

**COLLÈGE
NATIONAL DES
GYNÉCOLOGUES ET
OBSTÉTRICIENS
FRANÇAIS**

MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE

PUBLIÉES PAR B. HÉDON, P. DERUELLE, O. GRAESSLIN

2016

DIFFUSION VIGOT – PARIS

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Septième partie
**Pathologies mammaires
et cancer du sein**



*40^{es} JOURNÉES NATIONALES
Montpellier, 2016*

La tomosynthèse doit-elle être incluse dans le dépistage et le bilan d'une tumeur du sein ?

J.Y. SÉROR
(Paris)

Mots clés : tomosynthèse, mammographie, dépistage, cancer du sein

La tomosynthèse est une technique récente, qui fait l'objet de très nombreuses publications et de nombreuses interrogations. En pratique sénologique, deux questions sont au centre des discussions. La tomosynthèse a-t-elle un avenir en dépistage organisé ? Quel est l'apport de la tomosynthèse en diagnostic et dans le bilan d'une tumeur du sein ?

Rappel technique

La tomographie permet l'acquisition d'un volume du sein en 3D à partir de coupes fines en 2D. Ces différentes acquisitions sont obtenues avec différents angles d'acquisition sur un sein en compression. Elles

Centre Duroc - 9 ter et 5 boulevard du Montparnasse - 75006 Paris

Correspondance : serorjeanyves@gmail.com

sont ensuite reconstruites en coupes fines par des algorithmes mathématiques. Le volume mammaire est ainsi analysé par défilement de l'ensemble de ces coupes, parallèles au plan du détecteur. Le principal intérêt de cette technique est d'éliminer les superpositions des tissus, éléments qui représentent une limite de la mammographie conventionnelle. Cet examen permet un diagnostic plus précis et une détection des lésions plus précoce des anomalies. Elle permet de mieux caractériser les zones douteuses, en particulier les images subtiles de masses et de ruptures architecturales. La visualisation plus fine et détaillée des contours et des limites des anomalies obtenues par la tomosynthèse limite aussi les faux positifs, en éliminant facilement certaines « fausses images » telles qu'une image de convergence créée par la superposition des tissus, et permet de confirmer de façon contemporaine la bénignité de l'image sans examen complémentaire.

Actuellement l'utilisation de cette technique et les résultats des publications sont basées sur l'utilisation combinée de la mammographie 2D et des acquisitions de tomosynthèse en 3D. Dans cette situation, il existe une élévation de la dose délivrée de rayons X, qui reste un facteur limitant à l'utilisation de cette technique en dépistage individuel et organisé. Les doses de rayons X délivrées en combinant mammographie 2D et tomosynthèse représentent environ le double de la dose utile en mammographie 2D. Récemment un rapport de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) [1] sur la tomosynthèse a rappelé l'importance de la dose supplémentaire en cas de dépistage organisé mais également en situation de diagnostic. Il est à noter que cette haute dose ne dépasse pas la limite établie par les États-Unis dans *Mammography Quality Standards Act* pour l'examen de mammographie de dépistage [2, 3]. La tomosynthèse synthétique en 2D, obtenue par reconstructions à partir des acquisitions en 3D uniquement, permet d'éviter l'utilisation conjointe d'une mammographie 2D et de diminuer la dose délivrée. Si cette dose finale reste acceptable en raison du bénéfice-risque favorable pour le diagnostic et le bilan d'une anomalie, est-elle acceptable dans le cadre du dépistage organisé ?

I. TOMOSYNTHÈSE ET DÉPISTAGE ORGANISÉ

La mammographie 2D est le principal outil de dépistage du cancer du sein, et sa sensibilité imparfaite de 75 % à 80 % baisse avec l'augmentation de la densité des seins. La technique de mammographie

avec tomosynthèse n'est pas validée en dépistage en France (aux États-Unis, approbation *Food and Drug Administration* (FDA) [4] pour l'utilisation en clinique pour le diagnostic et le dépistage des cancers du sein ; février 2011). De nombreuses publications confirment l'intérêt de la tomosynthèse associée à la mammographie 2D par rapport à la mammographie en 2D pour le dépistage du cancer du sein en termes de **détection de cancer du sein et de taux de rappel** quel que soit l'âge des patientes ou la densité mammaire (amélioration de la sensibilité entre 10 et 20 %). La principale limite pour le dépistage organisé en France est l'irradiation supplémentaire de la tomosynthèse combinée à la mammographie 2D. En France la tomosynthèse est utilisée en dépistage individuel mais n'est pas validée pour le dépistage organisé avec comme dilemme : ne pas inclure la tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein expose-t-il les femmes à une perte de chance diagnostique ? Quel serait le risque lié à la dose de rayons X supplémentaire à celle délivrée au cours de la mammographie 2D ?

Les premières études cliniques sur la tomosynthèse en diagnostic, en complément de la mammographie 2D, datent de 2009-2010. Les premières publications concernant la tomosynthèse et le dépistage sont apparues en 2012-2013 [5, 6]. Rafferty *et al.* dans une étude multicentrique avec 27 radiologues (n = 1 192) a montré l'intérêt de la tomosynthèse associée à la mammographie 2D par rapport à la mammographie 2D seule. Cette technique améliore la **détection des cancers du sein** en particulier les lésions invasives avec une **diminution du taux de rappel**.

Plusieurs études prospectives comparant 2D + 3D *versus* 2D ont été publiées : l'étude norvégienne Oslo [7, 8] (n = 12 631) et l'étude italienne STORM [9] (n = 7 292), et deux études rétrospectives et observationnelles américaines YALE (n = 13 158) [10] et TOPS (n = 23 335) [3].

- Pour les deux premières études, statistiquement les plus solides, la supériorité de la combinaison 2D + 3D par rapport à la 2D seule en termes de détection est prouvée (Oslo + 27 % et STORM + 43 % de cancers supplémentaires diagnostiqués). De plus l'étude d'Oslo a montré que les cancers supplémentaires détectés étaient des cancers invasifs dans 40 % des cas (6,1/1 000 cancers [77 cancers] détectés en 2D seule et 8/1 000 cancers [101 cancers] en mammographie 2D combinée à la mammographie 3D. Cette étude a également montré l'absence de lésions intra-canalaires supplémentaires, argument important concernant le risque de sur-diagnostic de la tomosynthèse en dépistage organisé.

- Le taux de rappel est lié à la spécificité du diagnostic. Toutes les études ont retrouvé une réduction du taux de rappel 2D + 3D *versus* 2D avec des taux variant de 15 % à 37 %. Ces résultats sur la réduction du taux de détection ou le taux de de rappel ont été retrouvés quel que soit l'âge des patientes et quelle que soit la densité mais particulièrement pour les seins denses masquants.
- Concernant la dose délivrée, les études confirment le supplément de dose (environ le double) dans la version combinée 3D + 2D *versus* la mammographie 2D seule, la dose de rayons X délivrée étant supérieure aux recommandations européennes du contrôle qualité [11].
- L'impact de la tomosynthèse sur les cancers de l'intervalle est une étape essentielle. Une étude portant sur 23 958 femmes suivies sur 4 ans [12] montre la diminution du taux de rappel qui persistait lors des vagues successives du dépistage mais également une diminution du taux du cancer de l'intervalle de 0,7/1 000 en 2D à 0,5/1 000 avec l'utilisation de la 3D.
- Deux questions restent en suspens, l'impact de l'utilisation de la tomosynthèse sur la mortalité, élément qu'aucune étude n'avait pris en compte comme critère d'évaluation et la question de la seconde lecture.
- À la lumière de tous ces résultats, l'irradiation reste le principal frein à l'utilisation de la tomosynthèse en dépistage organisé. La technologie de la tomosynthèse 2D synthétique, moins irradiante, apporte une réponse à ce problème. L'étude Oslo [13] a souligné l'intérêt de l'association 2D synthétique + 3D par rapport à 2D + 3D avec une réduction de dose moyenne de 45 % (1,95 mGy *versus* 3,53 mGy) pour une efficacité diagnostique équivalente. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude anglaise TOMMY [14] : intérêt de la 2D synthétique + 3D, avec une réduction de l'irradiation, une sensibilité équivalente à celle de la 2D seule ou la 2D + 3D et une amélioration de la spécificité par rapport à la mammographie 2D seule (71 %, *versus* 58 %) mais également par rapport à la 2D + 3D (> 69 %). Si ces résultats se confirment, cette évolution sera essentielle pour l'avenir de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.

Tomosynthèse et diagnostic

Actuellement, l'utilisation de la tomosynthèse se fait en deuxième intention en complément de la mammographie 2D. Après la détection d'une anomalie, il est recommandé de compléter le bilan en effectuant des examens complémentaires (clichés en compression localisée, une échographie mammaire voire parfois une IRM ou une biopsie.) Quel est l'apport de la tomosynthèse dans ces situations ? Zuley *et al.* [15] ont démontré l'intérêt de la tomosynthèse par rapport aux clichés localisés dans l'évaluations des masses, désorganisations architecturales et asymétrie de densité à l'exception des micro-calcifications : 217 anomalies (1/3 cancers et 2/3 bénins), réduction du taux de faux positifs des lésions BI-RADS 3 de 85 % à 74 % et de 57 à 48 % pour les lésions BI-RADS 4 et 5. Ainsi la tomosynthèse améliore la caractérisation des anomalies et la spécificité des anomalies avec une amélioration du classement BI-RADS [16]. En cas de BI-RADS 0 (étude complémentaire nécessaire), la tomosynthèse peut remplacer les clichés en compression en particulier pour l'exploration des asymétries de densité et asymétries [17] focales et diminuer les clichés additionnels sans modifier la valeur prédictive positive de la biopsie et le taux de détection du cancer [18]. Dans le cadre du dépistage organisé la tomosynthèse permettra de limiter les bilans diagnostiques immédiats (BDI). Pour le diagnostic des microcalcifications, actuellement l'intérêt de la tomosynthèse est variable selon les publications [19-21] mais la spécificité reste plus faible ou égale mais pas supérieure à celle de la mammographie 2D avec clichés en agrandissement. Ces résultats pourraient évoluer dans le temps avec les améliorations techniques. Enfin, grâce à l'analyse des coupes multiplanaires, elle permet en cas d'anomalie visible sur une seule incidence en 2D de la repérer et la localiser dans les 2 plans de l'espace. Cette procédure est très utile pour guider l'échographie mammaire complémentaire mais également pour le repérage des anomalies, en particulier les microcalcifications avant biopsie.

Ainsi dans la pratique quotidienne, la tomosynthèse combinée à la mammographie 2D permet un diagnostic et une caractérisation précise des anomalies. Par son analyse précise des superpositions, elle confirme ou infirme une anomalie et dans ce dernier cas permet de rassurer dans le même temps la patiente et d'éviter des explorations complémentaires différées.

II. TOMOSYNTHÈSE ET BILAN DE CANCER DU SEIN

Après découverte d'un cancer du sein, l'imagerie apporte des renseignements essentiels pour la prise en charge thérapeutique : la taille, le nombre de tumeurs dans le sein et l'évaluation du sein controlatéral. Quel est l'apport de la tomosynthèse à ces questions et quelle est sa place par rapport aux autres techniques en particulier l'IRM mammaire ? Dans le cas d'une mammographie suspecte, BI-RADS 4 et 5, même lorsque les lésions sont visibles en 2D, l'analyse par tomosynthèse, en particulier pour les seins denses, permet potentiellement de détecter des lésions supplémentaires, de donner une meilleure visibilité des limites radiologiques et une détermination plus précise de la taille réelle de la lésion. Concernant la multifocalité il n'y a pas d'étude publiée sur l'intérêt de la tomosynthèse. En France l'étude multicentrique TOMODIAG (promoteur CHU Montpellier) permettra d'évaluer les performances diagnostiques de la tomosynthèse dans la caractérisation des lésions mammaires et le bilan d'extension du cancer du sein.

Grâce à la meilleure visibilité des contours, et une meilleure caractérisation des lésions suspectes, la tomosynthèse permet de classer plus de cancers en BI-RADS 5 sans diminution de la sensibilité ni de spécificité ($p < 01$) [15].

Les études précédemment citées ont montré l'intérêt de la tomosynthèse dans la détection précoce des cancers du sein en particulier les cancers invasifs (+ 40 % dans l'étude d'Oslo). Les cancers invasifs supplémentaires détectés sont de meilleur pronostic, majoritairement des grades 1 et 2 avec envahissement ganglionnaire moindre [8].

L'évaluation de la taille d'une lésion avant chirurgie est une étape essentielle pour la qualité d'exérèse et le *staging* de la lésion. Grâce à une approche morphologique plus précise que la mammographie conventionnelle [22-23] cette technique permet une évaluation plus précise de la taille radiologique [24], équivalente à celle de l'échographie [25] (étude des bords, des contours et étendue des spicules) [26].

CONCLUSION

Actuellement l'intérêt de la technique de tomosynthèse est très largement confirmé pour une utilisation diagnostique et dans le cadre du dépistage.

En diagnostic, la tomosynthèse est un examen de deuxième intention en complément de la mammographie 2D après découverte d'une anomalie. Elle permet une meilleure caractérisation des lésions, parfois d'infirmier l'existence d'une anomalie, et d'éviter le recours à des techniques plus lourdes et différées comme l'IRM ou les biopsies. Elle permet également une meilleure classification BI-RADS des lésions bénignes ou malignes. La supériorité de la tomosynthèse par rapport à la mammographie 2D est d'autant plus marquée que les seins sont denses (BI-RADS C et D). L'apport de la tomosynthèse dans le bilan d'une lésion du sein est très important au quotidien pour les médecins en améliorant la confiance du radiologue pour le diagnostic et pour les patientes en évitant les angoisses générées par les explorations complémentaires immédiates ou différées

Pour le dépistage organisé, toutes les publications soulignent l'impact positif de cette technique sur la détection des cancers, des cancers invasifs, la diminution du taux de rappel et plus récemment la diminution des cancers de l'intervalle. La principale limite est l'irradiation supplémentaire dans son utilisation combinée avec la mammographie 2D. Cette question est essentielle et devrait être rapidement réglée avec la diffusion prochaine au niveau européen des règles de contrôle qualité des appareils de tomosynthèse. Le développement de la tomosynthèse synthétique, en limitant l'irradiation à celle d'une mammographie 2D, représente un réel progrès pour l'utilisation de la tomosynthèse en dépistage. En cas d'anomalie détectée en tomosynthèse seule sans traduction échographique il est possible de réaliser des macrobiopsies guidées par tomosynthèse [27].

Enfin concernant la question de l'accessibilité des patientes à cette technologie sur le territoire, le prix d'acquisition de ce matériel reste également un frein réel en absence de cotation spécifique alors qu'une étude canadienne a montré au final les économies générées par la tomosynthèse dans le cadre du dépistage organisé [28].

Ainsi tous les indicateurs plaident pour une intégration rapide de la tomosynthèse au dépistage organisé.

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Bibliographie

- [1] IRSN. La tomosynthèse. Rapport d'étude bibliographique PRP-HOM n°2015-00008.
- [2] Lee CI, Cevik M, Alagoz O, Sprague BL, Tosteson AN, Miglioretti DL, *et al.* Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology* 2015;274(3):772-80.
- [3] Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013 Jun;200(6):1401-8.
- [4] F.D.A. Hologic Receives Approval for a New Low-dose 3D Mammography (Breast Tomosynthesis) Solution for Breast Cancer Screening [on-line] (2013). <http://www.multivu.com/mnr/60258-hologic-receives-fda-approval-c-view-software-3d-mammography-solution>
- [5] Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, Niklason LT. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013 Jan; 266(1):104-13.
- [6] Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP, *et al.* A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol* 2012 Oct;67(10):976-81.
- [7] Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Jahr G, Jepsen IN, Krager M. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol* 2012 Jun 1;53(5):524-9.
- [8] Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, *et al.* Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013 Apr;267(1):47-56.
- [9] Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, *et al.* Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013 Jun;14(7):583-9.
- [10] Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology* 2013 Dec;269(3):694-700.
- [11] European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. EUREF Fourth edition - Supplements 2013.
- [12] McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol* 2016 Jun 1;2(6):737-43.
- [13] Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jepsen IN, Krager M, Haakenaasen U, *et al.* Two-view tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014 Jan 24;131391.
- [14] Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG *et al.* The TOMMY Trial : a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme – a multicentre

retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with mammography alone. *Health Technol Assess* 2015;19(4):1-136.

[15] Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, Rathfon GY, Lu AH, Gur D. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology* 2013 Jan;266(1):89-95.

[16] Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P *et al.* Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings *Eur Radiol* 2008 Dec;18(12):2817-25.

[17] Durand M, Haas B, Yao X *et al.* Early clinical experience with digital tomosynthesis for screening mammography. *Radiology* 2015;274(1):85-92.

[18] Lourenco A., Barry-Brooks M, Baird G *et al.* Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology* 2015;274(2):337-42.

[19] Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Ganott MA, Hakim C, Perrin R, Chough DM, Shah R, Gur D. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Feb;196(2):320-4. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):743. PubMed PMID: 21257882.

[20] Tagliafico A, Mariscotti G, Duranod M *et al.* Characterization of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcifications clusters? Results of a multicentre study. *Eur Radiol* 2015;25:9-14.

[21] Kopans D, Gavenonis S, Halpern E,

Moore R. Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis. *Breast J* 2011 Nov-Dec;17(6):638-44.

[22] Gennaro G, Hendrick RE, Toledano A *et al.* Combination of one-view digital breast tomosynthesis with one-view digital mammography versus standard two-view digital mammography: per lesion analysis. *Eur Radiol* 2013;23:2087-94.

[23] Seo N, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Kim H, Moon JH, Gong G, Ahn SH, Son BH. Digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography: comparison of the accuracy of lesion measurement and characterization using specimens. *Acta Radiol* 2014 Jul;55(6):661-7.

[24] Föörnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, Andersson I. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol* 2010 Apr;51(3):240-7.

[25] Föörnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, Andersson I. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol*. 2010 Apr;51(3):240-7.

[26] Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama S *et al.* Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot view for mass characterization. *Radiology* 2012 Jan;262(1):61-8.

[27] Viala J, Gignier P, Perret B, Hovasse C, Hovasse D, Chancelier-Galan MD, Bornet G, Hamrouni A, Lasry JL, Convard JP. Stereotactic vacuum-assisted biopsies on a digital breast 3D-tomosynthesis system. *Breast J* 2013 Jan-Feb;19(1):4-9.

[28] Foerster V. Tomosynthesis (3D Mammography) for Breast Cancer Screening [Issues in emerging health technologies, Issue 135]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

