

L'ANNÉE EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Cancérologie mammaire : quoi de neuf ?

→ A. ATHANASIOU,
A. VINCENT-SALOMON,
S. ALRAN,
J.Y. PIERGA
Institut Curie,
PARIS

Les avancées en cancérologie en 2012 reflètent la grande pluridisciplinarité autour de la prise en charge du cancer du sein. Le Dr Alexandra Athanasiou présente ici un focus sur l'élastographie, la tomosynthèse, l'angio-mammographie et l'IRM et ses séquences de diffusion. Ces progrès en radiologie permettent d'évaluer précocement la réponse à un traitement néoadjuvant, participent à une meilleure caractérisation ganglionnaire et différencient mieux une récurrence d'une radionécrose. Le Dr Anne Vincent-Salomon propose une mise au point sur les techniques de nouvelle génération de séquençage de l'ADN tumoral, mais également sur la combinaison de l'ensemble des techniques d'analyse de l'ADN, de l'ARN, de la méthylation de l'ADN et des protéines, permettant de proposer de nouveaux portraits moléculaires des cancers du sein. L'identification de tout un spectre de nouvelles mutations peut ouvrir le champ à des thérapies de plus en plus individualisées. La nouvelle classification histopathologique des cancers du sein sera explicitée. Le Dr Séverine Alran revient, quant à elle, sur les différentes études portant sur le ganglion sentinelle et les évolutions à venir, ainsi que sur une revue de la littérature sur les techniques oncoplastiques. En chirurgie, la prévention des séquelles reste en effet une de nos préoccupations majeures. Enfin, le Dr Jean-Yves Pierga fait une synthèse des grands essais publiés en situation adjuvante, néoadjuvante et en phase métastatique. Les études portant sur l'HER confirment l'utilisation du trastuzumab sur une période de 1 an en adjuvant, le TDM1 est efficace sur la survie globale des patientes ayant un cancer du sein HER2+ en situation métastatique.

Nouveautés en imagerie mammaire

L'imagerie mammaire est un domaine qui bénéficie du développement technologique récent des différentes modalités d'imagerie. L'objectif est d'améliorer la détection et la caractérisation des lésions mammaires, mais également d'optimiser le "staging" local en cas de malignité. Au cours de cet article, on discutera ces techniques et on présentera des cas cliniques.

1. L'élastographie

Dans le domaine de la sénologie, l'échographie mammaire se "diversifie" en offrant à présent la possibilité d'aller au-delà de la simple analyse morphologique avec l'élastographie. Cette technique analyse les différences d'élasticité des lésions dans le sein, les lésions malignes étant plus dures et moins déformables que les lésions bénignes. On peut distinguer deux types d'élastographie déjà commercialisés et disponibles actuellement :



→ A. ATHANASIOU

CANCÉROLOGIE MAMMAIRE

>>> Elastographie statique: le radiologue repère la lésion en mode B et, à l'aide de la même sonde échographique, il exerce une compression extrinsèque régulière (toutes les secondes). Cela entraîne une déformation lésionnelle qui est affichée en temps réel sur une cartographie élasticité en noir et blanc ou bien en couleur. L'échelle de cartographie est graduant depuis une déformation minimale (tissu dur, peu compressible, potentiellement suspect), jusqu'à une déformation maximale (tissu souple et facilement compressible, donc probablement bénin). Cette technique nous procure de résultats qualitatifs ou semi-quantitatifs (*fig. 1A et B*) [1].

>>> Elastographie par ondes de cisaillement: le radiologue repère la lésion en mode B et ensuite bascule l'échographe en mode "cisaillement" tout en utilisant la même sonde. Ce système permet la propagation des ondes de basse fréquence qui engendreraient un minime déplacement lésionnel sous forme de "vibration locale" du tissu mammaire. A partir de la vitesse de déplacement, on peut calculer directement la dureté du tissu (exprimée en kPascal). Une cartographie couleur de l'élasticité est affichée en temps réel et des valeurs quantitatives peuvent être obtenues à l'aide d'un curseur ROI (région d'intérêt) placé dans la lésion (*fig. 1C*) [2].

L'utilité de l'élastographie réside principalement dans la caractérisation : des lésions solides d'allure probablement bénigne (catégorie 3 de la classification BI-RADS avec une recommandation de suivi rapproché), des lésions solides peu suspectes (catégorie 4a avec recommandation de prélèvements à visée diagnostique), et surtout des lésions kystiques bénignes de caractérisation difficile en mode B: kystes infracentimétriques de topographie profonde, kystes à contenu épais ou hémorragique (diagnostic différentiel avec une lésion solide). Ainsi, l'élastographie se conçoit actuellement comme une technique échographique complémentaire au mode B, permettant d'éviter des prélèvements inu-

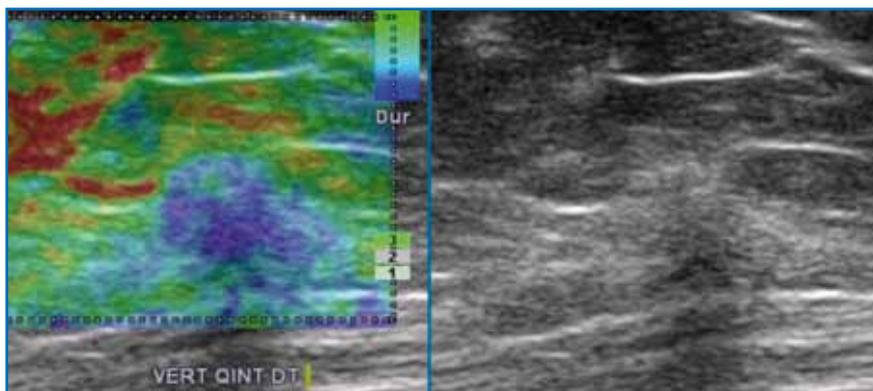


FIG. 1A : Lésion maligne en élastographie statique. La lésion est de taille plus importante en élastographie qu'en échographie en mode B. Le codage couleur en bleu évoque une lésion dure. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant.

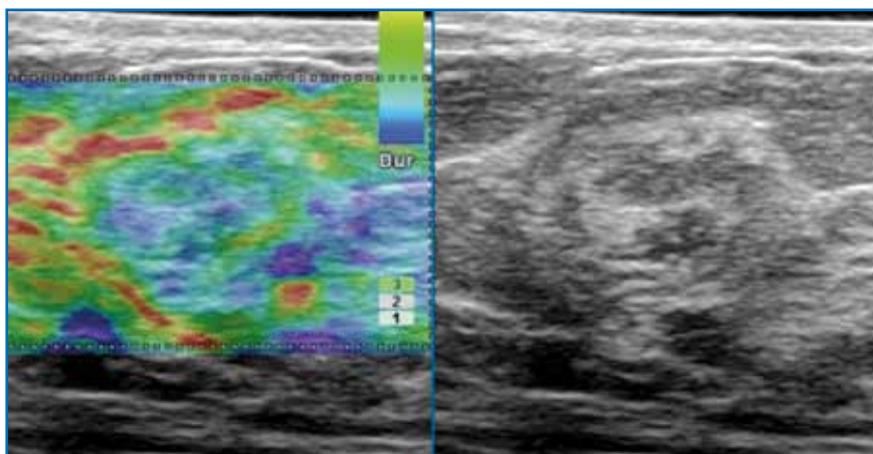


FIG. 1B : Lésion bénigne en élastographie statique. La lésion est de même taille en élastographie et en échographie en mode B. Le codage couleur mixte en vert-rouge-bleu évoque une lésion souple. Il s'agissait d'un hamartome.



FIG 1c : Exemple d'une lésion maligne en élastographie par ondes de cisaillement. La lésion est dure et hétérogène, elle présente de valeurs d'élasticité très élevées.

tiles ou de conforter une recommandation de suivi rapproché en cas de lésions solides sans critères morphologiques évocateurs de malignité.

D'autres applications sont en cours d'évaluation : bilan d'extension locorégionale (sein et aires ganglionnaires) d'un cancer du sein, évaluation de la réponse des cancers à un traitement néoadjuvant, échographie ciblée après un examen IRM suspect.

2. La tomosynthèse mammaire

Elle permet d'éviter la superposition des structures anatomiques normales du sein et d'éventuelles lésions bénignes ou malignes, comme c'est parfois le cas en mammographie conventionnelle. La reconstruction d'images mammographiques 3D est obtenue à partir d'un

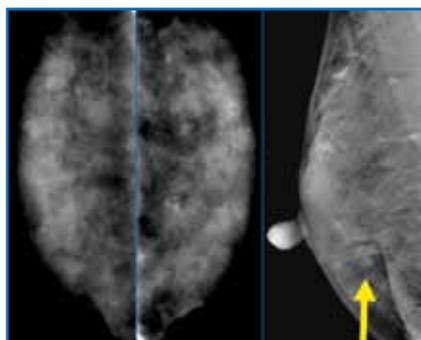


FIG. 2A: Mammographie bilatérale: Nombreuses microcalcifications rondes ou poussiéreuses éparées (clichés agrandis, très petits seins), formant parfois des petits groupements arrondis. Pas de foyer péjoratif localisé d'un côté ou de l'autre. Pas de cible par conséquent pour une biopsie mammaire. A droite, méplat cutané clinique et nodule palpé à l'union des quadrants inférieurs, léger pli cutané en compression sur les clichés mammographiques en regard. La tomosynthèse délimite nettement la lésion, malgré une forte densité du sein (faiblement silhouettée par tissu graisseux environnant). "Courtesy" du Dr Fabienne Thibault.

ensemble de projections du sein acquises sous différents angles de vue. Il devient possible de visualiser les tissus mammaires entrant dans la composition d'un plan de reconstruction donné, en s'affranchissant au maximum de la contribution à l'image des structures mammaires sus- et sous-jacentes. Les données sont reconstruites typiquement tout les 1 mm, ce qui permet l'obtention d'environ 50 coupes pour un sein comprimé de 5 cm d'épaisseur. Les images reconstruites peuvent être visualisées individuellement ou en mode ciné-dynamique.

Cette technique fournit une reconstruction tridimensionnelle du sein pour une dose inférieure à celle de trois clichés de mammographie numérique standard. Les premières études cliniques ont montré que la tomosynthèse, en éliminant l'effet de superposition des tissus, améliore la spécificité de la mammographie numérique. Ceci est d'autant plus important pour les images subtiles, les lésions visibles sur une seule incidence, les faibles distorsions architecturales et la détection de lésions additionnelles en cas de diagnostic de malignité (**fig. 2A et B**). Actuellement, des larges études

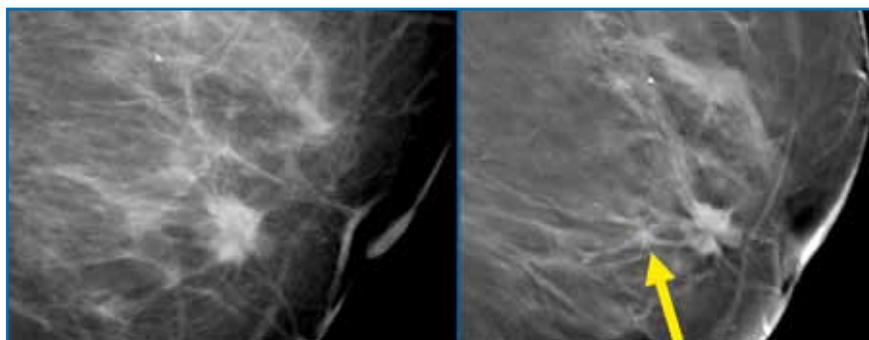


FIG. 2B: Carcinome lobulaire infiltrant. La tomosynthèse détecte une petite lésion additionnelle espacée de 10 mm de la lésion principale, cette image n'était pas visible sur la mammographie de dépistage. "Courtesy" du Dr Fabienne Thibault.

sont en cours afin de définir les indications et la stratégie d'examen (tomosynthèse seule ou avec un ou plusieurs clichés de mammographie) [3, 4].

3. L'angiomammographie

C'est un examen mammographique avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Le principe de l'angiomammographie double énergie est d'acquérir après injection un couple d'images rapprochées dans le temps en utilisant un spectre de basse énergie (26 à 32 keV) pour la première, et de haute énergie supérieure au coefficient d'absorption de l'iode (45 à 49 keV) pour la seconde. La combinaison des images de basse et haute énergie permet de générer une image visualisant essentiellement le produit de contraste diffusé dans le sein. Cet examen est faiblement irradiant, la dose glandulaire délivrée par un cliché de haute énergie étant le cinquième de celle délivrée par un cliché standard de basse énergie.

Plusieurs applications cliniques potentielles sont envisageables. La première est la clarification d'anomalies mammographiques équivoques, telles qu'une zone de distorsion architecturale ou une anomalie vue sur une seule incidence. Une autre application pourrait être la détection de lésions occultes en mammographie conventionnelle, en parti-

culier dans les seins de densité élevée lorsqu'il existe une lésion suspecte à la palpation clinique ou en échographie (**fig. 3**). L'angiomammographie pourrait également être utile dans le bilan d'extension local en détectant, de façon comparable à l'IRM mammaire, les formes multifocales sous-estimées par la mammographie conventionnelle [5,6].

Enfin, l'angiomammographie pourrait s'avérer être un outil utile dans la recherche d'une récurrence tumorale sur sein traité, là où la mammographie a une mauvaise sensibilité de 55-67 %, et dans l'évaluation sous chimiothérapie néoadjuvante.

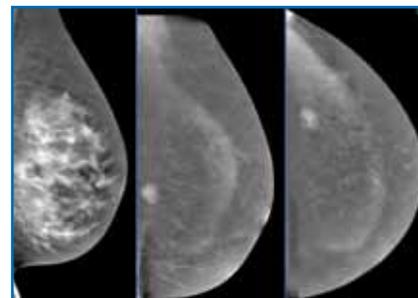


FIG. 3: De gauche à droite: cliché oblique de mammographie standard, clichés face et oblique d'angiomammographie. Il s'agit d'une patiente de 44 ans, antécédents familiaux des 1^{er} et 2^e degrés. Examen IRM mettant en évidence un faible rehaussement, quasi iso-intense à la glande (non démontré ici) sans substratum mammographique ou échographique. L'angiomammographie détecte un rehaussement correspondant à la prise de contraste IRM. Repérage réalisé sous contrôle angiommammographique: CCI avec composante mucineuse, 12 mm, EE II, IM faible. "Courtesy" du Dr Fabienne Thibault.

CANCÉROLOGIE MAMMAIRE

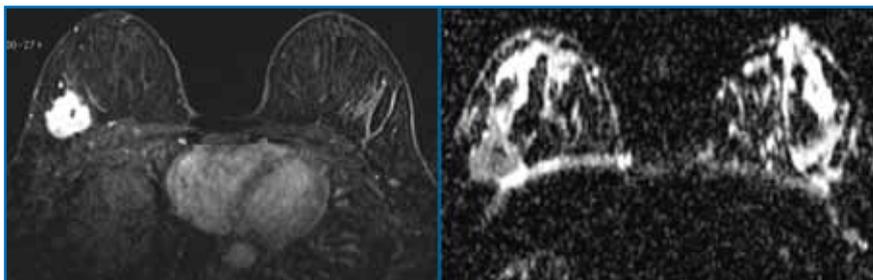


FIG 4A : IRM mammaire avant début de chimiothérapie néoadjuvante. Volumineuse lésion du sein droit se rehaussant de façon intense et présentant une restriction de signal en cartographie ADC.

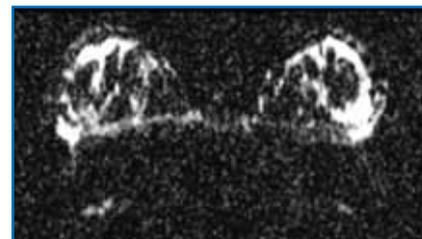


FIG 4B : Après 2 cycles de traitement on observe une normalisation du signal de la lésion qui n'est plus dissociable du parenchyme normal. Ceci est un critère de réponse précoce au traitement.

4. IRM mammaire et séquences de diffusion

L'IRM bénéficie quant à elle de l'optimisation des séquences de diffusion, qui montrent leur utilité dans la caractérisation des anomalies restant équivoques après analyse morphologique et dynamique dans les études récemment publiées. Schématiquement, un hypersignal en diffusion avec une mesure diminuée de l'ADC (*Apparent Coefficient Diffusion*) oriente vers une cellularité élevée et une classification Bi-Rads péjorative. A l'inverse, un ADC élevé oriente vers la bénignité [7, 8]. D'autres applications de la diffusion sont utiles, telles que l'évolution de l'ADC sous

chimiothérapie néoadjuvante comme marqueur d'efficacité, la caractérisation ganglionnaire ou la différenciation entre récurrence et radionécrose (**fig. 4 A et B**).

Bibliographie

1. SCAPERROTTA G, FERRANTI C, COSTA C *et al.* Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol*, 2008; 18: 2 381-2389.
2. BERG WA, COSGROVE DO, DORE CJ *et al.* Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*, 2012; 262: 435-449.
3. GUR D, ABRAMS GS, CHOUGH DM *et al.* Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *Am J Roentgenol*. 2009; 193: 586-591.
4. ALAKHRAS M, BOURNE R, RICKARD M *et al.* Digital tomosynthesis: A new future for breast imaging? *Clin Radiol*. 2013 Mar 1 [Epub ahead of print].

5. JOCHELSON MS, DERSHAW DD, SUNG JS *et al.* Bilateral Contrast-enhanced Dual-Energy Digital Mammography: Feasibility and Comparison with Conventional Digital Mammography and MR Imaging in Women with Known Breast Carcinoma. *Radiology*, 2013; 266: 743-751.
6. DROMAIN C, THIBAUT F, DIEKMANN F *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res*, 2012; 14: R94.
7. DE BAZELAIRE C, PLUVINAGE A, CHAPELIER M *et al.* Diffusion in IRM mammaire. *J Radiol*, 2010; 91: 394-407.
8. PREVOS R, SMIDT ML, TJAN-HEIJNEN VC *et al.* Pre-treatment differences and early response monitoring of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Eur Radiol*, 2012; 22: 2 607-2616.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



→ A. VINCENT-SALOMON

Quoi de neuf en pathologie mammaire ?

L'année 2012 a été marquée par la publication des analyses moléculaires de grandes séries de cancers du sein. De grands consortiums internationaux, *International Consortium Genome Cancer* (<http://icgc.org/icgc/cgp/61/813/819>), le TCGA (<http://cancer-genome.nih.gov/>) ainsi que des groupes américains et canadiens ont rassemblé et analysé par séquençage massif à haut débit (*whole-exome*) de grandes séries de carcinomes mammaires [1-4]. Ces analyses montrent que les carcinomes mammaires présentent une multitude de mutations dans de nombreux gènes, mais ces mutations ne sont que très peu

récurrentes, intéressant 1 à 9 % des cas séquencés. En dehors des gènes antérieurement connus comme potentiellement mutés comme *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN*, *CDH1*, *AKT1*..., des mutations ont été identifiées dans les gènes *MAP3K1*, *MAP3K13*, *MLL3*, *TBX3*, *FOXA1*, *RB1*, *RUNX1*, *CBFB*, *SF3B1*, *NF1*... Certains de ces gènes ont un rôle dans le développement de la glande mammaire et d'autres sont impliqués dans des lymphomes ou d'autres tumeurs solides digestives, en particulier comme *MLL3*.

Aucune translocation hautement récurrente n'a été identifiée dans les carcinomes infiltrants du sein sans autre spécificité (dits de type canalaire infiltrant) comme cela a été le cas dans les cancers de prostate.