

# **Item 309 (ex item 159) – Tumeurs du sein**

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

2013

## Table des matières

1. Prérequis.....	3
1.1. Rappel d'anatomie.....	3
1.2. Rappel histologique.....	3
2. Fréquence, épidémiologie.....	4
3. Types histologiques.....	4
3.1. Principaux types histologiques d'adénocarcinomes.....	4
3.2. Grades histopronostiques.....	4
4. Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein.....	5
5. Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal.....	6
6. Traitement du cancer du sein.....	7
7. Chirurgie et examen anatomopathologique.....	7
7.1. Exérèse chirurgicale de la lésion mammaire.....	7
7.2. Ganglion sentinelle et/ou curage axillaire.....	8
8. Autres traitements – facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques.....	10
8.1. Récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP).....	10
8.2. Oncogène HER-2 (HER-2-neu ou c-erbB2).....	10

## Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation du pronostic et le traitement.

## 1. Prérequis

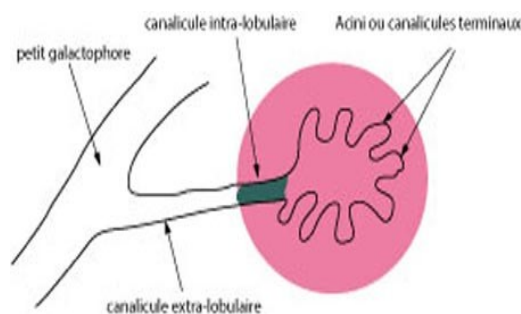
### 1.1. Rappel d'anatomie

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument (peau), le tissu conjonctif sous-cutané renfermant la glande mammaire, puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral.

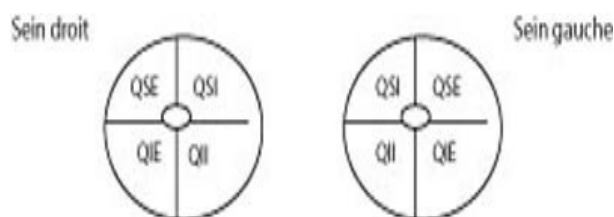
Au niveau du mamelon, s'ouvre une dizaine de pores galactophoriques. La glande mammaire correspond à un système ramifié de canaux galactophores. En arrière du mamelon, ces galactophores se divisent en canaux de plus en plus étroits, jusqu'à l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). L'UTDL comporte les canaux extra- et intralobulaires qui se terminent par les acini qui sont fonctionnels surtout pendant la grossesse et la lactation (figure 1).

D'un point de vue anatomique, on repère les lésions par quadrants (figure 2).

**Figure 1 : Unité terminale ducto-lobulaire**



**Figure 2 : QSI : quadrant supéro-interne ; QSE : quadrant supéro-externe ; QII : quadrant inféro-interne ; QIE : quadrant inféro-externe**



### 1.2. Rappel histologique

Les canaux et les acini ont deux couches cellulaires (interne et externe) délimitées en dehors par une membrane basale. La couche externe renferme des cellules myoépithéliales (contractiles). La couche interne est faite de cellules épithéliales mucosécrétantes.

Le tissu conjonctif renferme des vaisseaux sanguins lymphatiques et du collagène.

## 2. Fréquence, épidémiologie

C'est le plus fréquent des cancers de la femme (une femme sur dix est concernée) :

- 45 000 nouveaux cas par an en France ;
- guérison dans 80 % des cas ;
- cancer touchant le plus souvent la femme entre 45 et 65 ans.

## 3. Types histologiques

Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes.

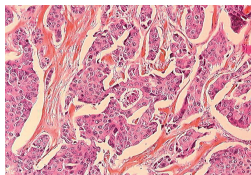
Il faut toujours préciser le sous-type histologique d'adénocarcinome (valeur pronostique) et le grade histopronostique.

### 3.1. Principaux types histologiques d'adénocarcinomes

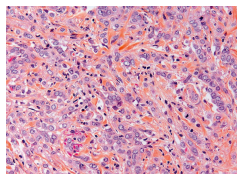
- Carcinome canalaire infiltrant (le plus fréquent) (figure 3).
- Carcinome lobulaire infiltrant (figure 4).
- Autres types : les carcinomes tubuleux, mucineux, micropapillaires, adénoïdes kystiques...

Il existe d'autres tumeurs que les adénocarcinomes primitifs, mais elles sont très rares (lymphome, sarcome, métastase mammaire).

**Figure 3 : Carcinome canalaire infiltrant (microscopie)**



**Figure 4 : Carcinome lobulaire infiltrant (microscopie)**



### 3.2. Grades histopronostiques

Il existe deux grades histopronostiques : le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) ou le grade Elston et Ellis (EE).

Ils comprennent trois grades I, II ou III, obtenus par l'addition de trois critères : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés de 1 à 3.

La définition des grades est la même pour le SBR et l'EE :

- score total de 3, 4 ou 5 : grade I ;
- score total de 6 ou 7 : grade II ;
- score total de 8 ou plus : grade III.

La comparaison des grades (tableau 1) est donnée à titre indicatif.

**Tableau 1 : Comparaison des grades histopronostiques EE et SBR**

	EE		SBR	
<b>Formation de glandes (architecture)</b>	> 75 %	score 1	100 %	score 1
	10 à 75 %	score 2	99 % à 1 %	score 2
	< 10 %	score 3	0 %	score 3
<b>Pléiomorphisme (nucléaire)</b>	Léger	score 1	idem	
		Modéré	score 2	
		Marqué	score 3	
<b>Nombre de mitoses</b>	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)		à l'objectif × 40	
		0 à 1	score 1	
		2	score 2	
		3 ou plus	score 3	

Le marqueur de prolifération Ki67 en immunohistochimie est également souvent utilisé en complément du compte des mitoses. Il marque les cellules en cycle.

Le grade Elston et Ellis est actuellement recommandé en Europe.

## 4. Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein

Les lésions bénignes élémentaires du sein constituent un ensemble hétérogène de lésions comprenant :

- les papillomes : prolifération épithéliale d'architecture papillaire dans un canal ;
- les adénofibromes : prolifération conjonctivo-épithéliale du tissu palléal dans l'UDTL ;
- les lésions inflammatoires (mastites) : inflammation du tissu palléal ;
- la mastose fibrokystique : voir définition ci-après.

La mastose fibrokystique du sein est une maladie fréquente chez des patientes en périménopause, révélée par des anomalies radiologiques. À l'histologie, la mastose fibrokystique correspond à des modifications épithéliales et du tissu conjonctif, associant classiquement quatre éléments :

- des kystes (dilatation de canaux galactophores) ;
- une hyperplasie épithéliale canalaire ;
- une adénose (prolifération du nombre de lobules) ;
- des cicatrices radiaires (lésion stellaire à centre fibreux).

Certaines de ces lésions comportent un risque relatif (RR) augmenté de développer un cancer du sein, et constituent un environnement dans le tissu mammaire pouvant favoriser l'évolution vers une lésion cancéreuse. Jusqu'à ce jour, aucune voie continue de carcinogénèse n'est formellement établie dans le cancer du sein entre ces lésions bénignes et l'apparition d'un cancer.

Les lésions avec augmentation du RR de cancer sont principalement :

- l'hyperplasie épithéliale de type canalaire. Elle se définit avec OU sans atypie. **L'hyperplasie**

**épithéliale canalaire atypique (HCA)** est considérée comme une lésion proche du carcinome in situ sans en présenter l'ensemble des caractéristiques. Le risque relatif attribué à l'HCA serait de 5 (risque de développer un cancer du sein multiplié par 5) ;

- **le carcinome in situ de type canalaire (CCIS).** C'est une maladie locale, sans rupture de la membrane basale. Le CCIS peut évoluer vers un cancer infiltrant. Il est souvent révélé par la présence de microcalcifications.  
En cas de CCIS, il faut également préciser la morphologie des noyaux (grade nucléaire de Holland), la présence de nécrose intralésionnelle ou les microcalcifications. La présence de nécrose souvent mêlée aux microcalcifications augmente le risque de cancer infiltrant.  
Le risque relatif attribué au CCIS serait de l'ordre de 8 à 10 ;
- la néoplasie lobulaire in situ (LIN). Elle constitue une lésion proliférative in situ lobulaire. En fonction de leur importance et de l'aspect des cellules, on les classe en LIN1 également appelée hyperplasie lobulaire atypique, LIN2 ou LIN3 (ou carcinome lobulaire in situ/CLIS).  
Le risque relatif de développer un cancer serait assez faible (RR de l'ordre de 2).

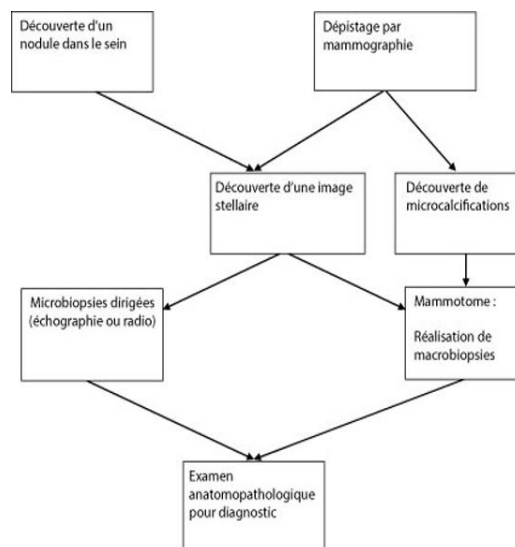
## 5. Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal

Les lésions mammaires peuvent être dépistées ou cliniques.

En France, il existe un dépistage national du cancer du sein par mammographie remboursé par la Sécurité sociale. Une mammographie est proposée tous les deux ans à toutes les femmes à partir de 50 ans (double incidence radiographique, double lecture radiologique).

En fonction de la situation de découverte des lésions (nodule palpable, microcalcifications ou images stellaires lors de la mammographie), différentes conduites diagnostiques sont possibles (figure 5).

**Figure 5 : Conduites diagnostiques**



Lorsque qu'un nodule est palpable et/ou devant une image stellaire à la mammographie et à l'échographie, on pratiquera une microbiopsie à visée diagnostique. Il s'agit d'une biopsie au pistolet.

Les foyers de microcalcifications dépistés à la mammographie seront prélevés par un mammotome sous formes de macrobiopsies. La zone d'intérêt sera alors repérée par un hameçon afin d'orienter la chirurgie.

Le diagnostic de certitude est histologique.

**Examen anatomopathologique des micro- ou macrobiopsies du sein Données minimales à renseigner (INCa 2011)**

**Description de la biopsie :**

**Type de biopsies :** micro- ou macrobiopsie

**Localisation dans le sein :**

**Côté :**

**Description du type histologique et grade histopronostique :**

- lésion bénigne ;
- atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique atypique/hyperplasie canalaire atypique ;
- néoplasie lobulaire in situ (LIN) sans lésion infiltrante associée : LIN1 (HLA hyperplasie lobulaire atypique)/LIN2/LIN3 (CLIS, carcinome lobulaire in situ) ;
- carcinome canalaire in situ (CCIS) sans lésion infiltrante associée :
  - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade,
  - avec micro-invasion : oui/non,
  - nécrose, présence de microcalcifications ;
- carcinome(s) infiltrant(s) (CCI) :
  - type : canalaire/lobulaire/autres,
  - grade de SBR (Elston et Ellis).

**Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs**

- Statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone)
- Statut HER-2

L'imagerie, la clinique, et le résultat anatomopathologique de la biopsie vont conditionner la conduite thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie néoadjuvante...).

Chaque cas est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

## 6. Traitement du cancer du sein

Le traitement est discuté en RCP en fonction du caractère in situ ou infiltrant de la lésion auquel se rajoutent d'autres critères.

Il peut s'agir :

- d'une chirurgie (plus ou moins large) avec ou sans curage ganglionnaire ;
- d'une chimiothérapie première (néoadjuvante) ;
- de traitements adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie, trastuzumab, hormonothérapie).

## 7. Chirurgie et examen anatomopathologique

### 7.1. Exérèse chirurgicale de la lésion mammaire

Il peut s'agir d'une tumorectomie (quadrant du sein), d'une mastectomie (ablation de toute la glande et du mamelon).

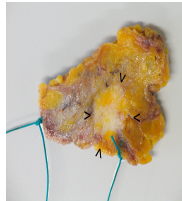
La pièce opératoire doit être orientée par le chirurgien (figure 6).

L'examen extemporané sur la lésion mammaire peut être demandé pour :

- confirmer la nature tumorale maligne de la lésion (si pas de preuve histologique préopératoire) ;
- évaluer les limites et la marge chirurgicale (qualité de l'exérèse, nécessité de recoups chirurgicales complémentaires).

N.B : l'examen extemporané est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non-palpables.

**Figure 6 : Tumorectomie orientée par des fils avec carcinome canalaire (flèches) (macroscopie)**



**Examen anatomopathologique des pièces opératoires Données minimales à renseigner (INCa 2011)**

Pour le cancer infiltrant

- Taille de la tumeur maligne infiltrante.
- Type histologique : carcinome infiltrant : canalaire /lobulaire/autres (suivant la classification OMS en vigueur).
- Grade histopronostique : grade de SBR (Elston et Ellis).
- Limites d'exérèse : non évaluables/saines (préciser la marge en mm)/atteintes (préciser type histologique et topographie si déterminable).
- Foyers infiltrants multiples : oui/non/non évaluables.

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs thérapeutiques :

- embolies vasculaires : non vus/présents ;
- statut des récepteurs hormonaux : RO et RP ;
- statut HER-2 ;
- appréciation de la réponse histologique après traitement néoadjuvant.

Pour les autres lésions (qui peuvent ou non être associées au cancer infiltrant)

- Carcinome canalaire in situ (CCIS) :
  - taille (en mm) ;
  - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade ;
  - micro-invasion : oui/non ;
  - nécrose ;
  - microcalcifications.
- Atypies épithéliales de type canalaire : hyperplasie canalaire atypique.
- Néoplasie lobulaire in situ : (LIN)/(CLIS) sans carcinome infiltrant associé : LIN1 (HLA) et/ou LIN2/LIN3 (CLIS).
- Lésion bénigne.

## 7.2. Ganglion sentinelle et/ou curage axillaire

Le cancer du sein évolue d'abord localement, puis s'étend dans les ganglions du curage axillaire pour disséminer ensuite dans l'organisme, se greffant alors dans les organes (métastase). Le ganglion sentinelle est considéré comme le premier relais ganglionnaire du curage axillaire.

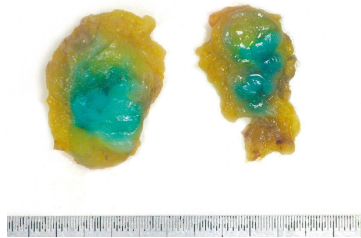


L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du reste du curage axillaire. Si ce dernier est métastatique, un curage axillaire complet sera réalisé.

Les patientes présentant une tumeur du sein mesurant moins de 3 cm, N0 et M0 (sans métastase ganglionnaire ou viscérale) peuvent bénéficier de la technique du ganglion sentinelle.

Repérage du ganglion sentinelle : la veille de l'intervention, un colloïde marqué au technétium est injecté aux quatre coins de la tumeur (péritumorale) si la tumeur est palpable. Si la tumeur est non palpable, l'injection est péri-aréolaire du quadrant où se situe la tumeur. Lors de l'intervention, le chirurgien injecte selon la même méthode le bleu patenté avant l'incision cutanée. Puis il recherche le ou les ganglions sentinelles marqués au technétium grâce à une sonde et/ou colorés par le bleu patenté, en réalise l'exérèse et les adresse au laboratoire d'anatomie pathologique pour un examen extemporané (figure 7).

**Figure 7 : Ganglions sentinelles colorés en bleu (macroscopie)**



### **1. Examen extemporané**

Le but est de mettre en évidence des métastases. Le ou les ganglions sont coupés perpendiculairement au plus grand axe du ganglion en tranches de 2 mm d'épaisseur et en totalité, puis examinés en extemporané.

Si un ganglion sentinelle est positif, on réalise un curage axillaire complet dans le temps opératoire ; si les ganglions sont négatifs, on ne réalise pas de curage. Le ganglion sentinelle est peu sensible pour les micrométastases (0,2 mm-2 mm).

Le/les ganglions sentinelles sont ensuite inclus en paraffine, étudiés sur trois niveaux de coupe. Si le ganglion est négatif à l'examen histologique après inclusion en paraffine, une étude immunohistochimique, en utilisant l'anticorps anticytokératine, est réalisée afin de détecter des micrométastases éventuellement non vues sur la coloration standard.

Si le ganglion sentinelle est en fin de compte métastatique après ces contrôles, un curage sera fait dans un second temps.

### **2. Curage axillaire**

Il est réalisé systématiquement pour toute tumeur supérieure à 3 cm, et en cas de ganglion sentinelle positif.

### **3. Compte-rendu**

Le CR doit préciser :

- le nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions analysés ;
- en cas de procédure du ganglion sentinelle, le préciser en indiquant le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions analysés, et en stipulant s'il s'agit d'une métastase ou d'une micrométastase (en fonction de la taille, inférieure ou supérieure à 2 mm) et la méthode de détection (HES ou immunohistochimie) ;
- le pTN (classification pTNM 2010).

## 8. Autres traitements – facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques

Il existe des thérapies ciblées dans le cancer du sein qui améliorent le pronostic.

Il est essentiel de rechercher les facteurs prédictifs d'une éventuelle efficacité d'une thérapie dite ciblée afin d'adapter au mieux la thérapeutique.

La recherche de ces facteurs est obligatoire et doit faire l'objet d'un compte-rendu.

### 8.1. Récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP)

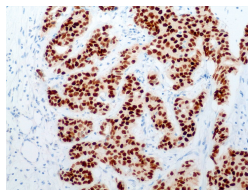
Ils sont recherchés par la technique d'immunohistochimie (figure 8).

On évalue sur la lésion infiltrante, l'expression des RO et RP en pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs.

Un traitement hormonal peut être instauré si la tumeur exprime RO (> 10 %).

L'expression de RP a une valeur pronostique positive.

**Figure 8 : Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales (RO +)**



### 8.2. Oncogène HER-2 (HER-2-neu ou c-erbB2)

Il est surexprimé dans certains cancers du sein. Son expression a une valeur pronostique péjorative mais permet également la prescription d'un médicament (trastuzumab Herceptine®) ciblant spécifiquement les cellules surexprimant HER-2.

L'activation de l'oncogène HER-2 est le plus souvent liée à une amplification de son gène (visible par hybridation in situ avec des sondes anti-HER-2) et se traduit par une surexpression protéique décelable en immunohistochimie.

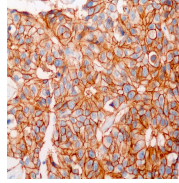
Les deux méthodes utilisées pour évaluer le statut HER-2 sont donc l'immunohistochimie et l'hybridation in situ.

Pour l'immunohistochimie, un score est réalisé en fonction du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité du marquage en IHC (score 0, 1 +, 2 +, 3 +).

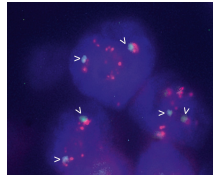
Seul un score 3 + permet la prescription de trastuzumab (figure 9).

En cas de score 2 +, une recherche de l'amplification du gène par hybridation in situ doit être faite. En cas d'amplification génique, le trastuzumab peut être prescrit (figure 10). Les cancers du sein surexprimant HER-2 représentent environ 20 % des cancers du sein.

**Figure 9 : Immunomarquage de HER-2 : forte expression membranaire de HER-2 au niveau des cellules tumorales (3 +)**



**Figure 10 : Hybridation in situ fluorescente avec amplification de HER-2**



*Les noyaux des cellules apparaissent en bleu. Le centromère du chromosome 17 est marqué avec une sonde verte (2 copies par noyau, flèches blanches), le gène HER-2 avec une sonde rouge (plus de 10 copies par noyau avec présence de cluster).*

**Les facteurs pronostiques liés à la tumeur sont :**

- la présence et le nombre de ganglions métastatiques +++ ;
- la taille de la tumeur ;
- le type histologique (bon pronostic : tubuleux, mucineux) ;
- le grade histopronostique élevé (Elston-Ellis) ;
- l'index de prolifération élevé (évalué par Ki67) ;
- la négativité de RO et RP ;
- la surexpression d'HER-2.

## Points essentiels

- Il existe un spectre de lésions mammaires bénignes associées à un risque relatif de développer un cancer du sein.
- Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes.
- Le diagnostic de certitude est histologique.
- Il faut toujours préciser le type histologique d'adénocarcinome (valeur pronostique), le grade histopronostique (Elston-Ellis) et les facteurs pronostiques et/ou prédictifs thérapeutiques (RO, RP, HER-2).
- Un examen extemporané sur la lésion mammaire dans certaines conditions peut être demandé. L'examen extemporané est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non palpables.
- L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du curage axillaire. Si ce dernier est métastatique, un curage axillaire complet sera réalisé.