado A, Perez V, Gallardo-Rincon D, Lara-Medina F. Secretory carcinoma of the breast containing the ETV6-NTRK3 fusion gene in a male: case report and review of the literature. *World J.Surg.Oncol.* 2005; **3**: 35.
2. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, Becker L, Carneiro F, MacPherson N, Horsman D, Poremba C, Sorensen PH. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002; **2**: 367-376.
3. Li Z, Tognon CE, Godinho FJ, Yasaitis L, Hock H, Herschkowitz JI, Lannon CL, Cho E, Kim SJ, Bronson RT, Perou CM, Sorensen PH, Orkin SH. ETV6-NTRK3 fusion oncogene initiates breast cancer from committed mammary progenitors via activation of AP1 complex. *Cancer Cell* 2007; **12**: 542-558.
4. Lannon CL, Sorensen PH. ETV6-NTRK3: a chimeric protein tyrosine kinase with transformation activity in multiple cell lineages. *Semin.Cancer Biol.* 2005; **15**: 215-223.
5. Grabellus F, Worm K, Willruth A, Schmitz KJ, Otterbach F, Baba HA, Kimmig R, Metz KA. ETV6-NTRK3 gene fusion in a secretory carcinoma of the breast of a male-to-female transsexual. *Breast* 2005; **14**: 71-74.
6. Lannon CL, Martin MJ, Tognon CE, Jin W, Kim SJ, Sorensen PH. A highly conserved NTRK3 C-terminal sequence in the ETV6-NTRK3 oncoprotein binds the phosphotyrosine binding domain of insulin receptor substrate-1: an essential interaction for transformation. *J.Biol.Chem.* 2004; **279**: 6225-6234.
7. Lamovec J, Bracko M. Secretory carcinoma of the breast: light microscopical, immunohistochemical and flow cytometric study. *Mod.Pathol.* 1994; **7**: 475-479.

8. Euhus DM, Timmons CF, Tomlinson GE. ETV6-NTRK3--Trk-ing the primary event in human secretory breast cancer. *Cancer Cell* 2002; **2**: 347-348.
9. Makretsov N, He M, Hayes M, Chia S, Horsman DE, Sorensen PH, Huntsman DG. A fluorescence in situ hybridization study of ETV6-NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma. *Genes Chromosomes.Cancer* 2004; **40**: 152-157.
10. Reis-Filho JS, Natrajan R, Vatcheva R, Lambros MB, Marchio C, Mahler-Araujo B, Paish C, Hodi Z, Eusebi V, Ellis IO. Is acinic cell carcinoma a variant of secretory carcinoma? A FISH study using ETV6'split apart' probes. *Histopathology* 2008; **52**: 840-846.
11. Fadare O, Tavassoli FA. Clinical and pathologic aspects of basal-like breast cancers. *Nat.Clin.Pract.Oncol.* 2008; **5**: 149-159.

## Cas n° 6

Laurent ARNOULD

**Renseignements cliniques :**

Patiente de 66 ans sans antécédent, présentant une lésion mal limitée de 7 mm de grand axe, classée ACR5, sur une mammographie de dépistage. La microbiopsie n'est pas contributive et la patiente bénéficie d'une segmentectomie dirigée par un harpon, sur laquelle l'examen macroscopique fait découvrir une lésion ferme infra centimétrique assez mal circonscrite.

**Diagnostic :** Carcinome métaplasique de type adénosquameux de bas grade.

**Description macroscopique :** La pièce de segmentectomie adressée repérée dans l'espace est accompagnée d'une recoupe également repérée. A la coupe, la lésion siège au niveau de la recoupe. Elle est mal limitée, très ferme, un peu étoilée, mesurant 1 cm de plus grand axe. Cette lésion, d'interprétation difficile sur la biopsie et de petite taille, n'a pas bénéficié d'examen extemporané.

**Description histologique du cas :** Sur la biopsie pré-opératoire comme sur la pièce d'exérèse chirurgicale, la lésion se caractérise principalement par une fibrose très dense, parfois hyaline, ailleurs assez cellulaire. Cette fibrose réalise une lésion lobulée, focalement infiltrante avec des expansions fibreuses digitiformes dans le parenchyme mammaire adjacent. Elle comporte en périphérie un infiltrat inflammatoire abondant fait de plages ou de nodules de petits lymphocytes matures. Au sein de la fibrose on découvre des structures épithéliales de forme très variée. Certaines sont tubuleuses avec des formes ovoïdes ou présentant une extrémité arrondie et une autre extrémité allongée leur conférant un aspect en virgule. D'autres sont plus cordonnales, parfois très fines et à peine visibles. Leur limite avec le stroma hypercellulaire est alors souvent indistincte et le stroma semble pratiquement naître de ces structures épithéliales. D'autres encore sont constituées de petits amas de cellules épidermoïdes réalisant des petites morules, tantôt isolées dans le fond fibreux, tantôt comblant les structures tubuleuses précédemment décrites. On note également des petites structures kystique comblées de matériel éosinophile voir parfois de squames cornées. Les structures épithéliales sont infiltrantes, laissant persister quelques structures épithéliales bénignes en leur sein.



Il n'y a pas de mitose ou d'atypie, aussi bien au niveau de la composante épithéliale de la lésion qu'au niveau des cellules fusiformes du fond de la lésion. On ne note pas non plus de nécrose, d'embolie vasculaire ou de lésion intraépithéliale à type de carcinome intra-canalair ou de néoplasie lobulaire in situ.

L'étude immunohistochimique est d'interprétation difficile et est assez déroutante. Il existe en effet une absence partielle de cellules myoépithéliales (actine+, calponine +) autour des structures épithéliales. La majorité des tubes en sont complètement dépourvus, d'autres n'en comportent que de très rares, d'autres encore, morphologiquement identiques montrent une persistance totale de ces cellules. L'interprétation est délicate car, avec l'actine et la calponine, il existe également un marquage très intense des cellules fusiformes du stroma et celles-ci sont particulièrement nombreuses au contact des structures épithéliales. Pour la P63 et la cytokératine 5/6, le marquage est également particulier. Il existe en effet un marquage pratiquement diffus des cellules épithéliales, des cellules en position myoépithéliale ainsi que, pour la P63 uniquement, de quelques cellules fusiformes plus ou moins isolées dans le stroma fibreux. L'analyse de l'expression des récepteurs hormonaux et d'HER2 est négative.

A noter que sur la biopsie, l'hypothèse d'une lésion sclérosante complexe avait été soulevée, avec, du fait d'un aspect inhabituel, une recommandation forte d'exérèse chirurgicale. Sur la pièce opératoire, le diagnostic initialement proposé était celui d'une fibromatose mammaire.

### Commentaires :

1. **présentation clinique** : Le carcinome adénosquameux de bas grade est une catégorie de carcinome mammaire métaplasique d'évolution particulièrement favorable, décrite par Rosen en 1987 (1). Ce sous-type tumoral avait été préalablement décrit par certains auteurs sous le terme de carcinome mucoépidermoïde (2). Ce carcinome particulier, très rare, survient aux mêmes âges que les carcinomes mammaires classiques, et dans une série de 33 patientes publiée en 1993 (3), les patientes étaient âgées de 33 à 88 ans pour une moyenne à 57 ans. La bilatéralité est exceptionnelle. Les cas initialement rapportés étaient tous d'assez grande taille avec une moyenne à 2,8 cm et des extrêmes variant de 0,6 à 8,6 cm. Ils étaient tous cliniquement palpables. Dans notre expérience et dans les publications plus récentes (4), avec l'avènement de la mammographie, ils s'agit à l'heure actuelle plus volontiers de lésions découvertes par le dépistage et se présentant comme

une image aux contours irréguliers, classée ACR4 ou ACR5. Il s'agit d'une lésion profonde, développée au sein du tissu glandulaire, à distance du mamelon.

2. **Du point de vue macroscopique** : ces carcinomes sont généralement mal limités avec souvent de longues expansions dans le tissu mammaire adjacent (1,2).
3. **Sur le plan histologique** : la prolifération tumorale est constituée de structures glandulaires possédant des lumières arrondies, ovalaires ou comprimées. La lumière de ces structures contient souvent un matériel éosinophile dense. Ces glandes néoplasiques comportent des contours arrondis et réguliers ou parfois des aspects en virgules tels qu'ils sont observés dans les syringomes (1,2). Des structures kystiques, également comblées d'un matériel éosinophile plus ou moins calcifié ou comblées de lamelles de kératines sont parfois présentes (5). Il n'y a pas d'atypie cellulaire ou de nécrose et seulement de rares mitoses sont observées dans un minimum de cas. La stroma réaction est souvent très importante, constituée d'un tissu collagène très dense, parfois hyalin ou oedémateux. Il est, dans certaines zones tumorales, particulièrement riche en cellules fusiformes d'allure myofibroblastique. Ces dernières paraissent en certains points dériver des cellules tumorales, et la limite de certains massifs épithéliaux est de ce fait parfois extrêmement floue (5). Il a été rapporté quelques foyers de métaplasie chondroïde de ce stroma (3). Au sein de ce stroma, les structures épithéliales présentent une architecture infiltrante et anarchique, sans pour autant montrer de caractère destructeur (5). En périphérie de la lésion, on observe pratiquement constamment un infiltrat inflammatoire lymphocytaire plus ou moins abondant (5).
4. **L'immunohistochimie** (1,3,6,7) permet de confirmer le diagnostic avec en particulier une positivité des cellules tumorales épithéliales et de rares cellules fusiformes pour l'anti-P63, la positivité de cellules épithéliales pour l'anti-cytokératine 5/6, la négativité des récepteurs hormonaux et de HER2, ainsi que l'absence partielle ou totale d'assise myoépithéliale autour de certains amas cellulaires. La distinction entre structures malignes et bénignes n'est cependant pas toujours évidente car même les structures malignes peuvent comporter des cellules myoépithéliales périphériques (4,7). Pour compliquer encore un peu le diagnostic, des lésions bénignes à type de papillomes plus ou moins sclérosés, de lésions sclérosantes complexes, d'adénomyoépithéliome, ou

d'adénose avec sphérulose collagène sont souvent intimement associées à ce type de carcinome (3,7-9).

5. **Diagnostic per opératoire** : Le diagnostic de ce type de carcinome est très difficile en extemporané et peut être exceptionnellement évoqué sur une cytologie préopératoire qui comporte des structures épidermoïdes non ou à peine atypiques (4).
6. **Diagnostics différentiels** : comportent essentiellement des lésions bénignes comme les papillomes sclérosés et les lésions sclérosantes. Le caractère infiltratif des structures tumorales, la présence de structures épidermoïdes et l'immunohistochimie permettent de porter le diagnostic de carcinome (1,3,6,7). Des lésions conjonctives bénignes comme les foyers cicatriciels ou plus volontiers les fibromatoses peuvent également être évoqués. Dans ces lésions on note souvent une fibrose dense mal limitée avec un infiltrat inflammatoire périphérique, mais il n'existe pas de structure épidermoïde ni même glandulaire en leur sein et l'immunohistochimie (en particulier P63) permet de faire le bon diagnostic. Le carcinome métaplasique à cellules fusiformes de bas grade, ressemble lui aussi à une fibromatose et ne comporte pas de structure épithéliale. Les cellules fusiformes expriment focalement la kératine mais plus diffusément l'actine et la P63 (10). Ce carcinome présente des limites très floues avec l'adénome syringomateux du mamelon et pour certains, il représenterait une forme infiltrante de cet adénome. L'adénome syringomateux du mamelon est cependant une lésion superficielle ou intra dermique dont la récurrence après exérèse incomplète est également classique mais ne présentant pas de potentiel évolutif défavorable (3,4).
7. **Le pronostic** : de ces carcinomes adénosquameux de bas grade est excellent après exérèse locale large (3-5). Les récurrences sont généralement le fait d'exérèse incomplète. Elles peuvent être alors très invasives et nous avons observé, dans un cas de récurrences multiples mal étiquetées, une évolution vers un carcinome métaplasique à cellules fusiformes de haut grade. L'envahissement métastatique ganglionnaire axillaire ou les évolutions métastatiques viscérales sont tout à fait exceptionnels (3).

### Points importants à retenir

- Le carcinome adénoquameux de bas grade est une tumeur mammaire rare qu'il faut connaître car sa morphologie complexe et pas toujours inquiétante, peut faire poser à tort le diagnostic de lésion bénigne (lésion sclérosante complexe, papillome sclérosé, fibromatose,...). Le traitement inadapté peut alors entraîner des récurrences ou plus rarement des évolutions défavorables.
- L'aspect clinique, radiologique et macroscopique n'est pas très spécifique.
- Les critères morphologiques, avec entre autre le stroma fibreux, les structures infiltrantes en virgules, la présence d'amas épidermoïdes et l'infiltrat inflammatoire périphérique, doivent faire évoquer le diagnostic.
- La co-existence fréquente de lésions complexes associées complique parfois beaucoup l'analyse morphologique de ces carcinomes.
- L'immunohistochimie comportant impérativement une cytokératine 5/6, une P63 et des marqueurs musculaires lisses (actine et/ou calponine) sont d'interprétation délicate mais suffisamment spécifiques pour confirmer le diagnostic.
- Les récurrences après exérèse complète et suffisante sont exceptionnelles et le pronostic à long terme excellent.

## Références

1. Rosen PP, Ernsberger D. Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1987 ;11(5):351-8.
2. Fisher ER, Palekar AS, Gregorio RM, Paulson JD. Mucoepidermoid and squamous cell carcinomas of breast with reference to squamous metaplasia and giant cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(1):15-27.
3. Van Hoesen KH, Drudis T, Cranor ML, Erlandson RA, Rosen PP. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol.* 1993 ;17(3):248-58.

4. Ho BC, Tan HW, Lee VK, Tan PH. Preoperative and intraoperative diagnosis of low-grade adenosquamous carcinoma of the breast: potential diagnostic pitfalls. *Histopathology*. 2006 ;49(6):603-11.
5. Drudis T, Arroyo C, Van Hoeven K, Cordon-Cardo C, Rosen PP. The pathology of low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. An immunohistochemical study. *Pathol Annu*. 1994;29 :181-97.
6. Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology*. 2008 ;52(1):45-57.
7. Pia-Foschini M, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. *J Clin Pathol*. 2003 ;56(7):497-506.
8. Gobbi H, Simpson JF, Jensen RA, Olson SJ, Page DL. Metaplastic spindle cell breast tumors arising within papillomas, complex sclerosing lesions, and nipple adenomas. *Mod Pathol*. 2003 ;16(9):893-901.
9. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2006 ;59(10):1079-83.
10. Sneige N, Yaziji H, Mandavilli SR, Perez ER, Ordonez NG, Gown AM, Ayala A. Low-grade (fibromatosis-like) spindle cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1009-1016

## CAS N° 7

Frédérique Penault-Llorca

**Histoire clinique :**

Femme de 65 ans sans antécédents et ne recevant pas de traitement substitutif de la ménopause.

Tumeur du sein droit de 3 cm à l'union des quadrants externes, suspecte à l'imagerie (ACR4), d'évolution rapide ( pas d'anomalie un an plus tôt lors du dépistage organisé) . La biopsie avait conclu à une lésion bénigne à type de PASH (Pseudo Angiomatous Stromal Hyperplasia).

Cependant, devant une discordance avec l'évolution rapide de la lésion et l'aspect en imagerie, il a été décidé d'opérer avec examen extemporané. La lame correspond à la pièce de tumorectomie

Diagnostic proposé : **Carcinome à cellules fusiformes du sein ou carcinome métaplasique.**

**Description Macroscopique :** La lésion est bien circonscrite et mesure 3X3X2.7cm. elle est blanchâtre et son exérèse est large. L'examen extemporané conclu a une tumeur maligne à cellule fusiformes. Il est décidé de sursoir au curage axillaire en attendant les résultats définitifs.

**Description Histologique :** Il s'agit d'une tumeur indifférenciée à cellules fusiformes manifestement maligne ; les cellules se disposent sous forme de travées, de courts faisceaux entrecroisés. Le centre de la lésion est hyalinisé et les cordons cellulaires y miment des fentes vasculaires ou pseudo vasculaires. L'anisocaryose est variable. On dénombre de 12 (en périphérie) à 5 mitoses (au centre) pour 10 champs au fort grossissement. Il n'y a ni embolies en périphérie, ni aspect de carcinome *in situ*. Aucun contingent tumoral à différenciation architecturale glandulaire n'était identifié. Un infiltrat inflammatoire lymphoïde est retrouvé en périphérie. Les limites passent à plus de 8mm en tous points.

**Immunohistochimie :**

Le profil immunohistochimique de cette tumeur montre un phénotype tumoral particulier. Il s'agit d'une tumeur épithéliale qui exprime fortement la cytokératine 5-6, et la cytokératine 14, mais aussi des marqueurs myoépithéliaux comme la p63 et l'actine muscle lisse. La cytokératine AE1-AE3 est exprimée faiblement. EGFR est fortement exprimé. On note également un profil « triple négatif » avec l'absence d'expression des récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et de HER2. Ce profil signant une tumeur de phénotype basal, de type « carcinome métaplasique » autrefois dénommé carcinosarcome. CD31 et CD34 sont négatifs (diagnostic différentiel avec un angiosarcome et une PASH).

**Evolution et traitement :** Le curage axillaire réalisé dans un deuxième temps emportait 14 ganglions non métastatiques. Une radiothérapie suivie d'une chimiothérapie adjuvante est prescrite chez cette patiente en raison de la taille tumorale et du caractère triple négatif. Deux ans après la patiente a développé des métastases viscérales et cérébrales. Elle décèdera après 8 mois de traitement

**Commentaires :**

1. **Présentation clinique :** Le carcinome à cellules fusiformes du sein est une variante du carcinome métaplasique du sein (également reconnu sous la dénomination de carcinosarcome, carcinomes biphasiques) qui représente de 1 à 5% des tumeurs invasives du sein (1). L'âge moyen au diagnostic est de 53 ans et l'évolution habituelle est rapide.
2. **Aspect macroscopique :** il est non spécifique. Les tumeurs peuvent être volumineuses car elles peuvent échapper au dépistage (tumeurs de l'intervalle)
3. **Aspect microscopique :** Le carcinome à cellules fusiformes est constitué majoritairement ou totalement de cellules fusiformes, et peut en imposer pour des lésions bénignes en particulier lorsqu'il est constitué de cellules régulières, peu atypiques (carcinome métaplasique de bas grade ou adénosquameux) (1) (Cf cas n°6), ou des lésions malignes sarcomateuses (cf cas 2). Les carcinomes métaplasiques selon la dénomination de l'OMS 2003, représentent un groupe hétérogène de carcinomes généralement caractérisés par un mélange intime d'adénocarcinome à différenciation mésenchymateuse (malphigienne, à cellules fusiformes, chondroïde, osseuse). On distingue selon la classification de Foschini (2), des carcinomes sarcomatoïdes biphasiques (composante épithéliale clairement reconnaissable de type épidermoïde ou glandulaire et une composante de type sarcome (homologue ou hétérologue) et les carcinomes sarcomatoïdes monophasiques, ayant l'aspect de tumeurs sarcomateuses, mais un profil immunohistochimique avec des marqueurs épithéliaux en particulier CK 5-6, CK14, CK 17. Ainsi le spectre lésion des carcinomes à cellules fusiformes va de tumeurs présentant des contingents carcinomateux classiques (y compris lobulaires) à des tumeurs purement fusiformes de bas ou de haut grade, en passant par des tumeurs fusiformes avec de petits îlots épithéliaux souvent squameux. Le profil immunohistochimique classique est donc CK 5-6, CK14, CK 17, CD10, p63, Actine muscle lisse, EGFR, c-Kit positifs et RE, RP et EGFR positifs. P53 est positive dans la moitié des cas environ (3,4).

4. **Diagnostic différentiel** : Notre cas présentait un aspect franchement malin. Le diagnostic différentiel se porte donc avec des lésions à cellules fusiformes atypiques non épithéliales (3,4 pour revue).
- Les sarcomes purs du sein sont rares. Les sarcomes purs décrits dans la glande mammaire sont les histiocyofibromes malins, les liposarcomes, les léiomyosarcomes et les ostéosarcomes, exceptionnels.
  - Une tumeur phyllode maligne présenterait zones glandulaires bénignes.
  - Dans le cas présent, le centre de la lésion, avec les aspects de fentes pseudovasculaires observés, pouvaient en imposer pour un sarcome vasculaire. En l'absence d'antécédents récents d'irradiation, un diagnostic d'angiosarcome primitif mammaire est éliminé par la négativité des CD31 et CD34 et la positivité des cytokératines 5-6 et 14.
  - Cette lésion avait été initialement prise pour une PASH, car la biopsie avait porté sur la région centrale de la tumeur. Cette lésion stromale, caractérisée par la présence de fentes pseudo-vasculaires, pouvant aboutir à une lésion pseudotumorale est en fait myofibroblastique. Elle ne présente pas d'atypies. Les cellules sont positives pour CD34, vimentin et actin et négative pour CD31.
  - Le diagnostic différentiel peut aussi se poser avec les exceptionnels myofibroblastomes malin (CD34+, CK5-6 -).
  - Enfin, face à une lésion triple négative, à cellules fusiformes dans le sein se pose aussi le diagnostic différentiel de métastases (mélanomes, sarcomes) (voir cas 8).
5. **Anomalies Génétiques** : Le groupe de Sorlie et Pérou (5), par des études de DNA arrays, a délimité les cancers du sein en trois grandes catégories selon les profil d'expression transcriptomiques : les tumeurs lumineales ( présentant des récepteurs hormonaux), les tumeurs HER2 positives (présentant ou non des récepteurs hormonaux) et les tumeurs de phénotype basal. Ces dernières étaient le plus souvent associées à un phénotype « triple négatif » soit la négativité des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à HER2. Cette classification présentait un caractère pronostic, les tumeurs HER2+ et basales étant de pronostic péjoratif (5). Cependant ce typage moléculaire initialement a été réalisé sur des



carcinomes canaux infiltrant « NOS » et quelques carcinomes lobulaires. Depuis, il a été réalisé dans des carcinomes de type particulier (du carcinome tubuleux à au carcinome métaplasique) (6). Le phénotype basal a été constamment retrouvé dans carcinomes métaplasiques. Des altérations de l'expression des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (comme les voies de régulation BRCA, PTEN et TOP2A) sont downrégulées dans les carcinomes métaplasiques par rapport aux autres tumeurs de phénotype basale ce qui pourrait expliquer en partie la plus faible chimiosensibilité des carcinomes métaplasiques par rapport aux autres tumeurs de phénotype basal. ces analyses ont également montré une surexpression des gènes impliqués dans la différenciation myoépithéliale et la transition épithélio-mésenchymateuse dans les carcinomes métaplasiques (7).

6. **Pronostic- Traitement** : Les carcinomes à cellules fusiformes ont un pronostic péjoratif, superposable aux carcinomes canaux de haut grade. Les métastases viscérales semblent plus fréquentes que les métastases ganglionnaires. Les traitements locaux et généraux sont identiques. On note une chimiorésistance fréquente (8). Des perspectives sont ouvertes avec les thérapies ciblées en particulier ciblant EGFR mais il s'agit encore d'une voie de recherche (9).

### Points importants à retenir

1. Face à une lésion manifestement maligne à cellules fusiformes du sein, un diagnostic de sarcome doit être un diagnostic d'élimination
2. Le carcinome à cellules fusiformes peut être pur (échantillonnage +++)
3. Le diagnostic est immunohistochimique : positivité de CK14 ou CK 17 ou CK 5-6 (parfois très focale) et /ou EGFR.
4. Ne pas utiliser AE1/AE3 ou EMA qui peuvent être négatives. Les marqueurs myoépithéliaux peuvent être à des degrés divers positifs (p63, actine muscle lisse). Utiliser un panel de marqueurs car les marquages peuvent être focaux.
5. Les carcinomes à cellules fusiformes sont de phénotype triple négatif et appartiennent au groupe des tumeurs de phénotype basal
6. Les options thérapeutiques sont restreintes et le comportement de ces tumeurs est agressif et donne préférentiellement des métastases par voie sanguine.

## Références

1. Carter MR, Hornick JL, Lester S, Fletcher CD. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006 Mar;30(3):300-9.
2. Foschini MP, Dina RE, Eusebi V. Sarcomatoid neoplasms of the breast: proposed definitions for biphasic and monophasic sarcomatoid mammary carcinomas. *Semin Diagn Pathol*. 1993 May;10(2):128-36.
3. Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology*. 2008 Jan;52(1):45-57
4. Tse GM, Tan PH, Lui PC, Putti TC. Spindle cell lesions of the breast--the pathologic differential diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May;109(2):199-207.
5. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
6. Weigelt B, Horlings H, Kreike B, Hayes M, Hauptmann M, Wessels L, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008 Oct;216(2):141-50.
7. Weigelt B, Kreike B, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep 25. [Epub ahead of print]
8. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008 Jan;52(1):108-18
9. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Impact of basal-like breast carcinoma determination for a more specific therapy. *Pathobiology*. 2008;75(2):95-103..

## CAS N°8

Marie-Mélanie Dauplat, Frédérique Penault-Llorca

### Renseignements cliniques :

Patiente de 80 ans en bon état général. Antécédents il y a 15 ans d'adénocarcinome canalaire infiltrant du sein gauche de grade III, RH +, T2N1M0 traité par chirurgie conservatrice, chimiothérapie, radiothérapie suivie d'une hormonothérapie par Tamoxifène pendant 10 ans.

Découverte de 4 nodules arrondis dans le QSE du sein droit, visibles à la mammographie et à l'échographie et associés à des adénopathies axillaires homolatérales.

La cytoponction d'un des nodules est non contributive. Une tumorectomie droite avec curage est réalisée.

### Diagnostic proposé :

Métastases mammaires d'un mélanome malin.

### Description du cas présenté :

#### Macroscopie :

La pièce de tumorectomie droite, orientée, renferme 3 tumeurs arrondies blanchâtres mesurant 2,5 – 2,3 et 0,5 cm de grand axe. Elles sont situées à distance des plans de section chirurgicaux.

#### Microscopie :

Les deux tumeurs les plus volumineuses présentent une morphologie comparable. Elles sont assez bien limitées. Les cellules sont tantôt regroupées en cordon ou amas, tantôt réparties en plage où elles sont alors peu cohésives. Elles sont le plus souvent rondes, de taille variable à limites cytoplasmiques nettes. Les noyaux sont parfois très atypiques, à chromatine piquetée ou vésiculaire. Ils sont parfois munis d'un ou plusieurs nucléoles et contiennent souvent des pseudo-inclusions. L'activité mitotique est augmentée mais reste relativement faible avec 7 mitoses pour 10 champs à fort grossissement.

L'étude immunohistochimique montre une négativité des anticorps anti-cytokératine 7, anti-pankératine, anti-EMA. Les anticorps anti-PS100 et anti-MELAN-A sont fortement positifs, tandis que l'anticorps anti-HMB45 est seulement exprimé par quelques cellules tumorales.

La troisième tumeur correspond à un ganglion intramammaire métastasé par cette même prolifération.

Le curage ganglionnaire contient 26 ganglions tous métastasés dont 4 avec effraction capsulaire et accompagnés de nombreux embolus dans le tissu adipeux voisin.

### Commentaires :

1. **Présentation clinique :** Les métastases dans le sein sont très rares et constituent en moyenne 1,3% (1,2,3,4) des cancers mammaires. Le premier cas a été décrit en 1903 et environ 500 cas ont été publiés durant le XXème siècle (5). Il est important de ne pas les méconnaître afin d'optimiser leur prise en charge. Leur fréquence peut être amenée à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients en phase métastatique (4,5). La plupart des cas rapportés dans la littérature sont des cas isolés ou de petites séries ne permettant pas de tirer des conclusions sur leur implication pronostique propre et sur l'attitude thérapeutique la plus adaptée. Cette pathologie touche préférentiellement les femmes, avec un âge d'apparition comparable de celui des primitifs mammaires (1,4,7). Dans 30% des cas, elles constituent le premier signe de la maladie, mais elles surviennent plus souvent dans le cadre d'une pathologie avancée (1,3). Le délai d'apparition entre le primitif et la métastase mammaire est variable, parfois très long (20 ans pour le mélanome) (6). Tous les cancers sont susceptibles de donner des métastases mammaires. Les métastases du sein controlatéral sont les plus fréquentes, viennent ensuite les tumeurs hématopoiétiques. Pour les tumeurs solides, la fréquence par ordre décroissant est la suivante : mélanome (20% des métastases dans le sein) > carcinome pulmonaire > carcinome prostatique chez l'homme > carcinome ovarien (1,2,3,6). Mais on peut également citer l'adénocarcinome gastrique notamment à cellules en bague à chaton, le carcinome à cellule rénal et les carcinomes cervicaux. Chez l'enfant et l'adolescent, le rhabdomyosarcome et les tumeurs hématopoiétiques sont les plus pourvoyeur de métastases mammaires (6).
2. **Présentation anatomoclinique :** Les localisations secondaires dans le sein n'ont pas de caractères spécifiques. Cependant, certains critères peuvent être évocateurs. En général, il s'agit d'une masse de croissance rapide, mobile, plutôt superficielle mais sans modification cutanée et le plus souvent unique au départ. Elle s'accompagne volontiers d'adénopathies axillaires homolatérales (1,3,4).
3. **L'imagerie** est, elle aussi, non spécifique. A la mammographie, une métastase correspond à une opacité bien limitée, ronde pouvant en imposer pour une lésion bénigne. Il n'y a pas de

microcalcifications sauf dans le cas d'une métastase d'un adénocarcinome séreux ovarien contenant des psammomes (1,3,5,7). A l'échographie, la masse est bien limitée et plutôt hypoéchogène (6,3).

4. **En macroscopie**, on retrouve l'aspect bien limité.
5. **En microscopie**, le diagnostic peut être difficile surtout si il s'agit d'une lésion de novo ou si le primitif est inconnu. Dans le cas contraire, il est indispensable de comparer la lésion secondaire avec les lames du primitif si elles sont disponibles (3,6). Devant tout aspect morphologique inhabituel, il faut suspecter une métastase. Quelques éléments peuvent également orienter vers une lésion secondaire (1,3,6) :

- Localisation superficielle, sous-cutanée
- Bonne limitation
- Absence de composante *in situ*
- Absence d'élastose
- Infiltration respectant les structures normales du sein comme les canaux et les lobules (surtout dans le cas des lymphomes, mélanomes et carcinomes gastriques à cellules en bague à chaton).

Cependant, un tiers des lésions métastatiques n'ont pas de spécificité et certaines peuvent en imposer pour un primitif mammaire. Les adénocarcinomes séreux papillaires de l'ovaire peuvent mimer un carcinome *in situ* en colonisant les canaux et les lobules et en comprenant des psammomes (7). Les adénocarcinomes gastriques à cellules en bague à chaton peuvent être confondus avec un adénocarcinome lobulaire de même type cellulaire (et certains perdent l'expression de la E-cadherine).

6. **L'examen immunohistochimique** est en général une aide précieuse, même si il faut avoir à l'esprit qu'aucun marqueur est 100% spécifique (3,5). De plus sur un prélèvement biopsique, il faut être prudent, car le marquage peut être hétérogène et donc ne pas apparaître sur le prélèvement examiné. Les carcinomes mammaires sont classiquement anti-Cytokératine 7 positifs et anti-Cytokératine 20 négatifs. Ils peuvent aussi être anti- PS100 positifs pour 50 % d'entre eux et anti-ACE positifs pour 30 %. Des récepteurs oestrogéniques (3) fortement exprimés sont en faveur d'un primitif mammaire, par contre de nombreux carcinomes d'origine variée peuvent les exprimer faiblement. Evidemment, des récepteurs oestrogéniques négatifs n'éliminent pas un primitif mammaire.

La GCDFP15 est exprimée par 70 % des carcinomes mammaires, mais aussi par des tumeurs des glandes salivaires et des annexes cutanées (3).

Au total, en cas de suspicion de métastase, on peut proposer en première intention, les anticorps anti-cytokératine 7, anti-cytokératine 20, le TTF1, le PSA chez l'homme, et si la morphologie est évocatrice, un anticorps anti-PS100 accompagné de l'anti-HMB45.

Dans le cas des lymphomes et des sarcomes, seul le dossier clinique pourra orienter vers un primitif ou un secondaire (1).

**7. Pronostic et prise en charge :** Le pronostic est en général sombre mais il dépend bien sûr du primitif. L'impact de la localisation mammaire sur le pronostic n'est pas connu compte tenu du petit nombre de cas dans les séries de la littérature et de la diversité des primitifs. Dans la plupart des publications, la médiane de survie est inférieure à un an (2,3,5,6). La prise en charge de ces métastases est très variable. Une chirurgie est trop souvent pratiquée en première intention, alors qu'il serait préférable de réaliser une biopsie pour permettre ensuite une prise en charge pluridisciplinaire et adaptée à chaque cas (2,3,5). Cependant, même lorsque le diagnostic de métastase est posé, une chirurgie peut être indiquée dans le cas d'une métastase isolée, pour permettre une réduction de la masse tumorale, un contrôle local, ou dans un cadre palliatif. Mais dans la plupart des études, la chirurgie n'a que peu d'impact sur la survie (3,4,5).

**Points importants à retenir:**

- Même si elles sont très rares, il faut toujours penser aux lésions secondaires surtout devant toute lésion présentant une morphologie un peu inhabituelle ou triple négative
- Orientent vers une lésion secondaire
  - Localisation superficielle, sous-cutanée
  - Bonne limitation
  - Absence de composante in situ
  - Absence d'élastose
  - Infiltration respectant les structures normales du sein comme les canaux et les lobules
- La confrontation avec le dossier clinique et l'examen immunohistochimique permettent souvent d'aboutir au diagnostic.

- Par ordre de fréquence : métastases intra mammaire de mélanome (20% des métastases dans le sein) > carcinome pulmonaire > carcinome prostatique (chez l'homme)> carcinome ovarien
- Chez l'enfant : rhabdomyosarcomes et hémopathies

#### Références :

1. Georgiannos SN, Chin Aleong J, Goode AW, Sheaff M. Secondary Neoplasms of the Breast. A Survey of the 20th Century. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2259-66.
2. Loffeld A, Marsden JR. Management of melanoma metastasis to the breast: case series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1206-10.
3. Lee AHS. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol*. 2007 Dec;60(12):1333-41.
4. Vaughan A, Dietz JR, Moley JF, DeBenedetti MK, Aft RL, Gillanders WE *et al*. Metastatic disease to the breast: the Washington University experience. *World J Surg Oncol*. 2007 Jul 5;5:74.
5. Williams SA, Elhers II RA, Hunt KK, Yi M, Kuerer HM, Singletary SE *et al*. Metastases to the Breast From Nonbreast Solid Neoplasms. Presentation and Determinants of Survival. *Cancer*. 2007 Aug 15;110(4):731-7.
6. Ravdel L, Robison WA, Lewis K, Gonzales R. Metastatic Melanoma in the Breast: A Report of 27 Cases. *J Surg Oncol*. 2006 Aug 1;94(2):101-4.
7. Micha JP, Goldstein BH, Epstein HD, Rettenmaier MA, Brown III JV. Ovarian cancer metastatic to the breast. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):386-90.

