

# Place de l'imagerie dans le bilan d'extension et l'évaluation de la réponse thérapeutique des cancers du sein

J. Stines et P. Troufléau

## Place dans le bilan d'extension

Le bilan d'extension d'un cancer du sein a pour but de définir son extension locale, régionale et générale apparente basée sur la clinique (et l'imagerie) ou sur des constatations anatomo-pathologiques. Il permet de préciser les facteurs pronostiques.

Pour les cancers du sein sans métastases viscérales ou osseuses, l'existence de métastases ganglionnaires est le facteur pronostique principal (1). Elle est prédictive d'une maladie métastatique. La taille tumorale est le facteur qui vient en second. C'est pour ces deux facteurs que l'imagerie peut avoir un impact. Les autres facteurs sont histologiques et biologiques.

Les anatomo-pathologistes nous ont appris de longue date que les cancers du sein étaient, au moment de leur découverte, souvent multifocaux ou multicentriques voire bilatéraux. Les protocoles thérapeutiques tiennent compte très largement de la possibilité de ces lésions multiples. La radiothérapie permet d'éradiquer des microfoyers tumoraux mais est moins efficace sur des lésions de plus grande taille. Il importe donc de détecter celles-ci avant la décision thérapeutique.

## La tumeur

La mammographie est considérée comme la référence pour déterminer la taille tumorale (2). Une étude de Coombs de 2005 a porté sur 800 patientes et a

montré que la probabilité de métastases dépendait de la masse tumorale globale et que c'est ce dernier élément qui doit être pris en compte pour les décisions de traitements adjuvants (3). La mammographie est cependant plus ou moins performante selon les caractéristiques morphologiques des tumeurs et la densité du sein. Les formes nodulaires sont plus faciles à mesurer que les formes stellaires ou que celles où les microcalcifications sont l'élément sémiologique prédominant. On recommande pour les masses stellaires de mesurer à la fois le centre dense et la masse avec les spiculations, mais on sait que celles-ci ne correspondent pas nécessairement à des extensions tumorales.

Une question que l'on peut poser ensuite est de déterminer comment on évalue la taille tumorale en cas de foyers multiples : on peut utiliser soit la plus grande dimension de la lésion la plus volumineuse, soit l'addition des dimensions des différentes lésions élémentaires (4).

La densité du sein limite aussi la précision des mesures (5). On sait aussi que d'une manière générale il y a des discordances entre la taille tumorale radiologique et la taille échographique, mais l'échographie est mieux corrélée à la taille anatomopathologique dans les seins denses et la densité du sein n'affecte pas les mensurations en cas de sein dense, alors que la discordance avec la mammographie peut atteindre jusqu'à 1 cm lorsque le sein correspond au type IV de la classification BI-RADS. Dans les seins denses, l'échographie doit être utilisée systématiquement pour évaluer la taille tumorale si on veut éviter le risque de sous-évaluation (6). Une étude de Wilkinson a démontré un impact significatif de l'exploration ultrasonore pour le diagnostic de multifocalité avec un changement de traitement dans 8 % des cas (7). La classification TNM permet d'indiquer les cas où on utilise l'addition des foyers multiples pour définir la taille tumorale (8).

On a proposé également d'utiliser la TDM multidétecteur pour évaluer la taille tumorale (9). C'est une méthode acceptable en cas de grosse tumeur mais c'est incontestablement l'IRM qui est la référence si on veut des informations plus précises après que l'on ait déjà utilisé la mammographie et l'échographie.

En raison de sa grande sensibilité, l'IRM doit avoir un impact important sur la précision du bilan d'extension tant pour évaluer de manière précise la taille tumorale que pour rechercher la multifocalité. L'IRM trouve des foyers additionnels chez 16 % (6 à 34 %) des patientes (10). Les lésions siègent deux fois sur trois dans le même quadrant (11). Il est toutefois très important d'avoir la confirmation histologique avant de décider d'une modification thérapeutique.

L'étude multicentrique italienne de Sardanelli a montré que la différence se faisait essentiellement dans les seins qui ne sont pas entièrement graisseux (12).

L'IRM est aussi la méthode la plus performante pour la détection des cancers du sein controlatéral invasifs ou *in situ*. Ceci concerne 6 % (3 à 24 %) des patientes (10).

La question que l'on peut poser est l'impact de l'IRM sur la survie. Celui-ci n'est pas connu à ce jour mais certains auteurs la recommandent (13-15) et il y a des polémiques sur de possibles effets négatifs avec des sur-traitements potentiellement induits. Il semble cependant que l'IRM préalable aux traitements influence favorablement les taux de récurrence locale en incitant à adapter les protocoles (16).

Certaines formes histologiques sont particulièrement difficiles à évaluer en mammographie et en échographie et plus particulièrement chaque fois que le sein est dense. C'est le cas en particulier des carcinomes lobulaires infiltrants pour lesquels on a recours très souvent à l'IRM complémentaire pour préciser l'extension locale (17). On peut ajouter à cette indication les seins denses et difficiles à lire et les patientes chez lesquelles la mammographie est négative alors que la tumeur est palpable ou visible en échographie. Il est important toutefois de noter que si on a recours aux techniques complémentaires, il est indispensable d'avoir les moyens d'obtenir la preuve histologique ou au moins cytologique de la nature carcinomateuse des lésions additionnelles.

## Bilan ganglionnaire

Le deuxième volet du bilan d'extension des cancers du sein est le bilan ganglionnaire. Force est de constater que, dans ce domaine, l'imagerie n'a pas pu concurrencer les méthodes de prélèvement chirurgicales. Aucune des méthodes d'exploration de l'aisselle utilisées habituellement n'a des performances qui permettraient de concurrencer les techniques de ganglion sentinelle ou les curages chirurgicaux (18, 19). La place des examens d'imagerie reste encore discutée, mais son rôle se limite principalement à sélectionner un sous-groupe de patientes pour lesquelles on peut annuler la procédure de ganglion sentinelle quand on a pu démontrer qu'il y avait un envahissement ganglionnaire axillaire (20).

La sensibilité de l'échographie lorsqu'il n'y a pas de ganglion palpable se situe entre 67 et 84 % et celle de la cytoponction entre 35 et 86 %. Pour cette dernière, la spécificité est en pratique de 100 % et il est donc tout à

fait possible d'éviter un certain nombre de procédures chirurgicales diagnostiques (ganglion sentinelle) en associant l'échographie et la cytoponction échoguidée (21). L'utilisation d'autres méthodes d'imagerie (IRM, explorations isotopiques) fait l'objet de recherche mais reste en pratique peu utile, en particulier dans le cas de petites tumeurs sans adénopathie palpable (22-26).

## Recherche de métastases

Il n'y a pas de nouveauté en ce qui concerne la recherche de métastases viscérales ou osseuses au moment du bilan d'extension initial. Dans les SOR, il est indiqué : « Il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan d'extension avant la confirmation du diagnostic de carcinome infiltrant. Aucun bilan d'extension n'est réalisé dans le cas de carcinome *in situ* (standard) », mais on pourra le faire avant une mastectomie pour éviter une mutilation inutile chez une patiente qui serait déjà métastatique. « Si une mastectomie est envisagée (tumeur de petite taille), le bilan d'extension pourra être fait en préopératoire afin d'éviter une mutilation à une femme déjà métastatique, même si le risque est faible. En l'absence de signe d'appel, le bilan d'extension ne doit être réalisé qu'après évaluation des facteurs de risque métastatique (recommandation) » (27). Les examens couramment utilisés pour le bilan d'extension sont la radiographie thoracique, la scintigraphie osseuse, l'échographie hépatique (en première intention). Les autres méthodes d'imagerie seront utilisées à la demande. Le rôle du TEP scan reste à préciser (28-30).

Même les études récentes continuent à estimer qu'il faut réserver la recherche systématique de métastases osseuses aux patientes à haut risque (31).

Nous n'aborderons pas ici la problématique de l'« ultrastaging » qui ne concerne pas directement l'imagerie classique mais des études sont en cours pour valider son utilité (32).

Par ailleurs, nous n'aborderons pas ici le rôle de l'imagerie dans la détection et/ou le repérage des ganglions sentinelles bien que ce ne soit pas un sujet dénué d'intérêt et d'utilité pratique (33-35).

## Évaluation de la réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse thérapeutique est également un domaine où l'imagerie peut apporter des éléments d'appréciation objectifs.

## Évaluation de la réponse sous chimiothérapie néo-adjuvante

L'équipe de l'Institut Curie a publié récemment dans *European Radiology* une excellente revue de l'état actuel de nos connaissances dans ce domaine (36). Il existe actuellement des protocoles de chimiothérapie dite néo-adjuvante dont l'objectif est de proposer pour une chirurgie conservatrice des patientes qui initialement étaient candidates pour une chirurgie mutilante. Dans ces protocoles, on se rend compte souvent que la seule évaluation clinique de l'effet de la chimiothérapie est insuffisante et il y a donc un souhait très fort des oncologues d'avoir des indications aussi précoces que possible de l'efficacité des drogues utilisées et de la prédiction de la réponse qui sera obtenue en fin de traitement.

L'évaluation de la réponse tumorale nécessite quelle(s) que soi(ent)t la ou les méthodes utilisées un bilan initial de très bonne qualité.

L'évaluation de la réponse tumorale peut se faire à travers les critères OMS ou RECIST, ce qui suppose une adaptation des mesures de cibles selon le référentiel qui aura été retenu.

La mammographie garde une place importante pour l'évaluation de la taille tumorale au cours d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Dans certains cas (présence à la mammographie d'une masse ou de calcifications), elle est supérieure à l'examen clinique (37), mais les performances sont dépendantes du type de sein, de la nature histologique de la lésion et d'une manière générale de la morphologie de la tumeur et de ses caractères séméiologiques (masse, anomalies d'architecture, microcalcifications) et de son environnement tissulaire. La masse peut disparaître alors que les microcalcifications augmentent.

Les anomalies d'architecture se modifient peu. Le meilleur critère est la réduction de volume d'une masse à condition que plus de 50 % de son contour soit identifiable (38). Dans le cas contraire, le recours à d'autres techniques d'imagerie est nécessaire.

La valeur de l'échographie a fait l'objet de controverses. Quand la densité tumorale diminue sur la mammographie (ce qui n'est pas quantifiable), l'échographie peut être utile. Des erreurs sont possibles quand la tumeur se fractionne, est plurifocale ou plus grande que la largeur de la sonde d'échographie. L'évaluation peut être difficile aussi s'il ne reste que de tous petits foyers et, bien sûr, aussi dans tous les cas où l'échographie initiale n'était pas performante pour évaluer la taille lésionnelle.

L'échographie permet en revanche un bon suivi de l'épaississement cutané et de l'envahissement ganglionnaire axillaire. Le doppler et l'utilisation de produits de contraste ultrasonore peuvent également donner des informations mais, pour ces techniques, la standardisation des résultats reste difficile et les évaluations restent largement dépendantes des matériels et des réglages utilisés ainsi que des opérateurs.

L'IRM fournit des informations à la fois morphologiques et cinétiques. C'est la méthode de référence pour l'évaluation de l'extension locale des cancers et la littérature confirme la bonne corrélation des résultats de l'IRM avec l'histologie. L'IRM est supérieure à la mammographie pour l'évaluation initiale et pour celle de la maladie résiduelle.

Bien que l'IRM soit de loin supérieure au couple mammographie-échographie pour l'évaluation de la réponse complète ou l'absence de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante, l'estimation de la maladie résiduelle peut être problématique en raison des modifications de la vascularisation qui peuvent être induites par la chimiothérapie (39). La chimiothérapie peut entraîner une diminution de l'intensité de la prise de contraste et une modification de la cinétique. On considérera qu'il faut prendre en compte toute prise de contraste post-chimiothérapique située dans le site de la tumeur initiale comme suspecte quel que soit le type de courbe de rehaussement. Par ailleurs, s'il y a eu une chirurgie en dehors du contexte de chimiothérapie néo-adjuvante, il peut y avoir une surestimation des résidus tumoraux à cause de lésions inflammatoires concomitantes. Cette surestimation peut atteindre jusqu'à 50 % selon certains auteurs et peut nécessiter des biopsies complémentaires avant de décider de l'étendue de l'exérèse.

La diminution du volume tumoral est généralement concentrique mais il peut y avoir également un effet de fragmentation de la tumeur qui peut entraîner une sous-estimation du résidu tumoral (une réduction concentrique de la lésion tumorale permet de sélectionner les bonnes candidates pour une chirurgie conservatrice, et une régression tumorale fragmentée est prédictive de marges positives lors de la tumorectomie).

Ce que l'on attend aussi de l'IRM serait de détecter de manière précoce la résistance à la chimiothérapie. L'IRM est une méthode d'imagerie très robuste pour prédire la non-réponse et la progression tumorale. Globalement, il semble que la diminution ou une augmentation de volume de la tumeur dès la première cure soit fortement corrélée à la réponse finale (40, 41).

Il y a toutefois une sous-estimation fréquente et il n'est pas exceptionnel de retrouver des foyers tumoraux résiduels alors que l'IRM ne montrait plus aucune anomalie. L'IRM permet également d'étudier la cinétique de prise de

contraste de la tumeur. Typiquement, les tumeurs malignes présentent un wash-out. Après chimiothérapie, on peut observer un aplatissement de la courbe dans l'intensité qui est également un élément prédictif d'une bonne réponse.

Mammographie, échographie et IRM correspondent aux trois méthodes d'imagerie utilisées de manière habituelle pour évaluer la réponse tumorale au cours de la chimiothérapie néo-adjuvante, mais il y a d'autres méthodes qui pourraient être utilisées (spectro-IRM, utilisation de nouveaux produits de contraste IRM, TEP-FDG et imagerie moléculaire). Ces techniques sont en cours de développement mais on peut supposer que, compte tenu des enjeux, si l'une ou l'autre de ces méthodes s'avère réellement efficace, elle sera probablement amenée à jouer un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patientes qui sont soumises à une chimiothérapie néo-adjuvante.

## **Évaluation du résidu tumoral après exérèse incomplète**

Il arrive dans un certain nombre de cas que l'on n'ait pas obtenu des marges saines lors de la tumorectomie et, dans ce cas, le risque de récurrence après radiothérapie est augmenté. On considère généralement qu'après chirurgie, la spécificité de l'IRM est moindre et l'on conseille dans ce contexte que l'IRM ait lieu quatre semaines après la chirurgie (42). Il y a un risque de faux positifs lié en particulier à des granulomes inflammatoires que l'on peut trouver autour des collections postopératoires. Il est conseillé de s'attacher plus particulièrement à la recherche d'épaississements nodulaires irréguliers à proximité des parois des cavités d'exérèse ou de nodules à distance. Une confirmation histologique de ces anomalies est recommandée (43).

Au total, on peut considérer que les différentes méthodes d'imagerie jouent un rôle de plus ou plus important dans l'évaluation initiale et dans le suivi des lésions mammaires. La mammographie et l'échographie mammaire restent très utilisées mais ont des performances limitées. L'IRM est la méthode de routine actuellement la plus performante. Des méthodes d'imagerie complémentaires ou alternatives sont en cours de développement.

## Références

1. Henderson IC, Patek AJ (1998) The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 52: 261
2. Smith M, Allison K, Shaw de Paredes E (2006) Nonmammographic evaluation of the extent of breast carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR* 27: 308-19
3. Coombs NJ, Boyages J (2005) Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol* 23: 7497-502
4. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW (2004) Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 100: 20-7
5. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS *et al.* (2004) Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233: 830-49
6. Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR *et al.* (2006) Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *Eur J Radio* 60: 398-404
7. Wilkinson LS, Given-Wilson R, Hall T *et al.* (2005) Increasing the diagnosis of multifocal primary breast cancer by the use of bilateral whole-breast ultrasound. *Clin Radiol* 60: 573-8
8. Sobin LH, Greene FL (2004) Multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 100: 2488-9 (author reply 2489)
9. Cheung YC, Chen SC, Hsieh IC *et al.* (2006) Multidetector computed tomography assessment on tumor size and nodal status in patients with locally advanced breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 32: 1186-90
10. Liberman L (2006) Breast MR imaging in assessing extent of disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14: 399-49
11. Taourel P (2006) IRM et seins denses. Livre des résumés SOFMIS 2006 « Innovations technologiques et bonnes pratiques en sénologie – Dépistage, diagnostic, traitements ». Clermont-Ferrand, 1-3 juin 2006
12. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P *et al.* (2004) Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *Am J Roentgenol* 183: 1149-57
13. Blair S, McElroy M, Middleton MS *et al.* (2006) The efficacy of breast MRI in predicting breast conservation therapy. *J Surg Oncol* 94: 200-5
14. Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout K *et al.* (2006) Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 32: 901-10
15. Hollingsworth AB, Stough RG (2006) Preoperative breast MRI for locoregional staging. *J Okla State Med Assoc* 99: 505-15
16. Fischer U, Zachariae O, Baum F *et al.* (2004) The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 14: 1725-31
17. Boetes C, Veltman J, van Die L *et al.* (2004) The role of MRI in invasive lobular carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 86: 31-7
18. Balu-Maestro C, Chapellier C, Carrier P *et al.* (2005) Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. *J Radiol* 86: 1649-57



19. Sloka JS, Hollett PD, Mathews M (2007) A quantitative review of the use of FDG-PET in the axillary staging of breast cancer. *Med Sci Monit* 13: RA37-46
20. Benson JR, Querci Della Rovere G (2007) Management of the axilla in women with breast cancer. *Breast* 16: 130-6
21. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P *et al.* (2006) Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Roentgenol* 186: 1342-8
22. Kumar R, Zhuang H, Schall M *et al.* (2006) FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun* 27: 231-6
23. Lumachi F, Tregnaghi A, Ferretti G *et al.* (2006) Accuracy of ultrasonography and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 32: 933-6
24. Yamagami T, Yuen S, Sawai K, Nishimura T (2004) MR imaging-guided axillary node biopsy for breast cancer: initial findings. *Eur Radiol* 14: 151-6
25. Chung A, Liou D, Karlan S *et al.* (2006) Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg* 141: 783-8
26. Memarsadegni M, Riedl CC, Kaneider A *et al.* (2006) Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus uspio-enhanced MR imaging. *Radiology* 241: 367-77
27. Stardards, Options et Recommendations (SOR) (2001) Cancer du sein infiltrants non métastatiques (2<sup>e</sup> édition, mise à jour). Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Montrouge, John Libbey Eurotext
28. Weir L, Worsley D, Bernstein V (2005) The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J* 11: 204-9
29. Mavi A, Urhan M, Yu JQ *et al.* (2006) Dual time point <sup>18</sup>F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med* 47: 1440-6
30. Cardillo A, De Cicco C, Paganelli G *et al.* (2007) Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of patients with breast cancer candidated to surgery. *Ann Oncol* 18: 394-5
31. Kasem AR, Desai A, Daniell S, Sinha P (2006) Bone scan and liver ultrasound scan in the preoperative staging for primary breast cancer. *Breast J* 12: 544-8
32. Fortunato L, Baldi A, Farina M *et al.* (2006) Bone marrow and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer: from staging to ultrastaging? *J Exp Clin Cancer Res* 25: 487-93
33. Omoto K, Hozumi Y, Omoto Y *et al.* (2006) Sentinel node detection in breast cancer using contrast-enhanced sonography with 25% albumin - Initial clinical experience. *J Clin Ultrasound* 34: 317-26
34. Husarik DB, Steinert HC (2007) Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 37: 29-33
35. Rousse J, Alberini JL, Wartski M *et al.* (2005) Tomographie par émission de positons (TEP) au FDG et cancer du sein. *Bull Acad Natl Med* 189: 963-75
36. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F (2006) Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 16: 2549-58

37. Helvie MA, Joynt LK, Cody RL *et al.* (1996) Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography vs clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology* 198: 327-32
38. Huber S, Wagner M, Zuna I *et al.* (2000) Locally advanced breast carcinoma: evaluation of mammography in the prediction of residual disease after induction chemotherapy. *Anticancer Res* 20: 553-8
39. Taïeb S, Kinkel K, Ceugnart L (2007) IRM du sein traité. *Imagerie de la femme* 17: 5-18
40. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L *et al.* (2006) Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 239: 361-74
41. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y *et al.* (2005) MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *Am J Roentgenol* 184: 1774-81
42. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM *et al.* (2000) MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Am J Roentgenol* 175: 1577-84
43. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ *et al.* (2003) Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 10: 381-8
44. Heywang-Köbrunner SH, Schlegel A, Beck R *et al.* (1993) Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 16: 891-900

### Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Joseph Stines						<b>X</b>