

Le cylindrome mammaire

Etude histochimique et histogénétique

L.-J. van Bogaert, P. Maldague, H. Pham-Maldague et J.-P. Staquet

Laboratoires d'Anatomie Pathologique de l'Université de Louvain,
et des Cliniques Sainte Elisabeth et Saint Jean de Bruxelles

Reçu le 9 juillet 1975

Cylindroma of the Breast

A Histochemical and Histogenetic Study

Summary. The histochemical study of mucopolysaccharide components of the ground substance of the cylindroma lends force to their epithelial origine. The myoepithelial cell, which is ectodermal in origin, plays an essential role in their secretion. Silver impregnation of normal and dysplastic breast illustrates the secretory function of myoepithelial cells and their possible implication in the histogenesis of cylindroma.

Key words: Breast — Adenoid cystic carcinoma — Cylindroma — Mucosubstances.

Résumé. L'étude histochimique de la nature des mucopolysaccharides de la substance interstitielle du cylindrome mammaire permet de leur attribuer une origine épithéliale. La cellule myoépithéliale, qui est ectodermique, joue un rôle essentiel dans leur sécrétion. La comparaison avec la fonction sécrétoire des cellules myoépithéliales dans le sein normal et dysplasique, objectivée par l'imprégnation argentique, laisse entrevoir l'histogénèse possible du cylindrome.

Introduction

Le cylindrome, qu'il soit mammaire ou non, pose de multiples problèmes. Sa nature épithéliale ou myoépithéliale reste controversée. L'origine et les propriétés histochimiques des muco-substances extra-cellulaires, qui lui confèrent sa morphologie propre, ont fait l'objet de nombreux travaux. Son comportement biologique variable en fonction de l'organe où il se développe reste inexpliqué. Notre étude concerne l'analyse histochimique de six cas de cylindromes mammaires, dans le but de contribuer à rechercher la nature de leurs mucosubstances et leur histogénèse.

Matériel et méthodes

Notre matériel d'étude consiste en six cas de tumeurs mammaires, qui ont été diagnostiquées comme cylindromes (carcinomes adéno-kystiques). Deux parmi eux étaient localisés au sein gauche et quatre au sein droit. Un des six cas analysés provenait d'un homme; les cinq autres s'étaient développés chez des femmes. L'âge des malades était compris entre 42 et 68 ans (âge moyen: 54 ans).

L'examen macroscopique de ces tumeurs était assez caractéristique. Il s'agissait de nodules ovoïdes ou réniformes, aux contours nettement délimités; dans trois cas le foyer tumoral consistait en une grappe de trois ou quatre nodules. Aucune tumeur ne dépassait un diamètre de quatre centimètres (diamètre moyen: 2,6 cm).

Cliniquement, il n'existait pas de signes de malignité, tels que la rétraction cutanée ou la fixation aux tissus voisins. Dans aucun des cas, nous n'avons observé de métastases ganglionnaires.

Les spécimens ont été fixés au formol neutre à 10% et colorés à l'hématoxyline-éosine-safran, aux P.A. Schiff (avec et sans digestion amylasique), bleu Alcian, mucicarmin de Mayer, hématoxyline phospho-tungstique de Mallory, Trichrome vert de Masson et par l'imprégnation argentique selon Gordon & Sweet.

Résultats

Nous n'insistons pas sur la description histo-pathologique du cylindrome que l'on peut trouver dans des travaux consacrés à cette tumeur (Russel, 1956; Cavanzo et Taylor, 1969; Koss *et al.*, 1970; Verani et van der Bel-Kahn, 1973).

A l'H.E.S., les cellules ont un aspect monomorphe identique à celui qui a été décrit par les auteurs précités, comme l'illustre fig. 1. La coloration à l'H.P.T. de Mallory permet cependant d'identifier un nombre de petites cellules foncées, triangulaires ou allongées, situées en périphérie des cordons cellulaires ou mélangées aux cellules épithéliales (fig. 2). Ces cellules, très semblables aux cellules myoépithéliales, bordent parfois partiellement des lacs de mucus ou entourent des nodules collagènes. Les colorations des mucosubstances (P. A. Schiff, Bleu Alcian et mucicarmin) démontrent la présence de vacuoles intracytoplasmiques au sein de nombreuses cellules épithéliales. Les petits espaces glanduliformes et les cavités kystiques localisés dans les boyaux cellulaires contiennent un matériel peu dense et fibrillaire, qui a les mêmes affinités tinctoriales que les vacuoles cytoplasmiques. Les «nodules collagènes» entourés, partiellement ou en totalité, par des travées épithéliales prennent les colorants du tissu collagène (le safran, et le vert du trichrome de Masson). Certains ont des affinités tinctoriales intermédiaires entre les mucosubstances et le collagène.

L'imprégnation argentique selon Gordon et Sweet, qui est spécifique de la réticuline (Culling, 1963), dessine un fin liseré bordant la face interne des cavités kystiques et un réseau délicat dans la substance amorphe qui les remplit. En d'autres endroits, cette substance est fortement imprégnée par les sels d'argent (fig. 5), comme c'est le cas des nodules collagènes.

A titre de contrôle, nous avons examiné des fragments de tissu mammaire approximativement normal, prélevés sur des pièces de résection pour mammoplastie réductrice. Aux P. A. Schiff (avec et sans digestion amylasique), bleu Alcian et mucicarmin, les lumières glandulaires des canalicules terminaux intra-lobulaires et des galactophores inter-lobulaires sont intensément colorées. Les cellules épithéliales contiennent des vacuoles cytoplasmiques dont les propriétés tinctoriales sont identiques au contenu des lumières. Les cellules myoépithéliales contiennent des granules de glycogène et des mucopolysaccharides neutres et acides. Les membranes basales sont nettement visibles au P.A.S. et à l'imprégnation argentique. Elles sont souvent festonnées ou s'insinuent entre les membranes cellulaires latérales des cellules myoépithéliales (fig. 4). En bordure de certains galactophores inter-lobulaires, les cellules myoépithéliales se trouvent perpendiculairement à la lumière. Leur pôle cellulaire basal se prolonge sous la forme d'un chevelu constitué de filaments colorables au P.A.S., à l'H.P.T. de Mallory et au Gordon et Sweet. Le tissu palléal et les manchons conjonctifs péri-galactophoriques sont intensément colorés au bleu Alcian; tandis que le mucicarmin et le P. A. Schiff les teignent moins fortement.

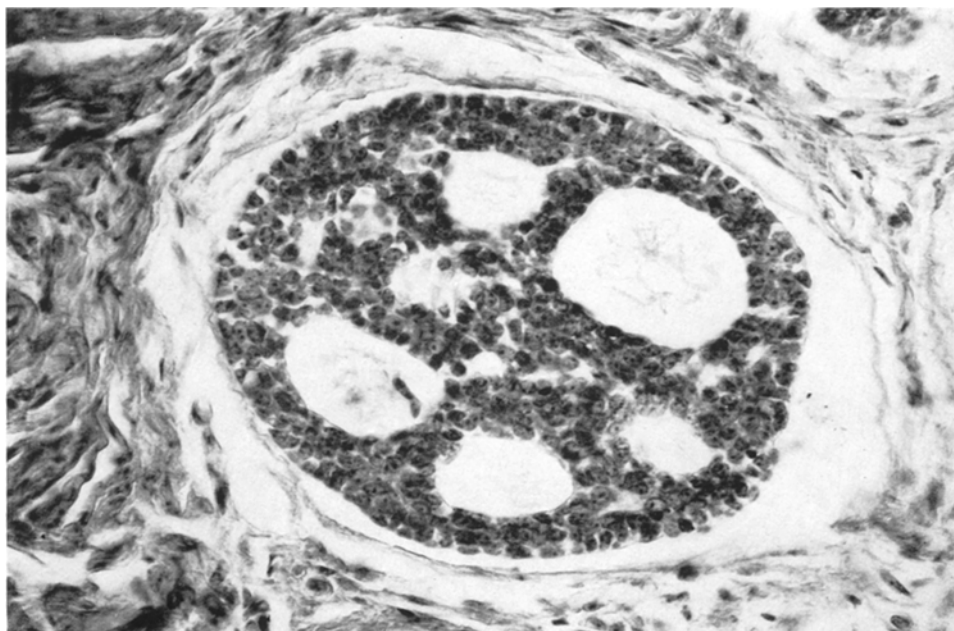


Fig. 1. Cylindrome mammaire (coloration H.E.S.; grossissement 250 ×)

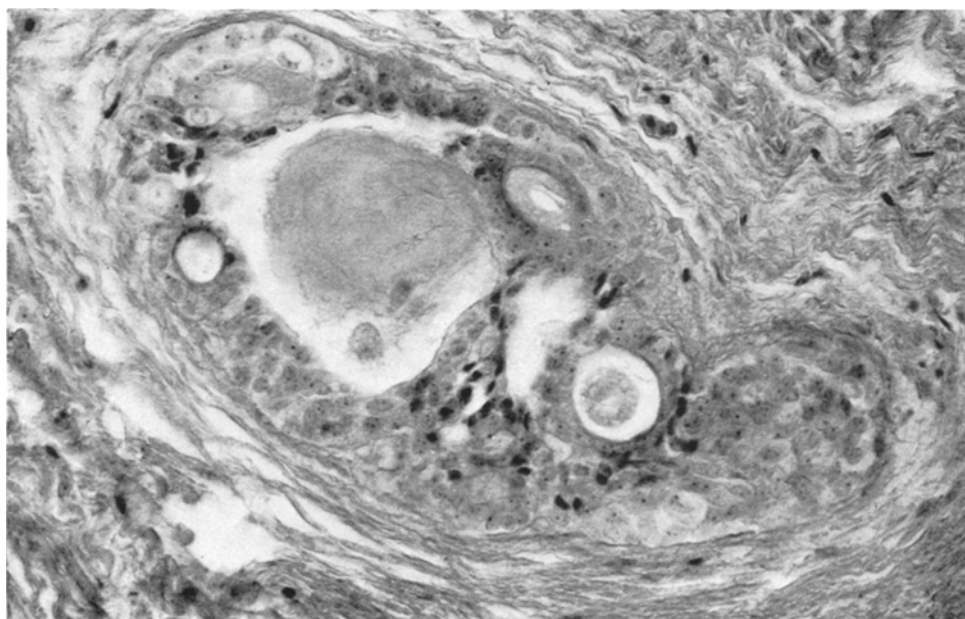


Fig. 2. Cylindrome mammaire (coloration H.P.T. de Mallory; grossissement 250 ×). De nombreuses cellules de type myoépithélial sont irrégulièrement dispersées au sein des cellules épithéliales

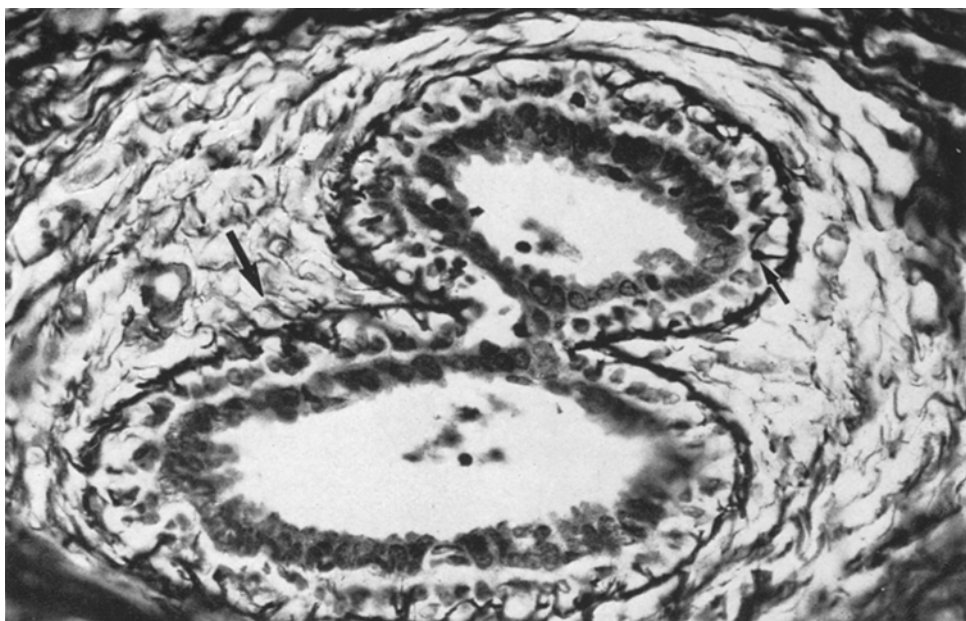


Fig. 3. Sein normal (imprégnation argentique de Gordon et Sweet; grossissement $250\times$). Dichotomie d'un galactophore de II^o ordre en deux canaux de III^o ordre. La petite flèche indique un prolongement en massue entre les cellules myoépithéliales. La grande flèche montre le cheveu fibrillaire au pôle basal des cellules myoépithéliales

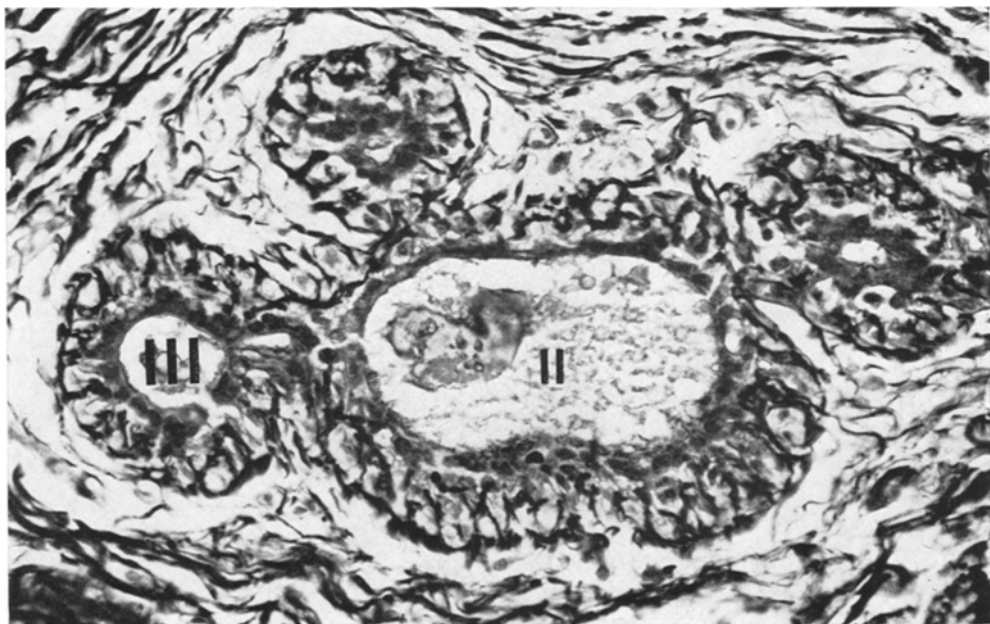


Fig. 4. Sein normal (imprégnation argentique de Gordon et Sweet; grossissement $100\times$). Subdivision d'un galactophore de II^o ordre en trois canaux de III^o ordre. Accentuation des phénomènes décrits sur la figure précédente

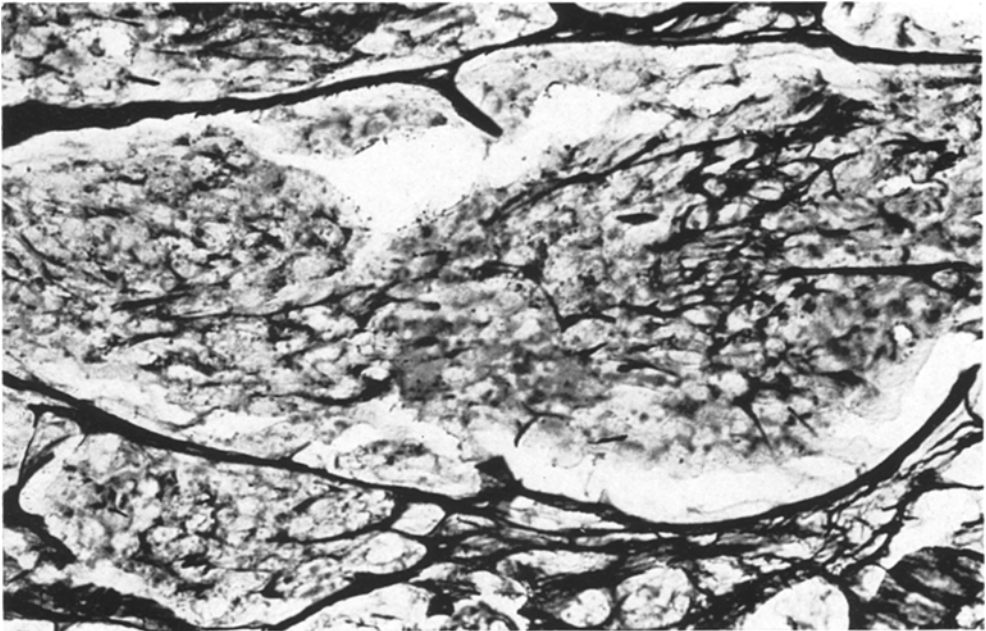


Fig. 5. Cylindrome mammaire (imprégnation argentique de Gordon et Sweet, grossissement 250 \times). Les travées cellulaires sont séparées par un manchon coloré à l'Argent, qui envoie des prolongements vers l'intérieur et forme parfois un réseau entourant des cellules individuelles

Discussion

Le cylindrome mammaire est une tumeur dont l'origine topographique (galactophorique ou intra-lobulaire) et cellulaire (épithéliale ou myoépithéliale) n'a pas encore été établie avec certitude.

Sa morphologie particulière pose le problème de la nature et de l'origine des M.P.S. (mucopolysaccharides) que contiennent les lacs de «mucines», les «nodules hyalins» qu'entourent les cellules épithéliales, et le stroma tumoral engainant les cordons cellulaires.

La nature chimique, la nomenclature, la classification et les propriétés histo-chimiques des M.P.S. ont fait l'objet de nombreux travaux. Les mucosubstances peuvent être considérées globalement en fonction de leur origine. Celles qui ont une origine épithéliale sont appelées «mucines»; on réserve le terme de M.P.S. aux mucosubstances d'origine mésenchymateuse (Gabe, 1968). Cette distinction n'est pas toujours respectée dans la littérature. Grishman (1952), Johnson et Helwig (1963) parlent de mucines épithéliales et mésenchymateuses; Laffargue et Streit (1960) distinguent les substances mucoïdes épithéliales du mucus vrai stromal, tandis que Grishman (1952) décrit aussi des substances mucoïdes d'origine mésenchymateuse.

Dans un sens très général, les M.P.S. sont des substances complexes composées de polysaccharides et d'unités d'hexosamine. Ils englobent les «mucines» d'origine épithéliale et les M.P.S. vrais (stricto sensu) d'origine mésenchymateuse

(Laffargue et Streit, 1960; Johnson et Helwig, 1963; Gabe, 1968; Cooper, 1974). Lorsqu'ils forment un complexe avec des protéines on les appelle mucoprotéines (Zugibe, 1970). Les mucines appartiennent au groupe des M.P.S. neutres (Grishman, 1954; Laffargue et Streit, 1960). Ce sont des polymères de glucides (galactose) et d'acides aminés (N-acétyl-D-glucosamine), dépourvus de groupements acides libres (Zugibe, 1970). Elles sont colorées au P. A. Schiff, même après digestion amylasique (ce qui les distingue du glycogène). Cette réaction, à elle seule, est peu spécifique puisqu'elle colore non seulement les M.P.S. neutres, mais aussi les sialomucines (M.P.S. acides) et la réticuline (Laffargue et Streit, 1960; Zugibe, 1970; Cooper, 1974). Les mucines sont colorées par le mucicarmin de Mayer (A.F.I.P., 1960; Mc Manus et Mowry, 1960), mais pas par le Bleu Alcian ni le fer colloïdal de Hale; elles ne sont pas métachromatiques au bleu de Toluïdine (Laffargue et Streit, 1960). Ces colorations permettent donc de distinguer les M.P.S. neutres des M.P.S. acides.

Les mucosubstances épithéliales ne sont cependant pas uniquement composées de mucines (M.P.S. neutres); en effet, certains M.P.S. acides non-sulfatés (sialomucines) et faiblement sulfatés (acide mucoïtine sulfurique) sont aussi d'origine épithéliale.

Les M.P.S. acides sont pourvus d'un groupe acide libre, qui correspond à un radical carboxylique soit de l'acide glucuronique, soit de l'acide sialique. Le radical peut être estérifié par un groupe sulfaté ou non-sulfaté. Les M.P.S. acides non-sulfatés comprennent les sialomucines épithéliales (complexes formés de protéines et d'acide sialique) et l'acide hyaluronique (acide D-glucuronique carboxylé). Les sialomucines sont colorées par la P.A. Schiff, avec ou sans digestion amylasique, le jaune et le bleu Alcian. L'acide hyaluronique n'est pas coloré au P.A.S., mais au bleu Alcian. La coloration bleue de l'acide hyaluronique obtenue par la technique de Hale disparaît après application d'hyaluronidase testiculaire (Johnson et Helwig, 1963; Zugibe, 1970; Cooper, 1974).

Les sulfo-M.P.S. peuvent être fortement ou faiblement sulfatés selon leur origine mésenchymateuse ou épithéliale (Cooper, 1974). Le premier groupe est constitué de chondroïtine-sulfates, d'héparine-sulfate et de kératane-sulfate. Leur forte acidité est responsable de leur métachromasie au bleu de Toluïdine et à l'Azur-A (Grishman, 1954; Johnson et Helwig, 1963). Ils ne sont pas colorables au P.A.S. (Grishman, 1954; Johnson et Helwig, 1963; Zugibe, 1970). Le second groupe (M.P.S. faiblement sulfatés) est représenté par l'acide mucoïtine sulfurique, qui est une mucine d'origine épithéliale dont les propriétés tinctoriales sont les mêmes que celles des sialomucines (Cooper, 1974).

L'histochimie des M.P.S. de la glande mammaire normale a été étudiée au niveau du tissu palléal (Ozzello et Speer, 1958) et des structures épithéliales (Spicer *et al.*, 1962; Tellem *et al.*, 1966; Cooper, 1974). L'épithélium des ramifications terminales intra-lobulaires (canalicule) contient des vacuoles intra-cytoplasmiques de M.P.S. acides non-sulfatés (sialomucines); et des M.P.S. neutres et acides comblent la lumière canaliculaire. Les cellules épithéliales et myoépithéliales des galactophores de II^o et III^o ordre contiennent respectivement des M.P.S. neutres et du glycogène. Les grands galactophores sous-aréolaires (I^o ordre) ne produisent pas de mucines.

Nos observations coïncident avec celles des auteurs cités; il nous semble important d'insister sur la présence de M.P.S. neutres et acides faibles dans les prolongements cytoplasmiques des cellules myoépithéliales, surtout au niveau des galactophores de II° et III° ordre.

Le tissu palléal contient des quantités variables de M.P.S. acides et neutres; sous l'influence oestrogénique prédominante ce sont les M.P.S. acides qui prédominent (Ozzello et Speer, 1958).

La nature épithéliale précise du cylindre a été étudiée par de nombreux auteurs. L'analyse ultra-structurale a montré que les cordons cellulaires étaient constitués de cellules épithéliales centrales, de cellules de type myoépithélial périphériques et d'un certain nombre de cellules peu différenciées aux propriétés intermédiaires entre les cellules épithéliales et myoépithéliales (Hübner *et al.*, 1969; Hoshino et Yamamoto, 1970; Koss *et al.*, 1970). Le cylindre ne serait donc pas constitué par une prolifération prédominante de cellules myoépithéliales, alors que ces cellules joueraient un rôle dominant dans la production des substances interstitielles qui lui donnent sa morphologie particulière.

Hoshino et Yamamoto (1970) considèrent que les mucosubstances contenues dans les lacs de mucus du cylindre sont d'origine mésenchymateuse. Hübner *et al.* (1969) et Koss *et al.* (1970), par contre, pensent qu'elles sont d'origine épithéliale et l'assimilent à la substance de la membrane basale. Les derniers auteurs cités fondent leurs affirmations sur des observations ultra-microscopiques: les lacs sont bordés, à l'intérieur, par une lamina densa et lucida, qui serait sécrétée par les cellules myoépithéliales.

Au contraire, Hamperl et Lichtenberger (1971) décrivent des cellules épithéliales autour des espaces glandulaires et des cellules myoépithéliales autour des nodules collagènes.

Les lacs de mucus, situés au sein des cordons cellulaires, sont colorés par la P.A. Schiff (Cavano et Taylor, 1969; Hoshino et Yamamoto, 1970) et le mucicarmin (Koss *et al.*, 1970; Friedman et Oberman, 1970; Cavano et Taylor, 1969; Hoshino et Yamamoto, 1970). Il s'agit donc de mucosubstances épithéliales constituées d'un mélange de M.P.S. acides (sialomucines) et neutres, comme dans le carcinome colloïde (Grishman, 1952; Spicer *et al.*, 1962; Johnson et Helwig, 1963; Tellem *et al.*, 1966; Cooper, 1974).

La tumeur mixte des glandes salivaires (Johnson et Helwig, 1963; Hamperl et Lichtenberger, 1971) et de la peau (Laffargue et Streit, 1960) est similaire au cylindre, en ce sens que son stroma serait sécrété par les cellules myoépithéliales. La substance fondamentale de la tumeur mixte contient de l'acide mucoïtine sulfurique (M.P.S. acide), tandis que les formations glandulaires sont comblées de M.P.S. neutres d'origine épithéliale.

Les cellules myoépithéliales sont capables de synthétiser la substance fondamentale de la membrane basale, qui est une mucoprotéine d'origine épithéliale (Mukerjee *et al.*, 1965), ainsi que des fibres collagènes (Hübner *et al.*, 1969), des M.P.S. neutres (Cooper, 1974) et de l'acide mucoïtine sulfurique (Laffargue et Streit, 1960).

A la lumière des travaux analysés et de nos propres observations, nous pensons qu'il existe des arguments suffisants pour admettre l'origine épithéliale des mucosubstances du cylindre.

L'imprégnation argentique réalisée sur du tissu mammaire normal montre deux types d'images. On peut observer la présence de condensations intercellulaires, qui s'insinuent entre les parois latérales des cellules myoépithéliales (fig. 3 et 4). Progressivement des amas de cellules se trouvent isolées par une substance intercellulaire «basement membrane like», produite par les cellules myoépithéliales. Les mucosubstances pourraient s'accumuler au centre des amas cellulaires, réalisant des espaces pseudo-glandulaires. L'autre type d'image consiste en une orientation perpendiculaire des prolongements cytoplasmiques des cellules myoépithéliales par rapport à la lumière galactophorique; l'accumulation de mucosubstances crée progressivement un manchon péri-canalair.

Il nous semble que ce mécanisme pourrait expliquer l'histogenèse du cylindrome. L'architecture de la tumeur serait ainsi éclairée de même que l'origine «épithéliale» des mucosubstances (la cellule myoépithéliale étant d'origine ectodermique).

Conclusion

A la lumière des observations réalisées sur la glande mammaire normale, comparées aux données de la littérature, il ressort que les M.P.S. du sein sont de deux types: des M.P.S. neutres et acides faibles non-sulfatés (sialomucines) ou faiblement sulfatés (acide mucoïtine sulfurique). Les tumeurs mammaires caractérisées par une production importante de mucosubstances, les carcinomes colloïdes et adénoïdes kystiques (cylindromes), sécrètent des mucines épithéliales de même nature que le sein normal: des M.P.S. neutres et acides faibles (sialomucines et acide mucoïtine sulfurique).

Les cellules myoépithéliales produisent les mucosubstances de la membrane basale (M.P.S. neutres et acide mucoïtine sulfurique); les cellules épithéliales sécrètent des M.P.S. neutres et des sialomucines. L'observation d'accumulations de mucosubstances «basement membrane like», entre les cellules myoépithéliales et leur pôle basal, dans des glandes normales et mastosiques, pourrait expliquer l'histogenèse du cylindrome. En effet, certains groupes de cellules myoépithéliales peuvent s'isoler en s'entourant de mucosubstances; la sécrétion peut aussi s'accumuler dans les espaces intercellulaires et constituer des espaces pseudo-glandulaires. Le cylindrome serait la conséquence d'une exagération de ce phénomène avec une production excessive de substances de type membrane basale autour et entre les cellules.

Références

- Armed Forces Institute of Pathology: Manual of histologic and special staining technics. New York: McGraw-Hill Book Co. 1960
- Cavanzo, F. J., Taylor, H. B.: Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Cancer* (Philad.) **24**, 740—745 (1969)
- Cooper, D. J.: Mucin histochemistry of mucous carcinomas of breast and colon and non-neoplastic breast epithelium. *J. clin. Path.* **27**, 311—314 (1974)
- Culling, C. F. A.: Handbook of histopathological techniques, second edit. London: Editor Butterworth & Co. 1963
- Ferlito, A., Di Bonito, L.: Adenoid cystic carcinoma of the male breast. Report of a case. *Amer. Surg.* **40**, 72—76 (1974)
- Friedman, B. A., Oberman, H. A.: Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Amer. J. clin. Path.* **54**, 1—14 (1970)
- Gabe, M.: Techniques histologiques. Paris: Editor Masson & Cie. 1968

- Grishman, E.: Histochemical analysis of mucopolysaccharides occurring in mucus-producing tumors, mixed tumors of the parotid gland, colloid carcinomas of the breast and myxomas. *Cancer (Philad.)* **5**, 700—707 (1952)
- Hamperl, H., Lichtenberger, E.: Über Vorkommen und Bedeutung von myo-epithelialen Zellen (myo-epithelia) in Tumoren. *Klin. Wschr.* **49**, 144—148 (1971)
- Hoshino, M., Yamamoto, I.: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma. *Cancer (Philad.)* **25**, 186—198 (1970)
- Hübner, G., Kleinsasser, O., Klein, H. J.: Zur Feinstruktur und Genese der Cylindrome der Speicheldrüsen. Weitere Untersuchungen zur Rolle myoepithelial differenzierter Zellen in Speicheldrüsen-geschwülsten. *Virchows Arch. Abt. A* **347**, 296—315 (1969)
- Johnson, W. C., Helwig, E. B.: Histochemistry of the acid mucopolysaccharides of skin in normal and in certain pathologic conditions. *Amer. J. clin. Path.* **40**, 123—131 (1963)
- Koss, L. G., Brannan, C. D., Ashikari, R.: Histological and Ultrastructural features of adenoid carcinoma of the breast. *Cancer (Philad.)* **26**, 1271—1279 (1970)
- Laffargue, P., Streit, R.: Tumeur mixte de la peau. A propos de cinq nouvelles observations. *Ann. Anat. Path.* **5**, 235—257 (1960)
- Masson, P.: Tumeurs humaines. Paris: Editions Maloine 1956
- Mukerjee, H., Sri Ram, J., Pierce, G. B.: Basement membranes. V. Chemical composition of neoplastic basement membrane mucoprotein. *Amer. J. Path.* **45**, 49—57 (1965)
- Ozzello, L., Speer, F.: The mucopolysaccharides in the normal and diseased breast. *Amer. J. Path.* **34**, 993—1009 (1958)
- Russel, H.: Adenomatous tumours of the anterior foregut region showing the cylindroma pattern. *Brit. J. Surg.* **43**, 248—254 (1956)
- Spicer, S. S., Neubecker, R. D., Warren, L., Henson, J. G.: Epithelial mucins in lesions of the human breast. *J. nat. Cancer Inst.* **29**, 963—975 (1962)
- Tellem, M., Nedwich, A., Amenta, P. S., Imbriglia, J. E.: Mucin-producing carcinoma of the breast. Tissue culture, histochemical and electron microscopic study. *Cancer (Philad.)* **19**, 573—584 (1966)
- Verani, R., van der Bel-Kahn, J.: Mammary adenoid cystic carcinoma with unusual features. *J. clin. Path.* **59**, 653—658 (1973)
- Zugibe, F. T.: Diagnostic histochemistry. St. Louis: Edition Mosby 1970

L. J. van Bogaert
Laboratoire de Pathologie
et Cytologie Expérimentale
Capucienenvoer 35
B-3000 Louvain (Belgique)