



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Bilan pré-opératoire d'un cancer du sein :
apport de la tomosynthèse comparativement à l'échographie
et aux clichés focalisés pour la détection de lésions additionnelles
ETUDE TOMOSEIN**

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 29 Mai 2018 à 18h
Au Pôle Formation

Par Antoine MALRAIT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Madame le Professeur Isabelle THOMASSIN-NAGGARA

Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Sophie TAIEB

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé	1
Abréviations.....	3
1. Introduction.....	4
1.1. EPIDÉMIOLOGIE.....	4
1.2. LÉSION ADDITIONNELLE	5
1.3. TECHNIQUES D'IMAGERIE ET CANCER DU SEIN.....	6
1.3.1. <i>Mammographie</i>	6
1.3.2. <i>Tomosynthèse</i>	10
1.3.3. <i>Echographie</i>	20
1.3.4. <i>Imagerie par résonance magnétique (I.R.M)</i>	22
1.4. PARCOURS DE SOINS ET BILAN PRÉ-CHIRURGICAL	22
2. Matériel et méthodes.....	25
2.1. POPULATION.....	25
2.1.1. <i>Définition du groupe</i>	25
2.1.2. <i>Critères d'inclusion</i>	25
2.1.3. <i>Critères d'exclusion</i>	26
2.2. DÉROULEMENT ET INTERPRÉTATION DE L'EXAMEN D'IMAGERIE SÉNOLOGIQUE	26
2.2.1. <i>Séquence des examens et ordre des lectures</i>	26
2.2.2. <i>Classification des anomalies radiologiques</i>	27
2.2.3. <i>Indication de la biopsie</i>	28
2.2.1. <i>Suivi</i>	29
2.3. RECUEIL DE DONNÉES	29
2.3.1. <i>Données recueillies</i>	29
2.3.2. <i>Dose glandulaire</i>	29
2.4. CRITÈRES D'ÉVALUATION.....	30
2.5. ANALYSE STATISTIQUE.....	31
3. Résultats	34
3.1. DIAGRAMME DE FLUX DE LA POPULATION.....	34
3.2. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	36
3.3. PREUVES HISTOLOGIQUES ET CANCERS SUPPLÉMENTAIRES	37
3.4. RÉSULTATS DE LA MAMMOGRAPHIE 2D ET DE LA TOMOSYNTHÈSE AVANT RÉALISATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.....	39
3.5. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES RÉALISÉS ET ANOMALIES DÉTECTÉES	41
3.5.1. <i>Examens complémentaires demandés à la suite de la mammographie 2D et de la tomosynthèse</i>	41
3.5.2. <i>Classification Birads après les différents examens</i>	42
3.5.3. <i>Concordance de la mammographie + CF versus la tomosynthèse</i>	44
3.5.4. <i>Concordance de la mammographie + échographie versus la tomosynthèse</i>	45
3.6. VALEUR DIAGNOSTIQUE DES TESTS.....	48
3.7. DOSE D'IRRADIATION	50
4. Discussion	52
4.1. CONCORDANCE AVEC LA LITTÉRATURE.....	52
4.1.1. <i>Répartition des anomalies Birads en Mammographie 2D versus Tomosynthèse</i>	52
4.1.2. <i>Concordance entre résultats des clichés focalisés et la tomosynthèse</i>	53
4.1.3. <i>Nombre de cancers supplémentaires</i>	54
4.1.4. <i>Valeurs diagnostique des tests</i>	56
4.1.5. <i>Place de l'échographie face à la tomosynthèse</i>	58
4.1.6. <i>Dose glandulaire moyenne</i>	60

4.2.	LIMITES.....	61
4.3.	PERSPECTIVES.....	63
5.	Conclusion.....	66
6.	Annexes.....	67
6.1.	RÉALISATION ET RÉSULTATS DES CLICHÉS FOCALISÉS.....	67
6.2.	RÉALISATION ET RÉSULTATS DE L'ÉCHOGRAPHIE APRÈS LA 2D.....	68
6.3.	RÉALISATION ET RÉSULTATS DE L'ÉCHOGRAPHIE APRÈS TOMOSYNTHÈSE.....	70
7.	Références bibliographiques.....	72

Résumé

Introduction. Evaluer l'apport de la tomosynthèse (3D) comparativement aux clichés focalisés (CF) et à l'échographie pour la détection de lésions additionnelles malignes dans le cadre du bilan préopératoire d'un cancer du sein.

Matériel et Méthodes. 191 patientes diagnostiquées pour un cancer du sein ont bénéficié de clichés mammographiques (2D), d'une tomosynthèse deux incidences, ± d'échographies et de clichés additionnels (CFA). Les lésions étaient classées selon leur degré de suspicion avec le lexique Birads et les anomalies suspectes ont bénéficié de preuves histologiques. La concordance entre les résultats des CF et de la 3D a été évaluée par un test de Kappa pondéré. L'évaluation des sensibilités et spécificités des différents examens était réalisée par rapport au gold standard composite associant l'histologie au suivi, en considérant 3 catégories de résultats (pas d'anomalie ou Birads 1-2 vs. Birads 0 vs. Birads 3-4-5). Les autres critères d'évaluation étaient la comparaison entre le nombre d'anomalies décrites en 2D et 3D, le nombre d'examen complémentaire nécessaire après 2D et 3D, le nombre de cancers additionnels détectés, la mesure de l'irradiation mammaire.

Résultats. Au total, 126 anomalies ont été détectées par l'imagerie (chez 90 patientes). Sur 45 preuves histologiques, 34 lésions étaient malignes (taux de cancer additionnel=15.2%), la 3D seule ayant permis de détecter 5 cancers supplémentaires. Le nombre d'anomalies classées comme potentiellement pathologiques en 2D (Birads 0 ou Birads 3-4-5) était supérieur au nombre d'anomalies détectées en 3D (100 vs. 54 anomalies, $p < 10^{-5}$), lié à un plus grand nombre d'anomalies indéterminées (Birads 0 : 82 vs.5, $p < 10^{-5}$). La concordance

entre 2D+CF et la 3D était forte (Kappa pondéré=0.76, IC95%, 0.62-0.88). En considérant une anomalie Birads 3-4-5 comme test positif, la sensibilité de la 3D était supérieure à celle de la 2D±CFA (91.2% vs. 67.6%, $p=0.008$), en raison du moindre nombre de faux négatifs en 3D. La spécificité de la 3D était en revanche identique à celle de la 2D+/-CFA (90.6%). Le nombre d'échographie réalisé était moins important en 3D vs. 2D ($p<10^{-5}$), mais l'échographie non ciblée seule permettait de détecter 2 cancers. L'ajout d'une tomosynthèse à la 2D doublait la dose glandulaire moyenne.

Conclusion. La tomosynthèse détecte plus de lésions malignes que le couple 2D+CFA et permet d'envisager une diminution des clichés focalisés dans le cadre du bilan préopératoire. L'utilisation de l'échographie mammaire apparaît en revanche toujours utile.

Abréviations

3D	Tomosynthèse tri-dimensionnelle
2D	Mammographie bidimensionnelle
2DS	Mammographie bidimensionnelle synthétique
ACR	American College of Radiology
BIRADS	Breast Imaging Reporting Data System
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CF	Clichés focalisés
CFA	Clichés focalisés ou agrandissements
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
COL	Centre Oscar Lambret
DGM	Dose glandulaire moyenne
EUREF	European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services
IC	Intervalle de confiance
MOSFET	Metal Oxyde Semiconductor Field Effect Transistor
PACS	Picture Archiving and Communication System
SEN	Sensibilité
SPE	Spécificité
TDD	Taux de détection
VPP	Valeur Prédictive Positive

1. Introduction

1.1. Epidémiologie

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme mais également le plus meurtrier. Bien que son incidence et sa mortalité diminuent d'année en année, 58 968 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France métropolitaine en 2017, et 11 883 décès recensés (1) , représentant 18,2 % des décès féminins par cancer.

Tous sexes confondus, il représente près de 8 % de l'ensemble des décès par cancer. Le taux de survie nette à 5 ans est de 87 %, et de 76% à 10 ans.

Dans les hauts de France, l'incidence du cancer du sein est supérieure à la moyenne nationale et le taux régional de mortalité standardisé à la population mondiale le plus élevé en France (21,4 pour 100000 femmes contre 16,9 en moyenne en France métropolitaine).

Perfectionner les techniques d'imagerie est par conséquent crucial afin d'améliorer la détection des cancers à un stade précoce en particulier chez les patientes asymptomatiques dans le cadre d'un programme organisé de dépistage, mais aussi afin de limiter les effets indésirables liés aux techniques d'imagerie utilisées : notamment l'irradiation due à l'utilisation des rayons X.

Le bilan locorégional d'un cancer mammaire se doit d'être le plus précis possible afin d'évaluer la taille tumorale et de rechercher d'éventuelles lésions additionnelles, ce qui est essentiel pour permettre une chirurgie adaptée en berges saines.

1.2. Lésion additionnelle

Une lésion additionnelle est classiquement définie comme un foyer malin surnuméraire de type in situ ou invasif séparée par du tissu sain à plus de 2 cm du cancer index (2–4). La multifocalité (au moins 2 lésions dans le même quadrant), la multicentricité (deux lésions ou plus dans des quadrants différents) ou le cancer synchrone controlatéral sont des éléments importants à prendre en compte dans la décision thérapeutique (5,6), car ils peuvent modifier la prise en charge : chirurgie élargie, chirurgie radicale, chimiothérapie néoadjuvante. Dans notre étude, les lésions multicentriques et multifocales seront regroupées sous le terme de « lésion additionnelle ». Bien que la sensibilité de la mammographie reste inférieure à 50% pour la détection de ses lésions additionnelles (7–10), le couple mammographie-échographie est la base du bilan locorégional permettant en association avec les progrès des techniques de repérage pré-opératoire, d'oncoplastie et d'irradiation de proposer dans certains cas un traitement conservateur plutôt qu'une mastectomie totale (11). La majorité (76%) des cancers mammaires controlatéraux synchrones pourrait être dépistée de cette façon (11). L'IRM mammaire, plus sensible (94-99%) (2,7,12–15), reste réservée à des cas particuliers (carcinome lobulaire infiltrant, haut risque familial, traitement néoadjuvant, femmes jeunes, bilan d'imagerie discordant) (16).

La non détection de lésions additionnelles pourrait affecter les taux de récurrence locale et de survie, sans qu'il n'y ait suffisamment de preuve actuellement dans la littérature (17).

1.3. Techniques d'imagerie et cancer du sein

Les techniques d'imageries ne cessent de s'améliorer afin de permettre une détection et une prise en charge précoce des patientes. La mammographie est la méthode d'imagerie qui a prouvé avoir un impact significatif sur la réduction de la mortalité par cancer du sein dans le cadre d'un dépistage organisé (18). Il est réalisé tous les deux ans en France, avec double lecture, examen clinique et bilan de diagnostic immédiat) chez les femmes entre 50 et 74 ans.

Le dépistage s'entend chez une femme asymptomatique, le but final étant d'affirmer l'absence ou la présence d'un cancer.

La mammographie est l'examen de première intention lors de la prise en charge diagnostique d'une patiente symptomatique. L'échographie et l'IRM sont réalisées si besoin.

1.3.1. Mammographie

Principes de base et technique

Depuis plusieurs années, la mammographie numérique plein champ a permis d'améliorer les pratiques et la prise en charge des patientes. La chaîne radiographique du mammographe est constituée d'un statif, d'un générateur, d'un tube à rayon X, d'un système de compression et anti-diffusion, et d'un détecteur.

De nombreux paramètres permettent d'évaluer les performances de chaque mammographe numérique dont les plus utilisés sont la DQE (efficacité quantique de détection : ratio signal/bruit à l'entrée versus sortie) et la FTM (fonction transfert de modulation : perte de contraste d'une image liée à l'utilisation du récepteur). C'est l'ensemble du système qui va déterminer la qualité globale de l'examen en ce qui concerne la résolution spatiale, le contraste et le bruit. Le contraste doit être élevé afin de détecter les microcalcifications, le spectre des rayons large afin de s'adapter

aux densités variables des seins et la dose d'irradiation minimale, en particulier chez les patientes jeunes (19).

Le passage à la mammographie numérique a permis une diminution de la dose en raison de la diminution des clichés ratés, de plus, pour des doses équivalentes on constate une amélioration de la qualité image, et à qualité équivalente, une diminution des doses d'environ 25 % (1,7 mGy vs 2,5 mGy en analogique, à pondérer en fonction de l'épaisseur du sein et du constructeur).

La lecture des mammographies numériques doit se faire dans l'idéal sur console dédiée avec des écrans permettant une lecture en pleine résolution (5 mégapixels soit 2 500 × 2 500). Cette lecture doit se faire dans des conditions optimales de confort et de luminosité (absence de réflexion directe sur l'écran, ambiance lumineuse contrôlée à 20 lux maximum...).

Les incidences à réalisées sont : l'incidence de face ou craniocaudale (CC) et l'incidence oblique externe ou médiolatérale oblique (MLO). En cas d'anomalie, des clichés agrandis ou en compression focalisée sont réalisés pour une meilleure classification des lésions : BI-RADS 1 (pas de lésion, bilan normal), BI-RADS 2 (lésion bénigne), BIRADS 3 (probablement bénin), BI-RADS 4 (suspect de cancer) : 4A (faible suspicion), 4B (suspicion moyenne), 4C (haute suspicion), BI-RADS 5 (hautement suggestif de cancer), BIRADS 6 (cancer prouvé par l'histologie). (20,21)

La densité mammaire, c'est-à-dire le pourcentage de glande mammaire par rapport au volume global du sein, est évaluée : Type A : sein grasseux, peu dense ; Type B : tissu fibroglandulaire épars ; Type C: seins denses hétérogènes ; Type D : seins extrêmement denses, homogènes (21).

Avantages

Les anomalies recherchées en mammographies sont les masses, les asymétries de densité, les distorsions architecturales et les foyers de microcalcifications. La technique d'acquisition reste exigeante pour obtenir une image de qualité afin de détecter des cancers de petite taille et donc de meilleur pronostic. Le passage au numérique a permis d'améliorer les performances des radiologues dans la détection des cancers, en particulier chez les patientes jeunes aux seins de densité élevée (22). En situation de dépistage, sa sensibilité est estimée à environ 80%, Sa spécificité est d'environ 95% chez les femmes de plus de 50 ans. L'association du dépistage à l'amélioration des prises en charge a ainsi permis de réduire la mortalité de 20 à 30%.

Limites

La principale limite de la mammographie est expliquée par le fait qu'elle reste une technique en deux dimensions, les superpositions du tissu fibroglandulaire normal pouvant rendre son analyse difficile.

Sa sensibilité qui est de l'ordre de 80-98% dans les seins de densité A, B passe à 45-60% dans les seins de densité C et D (23). Les lésions additionnelles, souvent plus petites, sont donc également plus difficilement détectables en mammographie 2D. Les clichés centrés en compression localisée aident à déceler la présence d'une masse ou d'une anomalie de l'architecture en étalant les superpositions glandulaires normales. Néanmoins, ces clichés centrés ne sont pas réalisés de façon systématique mais à la demande du médecin radiologue devant une image équivoque en mammographie 2D. Bien que nécessaires, ils peuvent être à l'origine d'un stress supplémentaire pour la patiente et augmentent la dose glandulaire totale.

En mammographie, le taux de faux négatifs est évalué entre 10 et 30% (22,24), cela se traduit en dépistage par une augmentation du taux de cancer d'intervalle, c'est-à-dire de cancer diagnostiqué entre deux examens mammographiques de dépistage. Un autre facteur rendant la détection de certaines lésions difficile est leur présentation sémiologique, en effet celles ne se présentant pas comme des masses sont plus difficilement détectée en mammographie.

Le taux de faux positif évalué à 10%, conduit à réaliser des biopsies inutiles qui exposent les patientes aux risques d'un acte invasif et de ses conséquences physiques et psychologiques.

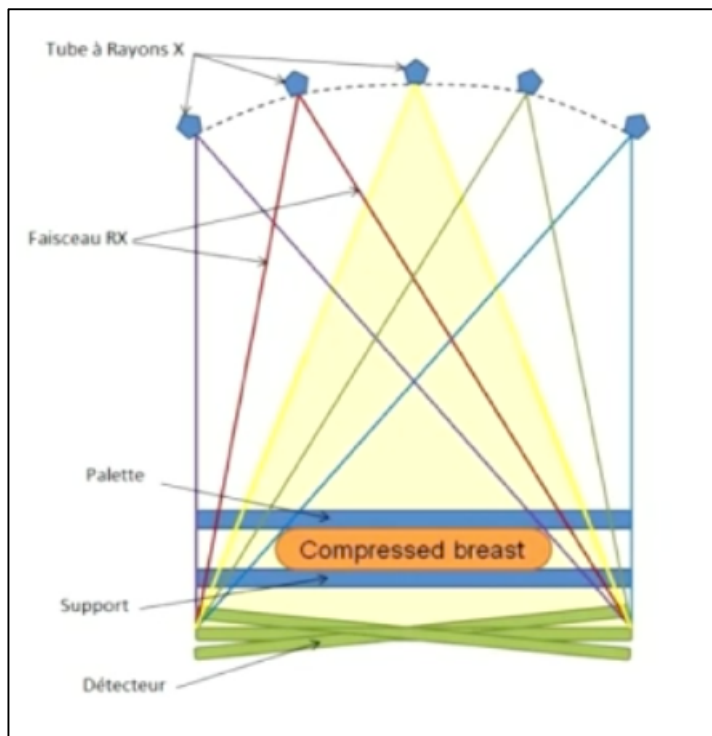
L'irradiation dans le cadre du dépistage est également à prendre en compte notamment chez les femmes jeunes ou à risque élevé devant bénéficier d'une surveillance, bien que globalement le risque de cancer du sein radio-induit par la mammographie est faible et devient quasi-nul après 50 ans (25) : 1 pour 145 000 femmes de 50 ans à 1 pour 750 000 femmes de 70 ans, mais à 1 pour 76 000 pour une patiente de 40 ans.

La nécessité de pratiquer des clichés complémentaires (centrés focalisés, agrandissements) afin de préciser certaines anomalies induit une irradiation supplémentaire et restent parfois de réalisation difficile.

Néanmoins, c'est grâce à l'essor de la mammographie numérique avec la commercialisation de détecteurs plein champs et haute résolution que la tomosynthèse a pu se développer.

1.3.2. Tomosynthèse

Principes de base et avantages



L'arrivée de la tomosynthèse représente un tournant technologique impliquant un processus nouveau d'acquisition de l'image (traitement de l'information, modification de la dosimétrie et de son calcul, utilisation de puissants algorithmes de reconstructions).

Figure 1: Acquisition de l'image en tomosynthèse

La tomosynthèse permet une approche volumique du sein, et son apport permet principalement de s'affranchir des superpositions fibroglandulaires normales ce qui est surtout perceptible dans la visualisation de lésions chez les femmes ayant des seins de densité élevée (2), et dans la différenciation de structures superposées.

En situation de dépistage, la sensibilité pour la détection des cancers est améliorée comparativement à la mammographie 2D seule (26–30). La spécificité est également améliorée en permettant de séparer deux structures fibreuses se projetant l'une sur l'autre et pouvant faire croire à tort à une lésion sur les clichés conventionnels (31).

La taille lésionnelle est mieux précisée en tomosynthèse comparativement à l'échographie et à la mammographie 2D comparativement à la taille histologique attendue (32).

L'ajout de la tomosynthèse à la mammographie permet de détecter des lésions plus petites, moins invasives (stade 1, N0), qui n'aurait pas été diagnostiquées par la mammographie seule (33).

La tomosynthèse permet de mieux appréhender les masses et leurs contours, les distorsions architecturales et asymétries de densité : le gain diagnostique est perceptible à la fois en matière de détection, caractérisation et localisation par rapport à la mammographie conventionnelle (26,34–36).

- Les masses

Elles sont mieux détectées et caractérisées (37,38), avec une augmentation des lésions bénignes ACR 2 par mise en évidence de composantes graisseuses intra-lésionnelles (de 58 à 75%), une diminution des ACR 3 (de 23% à 16%) par augmentation des ACR2, une diminution des ACR 4 avec une VPP plus forte par meilleure analyse des contours reclassant des masses d'allure irrégulières en masses ovales ou lobulées (39), et une augmentation des ACR5 (meilleure visualisation des spicules). L'étude de Skaane et al. en situation de dépistage organisé a montré que 72% des cancers visibles seulement en 3D étaient des lésions à type de masses spiculées ou des distorsions architecturales (26). Dans l'étude Tommy trial (37), les masses étaient significativement mieux détectées avec l'ajout de la 3D (Sen 2D=89%, Sen 2D+3D=92%, Sen 2DS+3D=91%) et son impact était d'autant plus important qu'il s'agissait de cancers de moins de 20mm.

- Asymétries focales de densité :

Elles sont mieux caractérisées par dissociation des superpositions glandulaires prises à tort pour des asymétries (31,40,41). Pour Kajal et al., la sensibilité de la tomosynthèse est de 94% pour différencier asymétrie de densité et superposition comparativement aux clichés conventionnels dont la sensibilité n'est que de 50%

(42). La substitution des clichés en compression localisée par la tomosynthèse offre donc une possibilité d'économie de dose d'irradiation tout en gardant des performances aux moins égales à ces derniers (43,44) : pour Tagliafico et al., la dose glandulaire moyenne était de 4.69 ± 1.7 mGy pour la mammographie 2D associée aux clichés en compression focalisés (2 projections) contre 2.39 ± 0.6 mGy pour l'étude en tomosynthèse.

- Distorsions architecturales (DA) :

La tomosynthèse permet une meilleure détection, caractérisation et localisation des DA (43), qui correspondent le plus souvent à une histologie bénigne (70-80% des cas) ou à des CCI de bas grade et des CLI. Les anomalies construites par superposition sont également plus facilement éliminées. D'un autre côté, les DA restent classées en ACR4, et nécessitent d'obtenir une preuve histologique, ce qui peut avoir comme conséquence une augmentation des faux positifs avec risque de surdiagnostic par détection de DA correspondant à des adénoses sclérosantes ou des cicatrices radiaires.

- Les microcalcifications :

Les études restent contradictoires concernant la visualisation des microcalcifications en tomosynthèse. Certains estiment que la majorité des foyers de microcalcifications peuvent être détectés avec une précision égale ou supérieure en tomosynthèse comparativement à la mammographie, d'autant plus que le sein est dense. Cela peut s'expliquer par l'amélioration des algorithmes gérant mieux le flou et le bruit qui étaient préjudiciable à l'analyse 3D. Kopans et al. évalue la sensibilité globale de la tomosynthèse à 92% (45), et suggère qu'en plus de détecter les microcalcifications, l'acquisition 3D permettrait de mieux apprécier leur distribution. Les microcalcifications poussiéreuses qui correspondent à des lésions de bas grade

(CCIS ou à des foyers d'hyperplasie canalaire) sont néanmoins moins bien visualisées. Il peut également exister des discordances de caractérisation des foyers comme l'atteste l'étude de Tagliafico et al. de 2015 (46) avec 10% de discordance (11 cas sur 107) entre 2D et 3D (3 faux négatifs en 3D, 5 faux positifs en 2D).

Les agrandissements restent donc nécessaires et sont réalisés pour le moment sur une acquisition 2D. L'image de synthèse ouvre néanmoins de nouvelles perspectives (39,47,48), quand certaines microcalcifications ne sont détectées que sur ce cliché (47).

Dépistage et tomosynthèse

Les performances diagnostiques de la tomosynthèse sont donc indéniables et largement reconnues depuis plusieurs années. Les études récentes ont cherché à l'évaluer dans le cadre de campagnes de dépistage.

Dans un premier temps les études nord-américaines, rétrospectives comparant deux populations distinctes, l'une ayant reçu une mammographie seule et la seconde une mammographie associée à la tomosynthèse, ont montrées une amélioration restant non significative du taux de détection des cancers. L'étude de Rose et al. (49) a montré une majoration avec l'ajout de la tomosynthèse de 4.0 à 5.4 cancers pour 1000 examens ($p = 0.18$), de forme invasive de 2,8 à 4,3 pour 1000 ($p=0,07$) sans modification significative du taux de biopsie ($p = 0.59$). Il existait en revanche une diminution du taux de rappel de 8.7% à 5.5% ($p < 0.001$), et une amélioration de leur VPP 4.7% à 10.1% ($p < 0.001$) en lien avec une augmentation de la spécificité (diminution des taux de faux positifs liée à l'association 2D+3D) (50).

Les études plus récentes, européennes et prospectives, ont également comparé l'ajout de la tomosynthèse à la mammographie seule, en prenant les patientes pour leur propre témoin : Oslo tomosynthesis screening trial ; Skaane et al. (26,47,51,52),

Screening with Tomosynthesis OR standard Mammography trial ; STORM (27), Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (53,54) . Elles confirment, chacune avec ses particularités, les résultats des études rétrospectives mais avec des résultats statistiquement significatifs. En moyenne, le taux de dépistage des cancers était plus élevé en 2D+3D versus 2D seul : entre 2 à 3 cancers supplémentaires détectés pour 1000 femmes et 10 rappels évités.

En février 2018, Skaane et al. n'ont pas mis en évidence de différence significative en terme de taux de survenu de cancer de l'intervalle, de sa taille, du statut ganglionnaire ou du grade associé (51).

Toutes ces études ont donc mis en évidence une amélioration des performances diagnostiques de la mammographie en lui associant la tomosynthèse, permettant dans le cadre d'une population de dépistage, un gain de sensibilité avec un taux de détection accru des cancers qui n'est cependant pas significatif, et un gain en spécificité avec diminution du taux de rappel. En revanche, aucune étude n'a pu évaluer l'impact direct sur la mortalité. Malgré l'augmentation significative de la sensibilité, l'absence de contrôle qualité et l'augmentation de l'irradiation ne permettent pas à l'heure actuelle son utilisation dans le cadre du dépistage organisé.

En France l'échographie de complément est souvent utilisée pour un gain diagnostic évalué entre 1 et 4 / 1000 au prix de faux positifs (55) . Le gain diagnostique de la tomosynthèse comparativement au couple mammographie-échographie n'est pas connu.

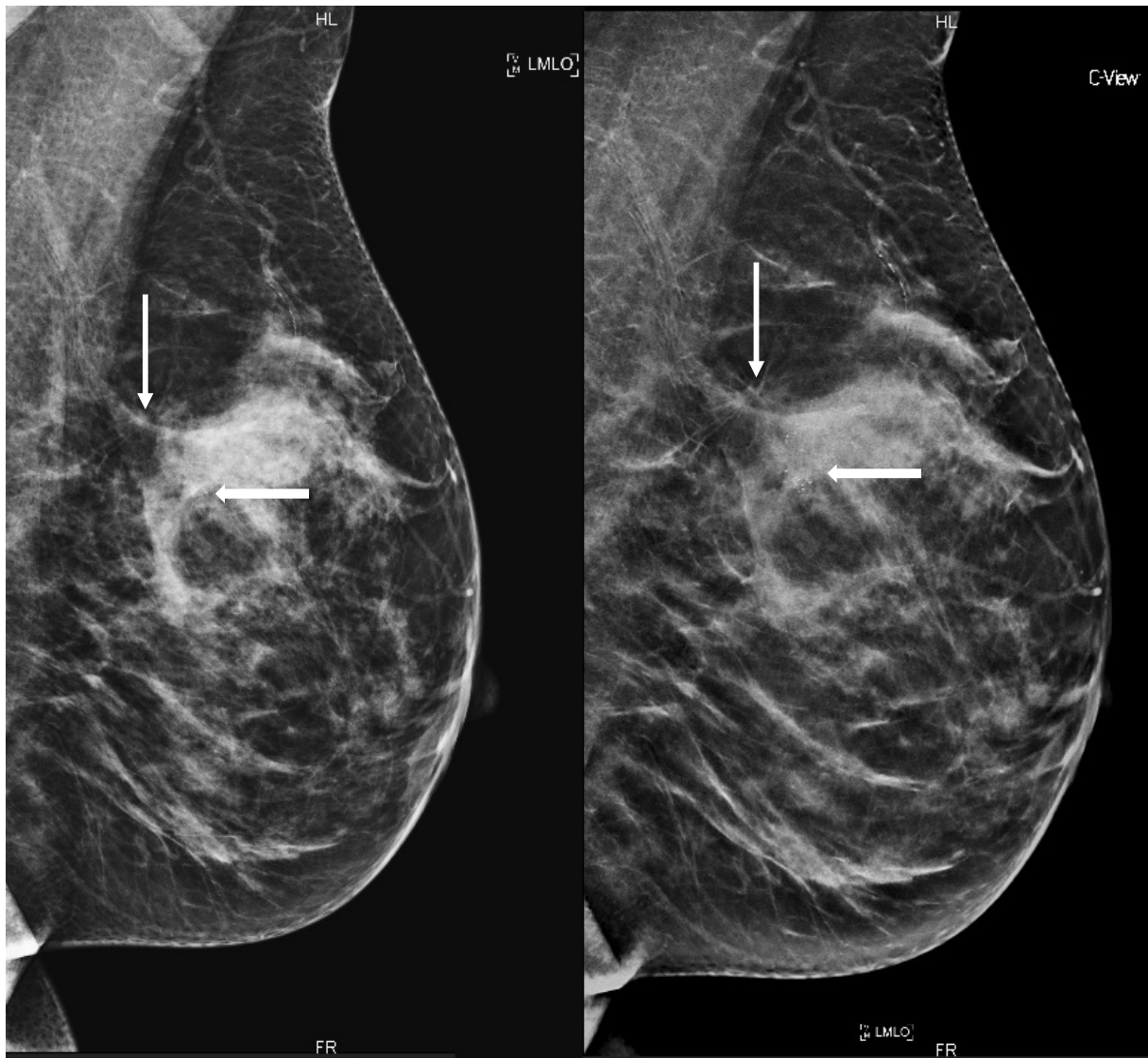


Figure 2: Comparaison de la mammographie 2D (MLO, droite), versus le cliché 2D synthétique reconstruit à partir de la tomosynthèse : Notez le petit nodule à l'union des quadrants supérieurs, et la meilleure visibilité des spicules sur le cliché synthétique (foyer de microcalcification également mieux visible au contact, flèche horizontale).

Technique et tomosynthèse

Le sein est positionné de la même manière qu'en mammographie 2D, avec une compression suffisante afin de diminuer la dose, le rayonnement diffusé et les artefacts cinétiques. L'acquisition volumique se fait ensuite de face, profil ou en oblique par n projections bidimensionnelles obtenues à partir d'angles de vue différents, et malgré les données manquantes, les algorithmes de reconstruction sont appliqués et un volume tridimensionnel est alors généré. La tomosynthèse n'est donc

pas une véritable acquisition tridimensionnelle, ni une visualisation strictement en coupes. Cela correspond en photographie à la modification de la distance de mise au point, l'épaisseur de cette pseudo coupe est alors la zone de netteté correspondant à la profondeur de champ (de 1 à 3mm). L'intégralité du volume reste superposé dans cette pseudo coupe, et les détails situés de part et d'autre de la zone de netteté sont de plus en plus flous en fonction de leur éloignement au plan de coupe.

Différentes techniques d'acquisition sont possibles en fonction des choix et impératifs technologiques de chaque constructeur :

- La rotation continue permettant d'obtenir des expositions en continu pendant la rotation sans arrêt du tube. Il en résulte une diminution du temps de balayage mais une augmentation d'un risque de flou lié au mouvement du tube pendant l'acquisition. L'émission pulsée du faisceau permet de limiter ce phénomène.
- Le mode « Step and shoot » : le tube s'arrête à chaque angle d'exposition. Cette méthode augmente le temps de balayage mais en diminuant le risque de flou dû au déplacement du tube pendant l'acquisition. En revanche, il existe un risque de flou lié aux vibrations lors des arrêts et redémarrages du tube.
- La technique d'acquisition en mode « combo » : Elle permet une acquisition bidimensionnels classique à 0° et un ensemble de projections bidimensionnelles sous différentes incidences de tomosynthèse avec la même compression pour une patiente. On obtient donc deux informations distinctes une image bidimensionnelle classique et un volume tridimensionnel reconstruit de tomosynthèse. Il s'agit de deux expositions distinctes réalisées l'une après l'autre : la dose glandulaire moyenne est donc doublée.

En fonction du système choisi, la qualité de l'image et la dose totale peuvent être impactées par différents facteurs : le temps de balayage, l'angle entre chaque projection ainsi que la couverture angulaire totale, le nombre de projection et leur répartition, le type de détecteur.

Les constructeurs font principalement varier l'angle total d'acquisition et le nombre de projections réalisées. L'angle et la dose délivrée entre deux projections peuvent être fixes ou variables. Des choix différents pour chaque paramètre technique ont été fait par les constructeurs, en jouant sur les avantages et les inconvénients de chacun. C'est l'optimisation du système dans sa globalité qu'il faut apprécier.

Les bases théoriques de la reconstruction sont identiques en tomosynthèse et tomodynamométrie scannographique. En tomodynamométrie, la rotation complète autour de l'objet permet de remplir totalement l'espace de Fourier, ce qui n'est pas le cas lors de l'acquisition en tomosynthèse.

Les données manquantes sont à l'origine d'artefacts dans les images reconstruites et les algorithmes permettent de les limiter, leur choix influence donc la rapidité de reconstruction et la qualité de l'image reconstruite.

La reconstruction informatisée utilise soit des méthodes algorithmiques, soit analytique ou itérative :

- La plus connue des méthodes analytiques est la rétroprojection filtrée (FBP), largement utilisée en scanner. C'est une méthode simple permettant des reconstructions rapides mais sujettes aux bruits et artefacts.
- Les méthodes discrètes (itératives) sont basées sur la résolution d'un système d'équations linéaires, nécessitant le traitement d'un grand nombre de données avec pour corollaire une analyse plus lente mais moins sujette aux bruits et artefacts.

Parmi ces techniques de reconstructions itératives, on distingue les méthodes algébriques (Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique ou SART) et les méthodes statistiques (Maximum-Likelihood Expectation Maximization MLEM). Le volume ainsi reconstruit est interprété sur une station de travail dédiée, facilitant la lecture en défilement manuel ou automatique. Un curseur permet la localisation de la coupe de tomosynthèse dans le volume mammaire. La création d'une image synthétique bidimensionnelle suite à l'acquisition tridimensionnelle est possible chez certains constructeurs. Cette technique se base sur l'acquisition d'une tomosynthèse uniquement, la reconstruction d'une image synthétique bidimensionnelle est alors générée de manière algorithmique par un logiciel. Elle n'implique qu'une exposition tridimensionnelle et donc une seule dose glandulaire moyenne. Pour l'instant cette technique ne remplace pas l'acquisition bidimensionnelle et reste en cours d'évaluation en Europe et en France, bien qu'aux Etats-Unis l'utilisation de cette technique en remplacement des clichés 2D ait été validée depuis 2013 aussi bien en diagnostique qu'en dépistage.

En effet, de nombreuses études ont retrouvées des performances comparables de l'image synthétique 2D et de la tomosynthèse versus la mammographie conventionnelle associée à la tomosynthèse (39). L'étude de Skaane et al. de 2014 (47) a démontré la non infériorité en matière de sensibilité et spécificité du cliché 2D synthétique versus 2D classique, avec une diminution de l'irradiation de l'ordre de 45% et un taux de faux positif inférieur de 30%. La limite de cette étude est qu'elle a été réalisée avec un seul constructeur (chaque constructeur ayant un logiciel qui lui est propre).

Limites de la tomosynthèse

Les principales limites de la tomosynthèse sont l'augmentation de la dose d'irradiation délivrée, du temps de compression et du temps de lecture. Les questions d'une formation spécifique, du contrôle qualité et des problèmes de transmissions et de stockage des données sont également prises en compte :

- L'utilisation de la tomosynthèse induit une augmentation de l'irradiation par une augmentation de la dose glandulaire mammaire totale, en fonction du nombre de projections réalisées. Néanmoins, elle reste d'environ 1.2 fois la dose délivrée en acquisition bidimensionnelle (56), ce qui peut être compensée par la diminution voire la suppression de clichés complémentaires, et le remplacement futur de l'acquisition mammographiques 2D conventionnelle au profit du cliché 2D synthétique. Même dans les conditions actuelles, il est estimé que 156 vies peuvent être sauvées avant de voir l'apparition d'un seul cancer radio-induit (56).
- Le temps de compression mais également le temps de lecture des clichés sont augmentés (39,57,58). L'interprétation peut prendre jusqu'à 47% de temps supplémentaire (de 114 à 168 secondes en moyenne). Mais ce temps diminue avec l'expérience du radiologue et le rythme de travail n'en est pas forcément impacté, en raison de la diminution des faux positifs et la non réalisation de clichés complémentaires (59).
- La tomosynthèse est utilisée sans qu'un contrôle qualité spécifique réglementaire n'ait été mis en place contrairement à la mammographie qui bénéficie de contrôle qualité interne et externe périodique. Pour compenser ce manque, un contrôle qualité européen publié par l'EUREF a été édité, la dernière version datant de 2018 (60). Les choix entrepris par les différents

constructeurs étant très différent, il est important que le radiologue s'assure de la qualité globale de l'image obtenue tout en contrôlant la dose délivrée à la patiente.

- L'obtention d'un examen par tomosynthèse représente un volume de données dont la taille peut aller jusqu'à 200 fois celle d'une mammographie 2D, ce qui pose des problèmes de stockage local mais également de transmission via les réseaux classiques dans l'éventualité d'une seconde lecture dans le cadre du dépistage organisé.

1.3.3. Echographie

Technique et avantages

Bien que la mammographie réalisée dans de bonnes conditions reste suffisante dans la plupart des cas, l'échographie est un outil qui va permettre d'augmenter la détection de lésions aussi bien bénignes que malignes, et va aider à distinguer une lésion solide d'une lésion liquidienne.

Elle est donc de pratique courante et possède de multiples applications : elle permet de cibler une anomalie clinique, d'aider à la caractérisation d'une anomalie mammographique, d'explorer une densité mammaire hétérogène ou extrêmement dense (seins de type C et D), de compléter le bilan dans le cadre des discordances radio-cliniques, de participer au dépistage des femmes à haut risque ou de faire le bilan d'extension loco-régional d'un cancer. Elle rentre également dans le bilan de première intention des femmes jeunes et enceintes, et peut être utile en échographie de « second-look » après IRM. Enfin elle guide facilement les biopsies.

Le balayage à l'aide d'une sonde échographique linéaire haute fréquence permet d'explorer le parenchyme mammaire de manière sectorielle, quadrant par quadrant, en mode 2D fondamental (harmonique ou balayage composé afin d'améliorer le

contraste et la résolution des contours lésionnels), et si besoin à l'aide du mode doppler ou de fonctionnalités tel l'élastographie. Le réglage manuel adéquat en temps réel des paramètres usuels de l'échographe (gain, focale, profondeur...) est indispensable afin d'obtenir un examen de qualité (61).

L'échographie permet ainsi principalement de déceler des lésions occultes en mammographie 2D, souvent de petite taille (23), d'explorer des régions difficilement dégagées par la mammographie (prolongement axillaire, sillon sous mammaire) et de cibler de façon précise une anomalie clinique. A l'aide du système de cotation BIRADS, la classification des lésions, la stratification du risque et de la prise en charge des anomalies sont standardisées pour aider à la prise de décision. Les lésions bénignes, fréquentes, de types kystes et ganglions intra-mammaires sont facilement repérées.

Limites et comparaison à la tomosynthèse

Dans le cadre du dépistage, l'apport « absolu » de l'échographie reste faible mais non négligeable, estimé entre 1,1 à 7,2/1000 en plus de la mammographie (55). Sa sensibilité est de 15 à 41%, principalement dans les seins de densité élevée. Le nombre de faux positifs reste important dans les populations en situation de dépistage et les biopsies sous contrôle échographique ont une valeur prédictive positive faible, évaluée entre 8 et 13% (23,62), ce qui fait qu'elle n'est pas recommandée de façon systématique dans ce cadre.

La réalisation d'une échographie de complément reste actuellement nécessaire lorsque la densité mammaire est élevée, et ce malgré la détection facilitée en tomosynthèse par rapport aux clichés 2D.

1.3.4. Imagerie par résonance magnétique (I.R.M)

L'IRM possède une excellente sensibilité, estimée entre 88 et 92 % mais avec une spécificité comprise entre 70 et 79 %, ce qui équivaut à un taux de faux positif important entre 21 à 30 % (63). En pré-opératoire, elle a montré une modification de la prise en charge chirurgicale vers un élargissement de la chirurgie initialement prévue ou la réalisation d'une mastectomie totale dans 10 à 30 % des cas suite à la découverte de lésions supplémentaires ou d'une taille plus importante. Ce chiffre peut atteindre 42% dans le cadre d'un bilan de cancer de type lobulaire (64). Néanmoins environ 10 à 15% de ces modifications n'étaient pas justifiées compte-tenu de faux positifs.

Les principales indications dans le contexte pré-opératoire en France selon les recommandations de la HAS restent la délimitation difficile de la taille tumorale, principalement chez les patientes aux seins denses surtout en cas de carcinome lobulaire invasif (64), et la discordance entre les données de l'examen clinique, de la mammographie et de l'échographie (16,65). L'IRM préopératoire d'une femme jeune de moins de 40 ans pourrait apporter un gain en survie global d'autant qu'il existe un risque génétique ou familial (66).

1.4. Parcours de soins et bilan pré-chirurgical

La mammographie et l'échographie associées à l'examen clinique sont le trépied du diagnostic en amont de l'histologie toujours indispensable (66).

Le traitement le plus souvent proposé aux patientes consiste en une chirurgie conservatrice associant tumorectomie et radiothérapie. Le bilan pré-thérapeutique va donc chercher à définir la taille tumorale par rapport au volume mammaire, le nombre et la localisation des lésions suspectes les unes par rapport aux autres.

Depuis plusieurs années, les centres de références hospitalo-universitaires et les centres de lutte contre le cancer organisent une prise en charge pluridisciplinaire du cancer du sein (67,68), cela dans un laps de temps réduit, afin d'établir un bilan loco-régional précis et permettre un traitement personnalisé.

C'est dans ce contexte que les patientes ayant eu une preuve histologique de cancer du sein sont aujourd'hui adressées au Centre Oscar Lambret (C.O.L) par leur médecin référent pour rencontrer dans la même journée un chirurgien sénologue, un anesthésiste, et bénéficier d'une relecture complète de leur dossier d'imagerie par un radiologue spécialisé en sénologie, qui pourra décider de réaliser des examens complémentaires si nécessaire (tomosynthèse, clichés ciblés, échographie, IRM, biopsies...): ce parcours de soin spécifique sur une demi-journée est nommé « parcours rose » au Centre Oscar Lambret. Cette organisation a montré une amélioration de la prise en charge globale, en permettant d'optimiser le repérage pré-opératoire, de détecter et de faire le bilan nécessaire de lésions additionnelles non dépistées lors du bilan initial.

L'objectif principal étant d'obtenir une prise en charge chirurgicale la plus conservatrice possible, en un temps, avec des marges saines (69,70) : le taux actuel de reprise pour berges opératoires « non in sano » est évalué entre 10 et 15%. Il a été démontré que la relecture du dossier d'imagerie lors d'une consultation radiologique dédiée peut modifier la prise en charge opératoire du cancer du sein pour environ 12% des patientes (69) : conversion en mastectomie totale, chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie controlatérale.

Ce travail s'intègre dans le cadre de l'étude TOMOSEIN dont l'objectif était d'évaluer et de définir l'apport de la tomosynthèse comparativement aux clichés focalisés et à l'échographie mammaire dans trois populations de patientes sélectionnées : Bilan initial d'un cancer du sein histologiquement prouvé (groupe 1), suivi annuel après traitement d'un cancer du sein (groupe 2) et aide à la caractérisation d'une lésion indéterminée (groupe 3).

Nous présentons dans ce travail de thèse les résultats du premier groupe.

2. Matériel et méthodes

L'étude TOMOSEIN est une recherche impliquant la personne humaine, prospective, interventionnelle portant sur un dispositif médical, multicentrique réalisée au Centre Oscar Lambret de Lille, au centre hospitalier de Roubaix ainsi qu'à l'hôpital de Valenciennes. L'étude s'est déroulée sur une période de 38 mois, allant de Février 2012 à Juillet 2016. Elle a reçu l'accord du comité d'éthique. Elle est enregistrée dans la base clinicaltrials.gov sous le n°NCT01612650

2.1. Population

2.1.1. Définition du groupe

Comme mentionné ci-dessus, l'étude TOMOSEIN était réalisée sur 3 groupes distincts. Le travail présenté dans cette thèse porte sur l'analyse des patientes du groupe 1, adressées pour bilan pré-opératoire d'un cancer du sein prouvé histologiquement avec recherche de lésions additionnelles avant prise en charge thérapeutique.

2.1.2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions dans le groupe 1 de l'étude Tomosein étaient : femme adressée pour la prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein histologiquement prouvé, d'âge ≥ 40 ans, avec une taille des seins s'adaptant à la taille du détecteur. Un antécédent de mastectomie (partielle ou totale) antérieure était autorisé. Il fallait en outre que la patiente bénéficie d'un régime de Sécurité Sociale et qu'un consentement éclairé et signé soit recueilli.

2.1.3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusions regroupaient la pose d'un implant mammaire, un haut risque génétique prouvé (femme porteuse d'une mutation chromosomique délétère), un âge < 40 ans, les personnes privées de liberté ou sous tutelle, les femmes enceintes, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement étaient également exclues.

2.2. Déroulement et interprétation de l'examen d'imagerie sénologique

2.2.1. Séquence des examens et ordre des lectures

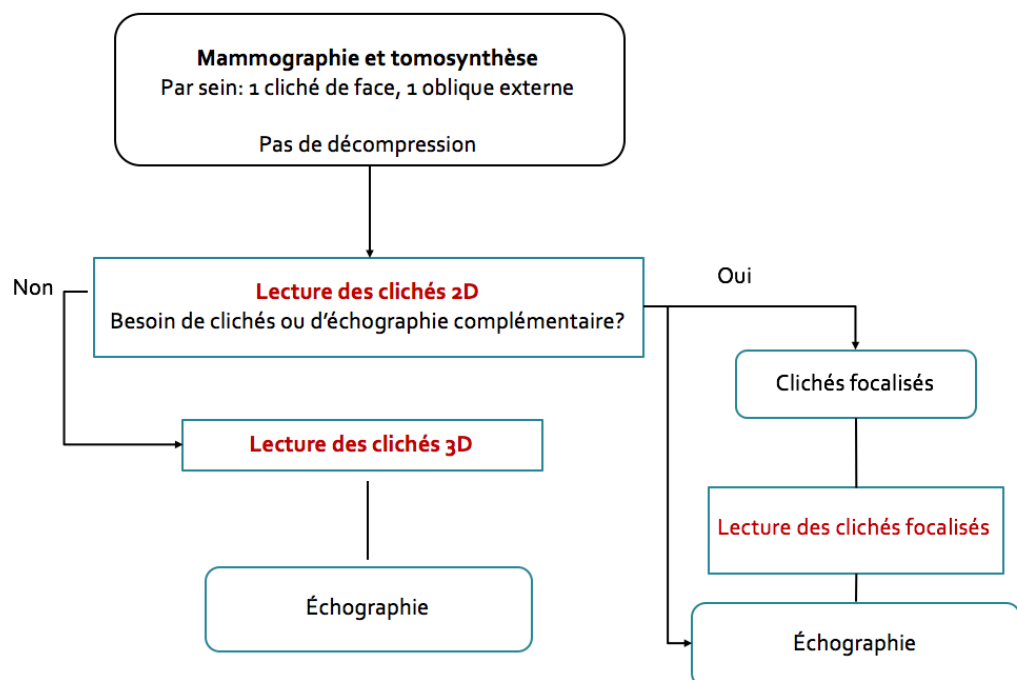


Figure 3: Déroulement des examens et de leur lecture

Après recueil du consentement éclairé, la patiente bénéficiait pour chaque sein d'un examen clinique, d'une mammographie 2D, avec réalisation de 2 incidences systématiques face et médio-latérale oblique par sein à l'aide d'un mammographe Hologic Selenia Dimension 3D.

Les clichés 3D étaient obtenus sans décompression du sein dans le même temps de l'examen.

La lecture des clichés 2D et 3D était réalisée par l'un des radiologues dans cet ordre :

- Le radiologue lisait les clichés de mammographie en 2D, et décidait ou non de réaliser des examens complémentaires en fonction du degré de suspicion de malignité de chaque lésion détectée : clichés focalisés, agrandissements, échographie ciblée ou non ciblée.
- La lecture de la tomosynthèse était réalisée avant de connaître les résultats des clichés focalisés.
- Les clichés focalisés et les agrandissements étaient lus.

Une échographie pouvait être réalisée par le même radiologue si celui-ci le jugeait nécessaire après la lecture des clichés 2D ou 3D. Il pouvait s'agir d'une échographie ciblée ou d'une échographie non ciblée en cas de densité mammaire élevée (surtout type 3 et 4) (Appareil Toshiba Aplio SSA-700A et Voluson E8 General Electric Company).

Sept radiologues ont participé à l'étude. Ils avaient plus de 10 ans d'expérience et étaient agréés pour la 1ère lecture des mammographies de dépistage, sur console dédiée (Selenia DW, Hologic).

Pour une patiente donnée, la lecture des différents examens a été réalisée par le même radiologue séquentiellement. Il n'y a pas eu de relecture centralisée indépendante.

2.2.2. Classification des anomalies radiologiques

La densité mammaire était évaluée à la fois sur l'acquisition 2D et 3D à l'aide du lexique BI-RADS en classant les seins de 1 à 4 (graisseux, fibroglandulaire, dense

hétérogène et extrêmement dense, selon la dénomination de la version BIRADS 2003).

Les anomalies 2D, 3D et échographiques décelées étaient gradées suivant le lexique Bi-RADS de l'ACR en 4 niveaux en fonction de la probabilité de cancer (version 4, 2003 (71)) : BI-RADS 1 (examen normal), BI-RADS 2 (anomalie typiquement bénigne), BI-RADS 3 (anomalie probablement bénigne), BI-RADS 4 (anomalie suspecte) et BI-RADS 5 (anomalie évocatrice de cancer) ; la classification BI-RADS 6 correspondant à une anomalie radiologique en rapport avec une lésion maligne histologiquement prouvée. L'étude portant sur les lésions additionnelles et non sur les lésions index, aucune anomalie n'était classée BI-RADS 6.

2.2.3. Indication de la biopsie

Devant une anomalie additionnelle BIRADS 3, 4 ou 5, une preuve histologique était nécessaire, obtenue soit le jour de l'examen si la cible était accessible sous échographie (matériel de microbiopsie type pistolet automatique de calibre adapté – 14 gauges – Monopty ; Bard, ou macrobiopsie sous échographie), soit sous stéréotaxie dans le cadre de microcalcifications (macrobiopsie) et dans les cas les plus complexes par macrobiopsie guidée par l'IRM.

Toutes les lésions malignes ou les lésions frontières additionnelles dont la preuve a été faite par biopsie guidée par l'imagerie ont bénéficié d'une confirmation par exérèse chirurgicale. Dans certains cas, la lésion suspecte additionnelle était repérée par imagerie (échographie, stéréotaxie) le jour de l'intervention et la preuve histologique finale était chirurgicale.

2.2.1. Suivi

Après réalisation des examens, un suivi était prévu à un an pour rechercher une éventuelle récurrence du cancer (locale, régionale, métastatique) et l'apparition d'un nouveau cancer mammaire.

2.3. Recueil de données

2.3.1. Données recueillies

Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, le centre de provenance (COL, Centre hospitalier de Roubaix ou Valenciennes), une prise de traitement THS, le statut ménopausique, les antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.

La lésion index était définie comme celle ayant bénéficié d'une histologie avant l'inclusion dans l'étude.

Les données recueillies pour la lésion index et les lésions additionnelles étaient : la densité mammaire, le type de lésion (nodule, microcalcification, distorsion de l'architecture, asymétrie de densité, nodule hypoéchogène, plage hypoéchogène), sa localisation, sa classification BIRADS, l'histologie finale (canalaire, lobulaire, invasif ou in situ, autres, lésions frontières ou bénignes).

2.3.2. Dose glandulaire

Les doses glandulaires moyennes rapportées sont calculées automatiquement par une méthode de calcul « in vivo », avec utilisation d'un transistor à effet de champ à métal oxyde semi-conducteur (MOSFET) qui a l'avantage de garder une stabilité et une réponse presque linéaire en dépit de la rotation du tube à rayon-X (15 clichés basse dose, 15° de rotation du tube en mode continu, exposition automatique

activée). Les doses mammographiques 2D sont issues de la même chaîne radiologique, les clichés 2D et 3D étant réalisés sans décompression du sein.

2.4. Critères d'évaluation

Toutes les anomalies additionnelles identifiées ont été classées pour chaque examen réalisé selon le lexique Birads de l'ACR.

Pour faciliter la comparaison entre les différents examens, nous avons regroupé les anomalies additionnelles en 3 catégories :

- Pas d'anomalie ou Birads 1-2 : images typiquement bénignes ou normales
- Birads 0 : indéterminées
- Birads 3-4-5 : nécessitant a priori une preuve histologique dans le contexte préopératoire.

Ces catégories ont elles-mêmes été regroupées pour les besoins de l'analyse ainsi :

- Anomalie potentiellement pathologique devant conduire à la réalisation d'examens complémentaires (Birads 0 ou Birads 3-4-5) *versus* non (Pas d'anomalie ou Birads 1-2)
- Anomalie indéterminée (Birads 0) *versus* non (Pas d'anomalie ou Birads 1-2 ou Birads 3-4-5)
- Anomalie Birads 3-4-5 *versus* pas d'anomalie ou Birads 1-2 ou Birads 0

A noter qu'en l'absence d'anomalie additionnelle, la patiente s'est vue affectée l'information « Pas d'anomalie ou Birads 1-2 » comme résultat de la lecture 2D et 3D.

Les examens radiologiques ont été confrontés à un gold-standard composite, combinant :

- La vérification histologique en cas de biopsie ou d'exérèse chirurgicale de la lésion identifiée, permettant une classification en lésion maligne *versus* lésion non maligne, incluant les lésions frontières avec vérification chirurgicale.
- Le suivi en l'absence d'examen anatomo-pathologique. Dans la présente analyse, les patientes qui n'avaient pas développé de cancer avec au moins 6 mois de suivi ont été considérés comme indemnes de lésion maligne. Les cas sans vérification histologique et avec moins de 6 mois de suivi ont été classés comme incertains et ont été exclus pour l'analyse des indices informationnels des différents examens (sensibilité, spécificité). Un travail d'actualisation est en cours pour récupérer un suivi à 12 mois pour toutes les patientes.

2.5. Analyse statistique

Une analyse descriptive des données a été réalisée en utilisant les statistiques usuelles (effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles ; moyenne et écart-type, médiane et valeurs extrêmes pour les variables quantitatives).

Les nombres d'anomalies potentiellement pathologiques (Birads 0 ou Birads 3-4-5) après la mammographie 2D (avant tout examen complémentaire) et après la tomosynthèse ont été comparés par un test de série appariée de Mac Nemar. Le principe de ce test est de comparer la proportion d'anomalies détectées en 2D mais pas en 3D, à la proportion d'anomalies détectées en 3D mais pas en 2D.

De la même façon, nous avons comparé par un test de Chi² de Mac Nemar pour série appariée :

- Les nombres de lésions indéterminées après la mammographie 2D (avant tout examen complémentaire) et après la tomosynthèse.
- Les nombres d'échographies réalisées après 2D +/- CFA et après tomosynthèse

La concordance entre la mammographie 2D + CF et la tomosynthèse pour classer les anomalies a été estimée par le coefficient Kappa pondéré de Cohen en ne considérant que les lésions ayant fait l'objet de clichés focalisés et sans prendre en compte les éventuelles échographies réalisées secondairement. L'analyse a porté sur la classification en 3 catégories (Pas d'anomalie ou Birads 1-2 *versus* Birads 0 *versus* Birads 3-4-5) en considérant une matrice symétrique de pondérations avec :

- Poids=1 pour les paires concordantes (accord parfait),
- Poids=0.5 reflétant un désaccord partiel, pour les paires
 - o Birads 0 *versus* Birads 3-4-5
 - o Birads 0 *versus* pas d'anomalie ou Birads 1-2
- Poids=0 pour les paires Birads 3-4-5 *versus* pas d'anomalie ou Birads 1-2 (désaccord complet).

Une analyse similaire a été réalisée pour étudier la concordance entre la mammographie 2D + échographie et la tomosynthèse, en ne considérant que les anomalies ayant fait l'objet d'une échographie après mammographie et sans prendre en compte les éventuels clichés focalisés et agrandissements réalisés.

Enfin, la performance des différentes modalités d'imageries (2D +/- examens complémentaires d'une part ; tomosynthèse +/- échographie ciblée d'autre part) a été évaluée en confrontant les conclusions finales au gold standard (lésion maligne

versus pas de lésion maligne). L'estimation de la sensibilité et de la spécificité des différentes imageries a été réalisée après exclusion des lésions pour lesquelles la classification était incertaine avec le gold standard (pas de vérification histologique chez une patiente avec suivi insuffisant). La sensibilité est définie par le nombre de tests positifs divisé par le nombre de lésions malignes. La spécificité est définie par le nombre de tests négatifs divisé par le nombre de cas classés sans lésion maligne. Comme la classification des lésions comprenait une catégorie « anomalie indéterminée » (Birads 0), celle-ci a été successivement classée comme test négatif (en regroupant Birads 0 avec pas d'anomalie et Birads 1-2) puis comme test positif (en regroupant Birads 0 avec Birads 3-4-5).

La sensibilité de la tomosynthèse a été comparée à celle de la mammographie 2D+/- CFA par un test exact de Mac Nemar pour les lésions classées comme malignes. De la même façon, les spécificités ont été comparées par un test de Mac Nemar dans les cas classés sans lésion maligne d'après le gold standard.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata v13,1 (StataCorps 2013. Stat Statistical Software : Realease 13. College Station, TX : StataCorpsLP)

3. Résultats

3.1. Diagramme de flux de la population

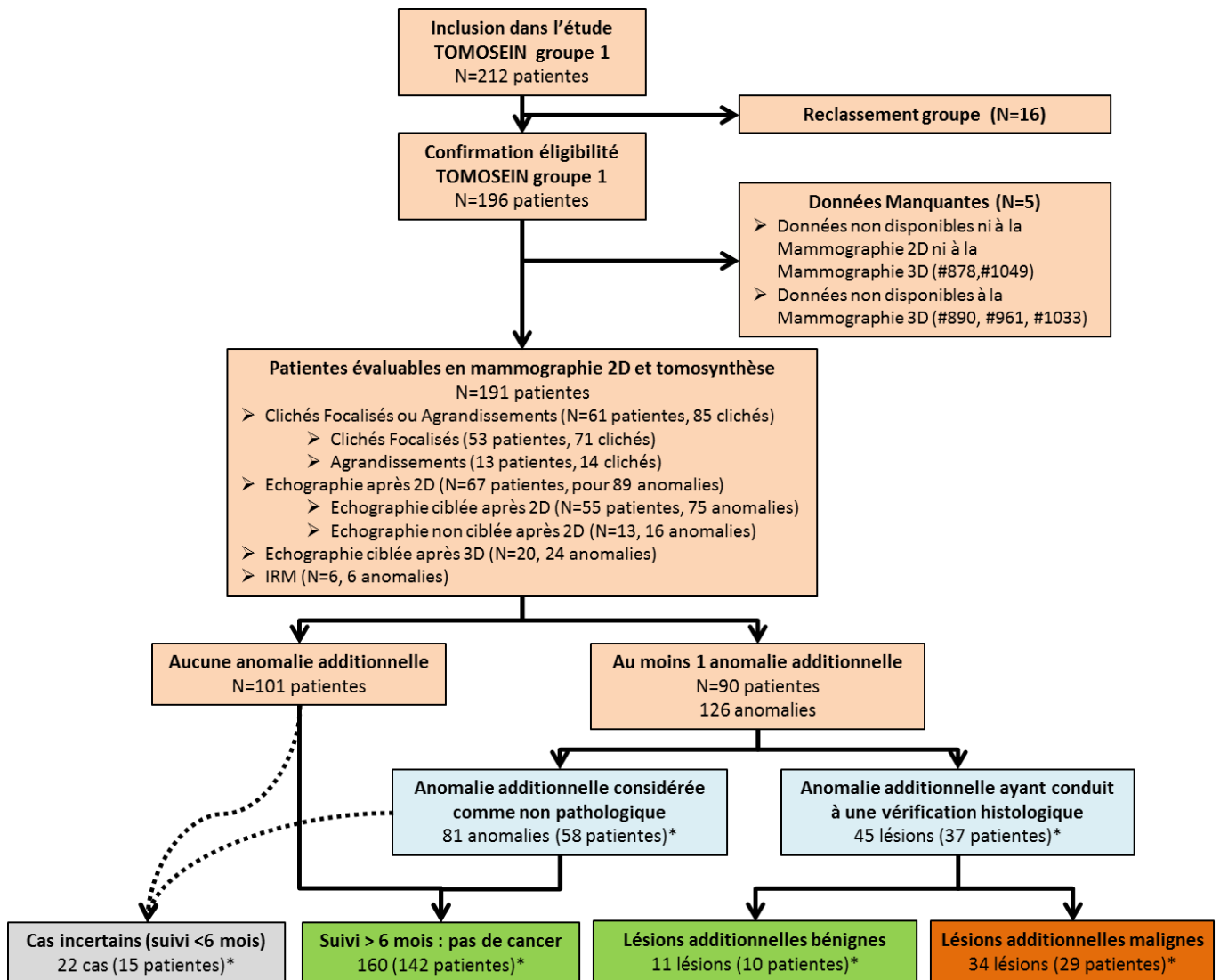


Figure 4: Diagramme de flux de la population

* Les sommes des nombres de patientes rapportées dans les différentes catégories décrites ne coïncident pas avec les totaux car une même patiente peut avoir plusieurs lésions classées dans différentes catégories.

De Février 2012 à Juillet 2016, 212 patientes ont été incluses dans le groupe 1, 16 ont été reclassées au sein des autres groupes après monitoring du dossier, 196 étaient donc éligibles et 191 ont finalement été analysées (5 patientes exclues en raison de données manquantes).

Pour la suite de la description, les examens complémentaires cités concernent exclusivement les lésions additionnelles, c'est-à-dire que les éventuels clichés ou examens réalisés pour les lésions index ne sont pas mentionnés.

Toutes les patientes ont bénéficié à la fois d'une mammographie 2D (2D) et d'une tomosynthèse (3D). Après bilan 2D, 71 clichés focalisés ont été réalisés pour des lésions additionnelles (53 patientes), 14 agrandissements (13 patientes) et 67 patientes ont bénéficié d'une échographie après 2D (ciblée ou non ciblée, pour 89 anomalies).

Après bilan 3D, 20 patientes ont bénéficié d'une échographie ciblée post-3D pour 24 anomalies, 6 patientes d'une IRM.

A l'issue de ce bilan global d'imagerie, 101 patientes n'avaient aucune image additionnelle décrite.

Pour les 90 patientes restantes, au moins 1 anomalie a été détectée par le bilan global d'imagerie, soit 126 anomalies au total :

- 81 étaient considérées comme non pathologiques chez 58 patientes après bilan complémentaire.
- 45 lésions chez 37 patientes ont conduit à une vérification histologique : 34 lésions malignes et 11 lésions non malignes.

Au total, dans l'analyse des anomalies, nous considérerons donc 227 « cas » (126 anomalies + 101 patientes sans image additionnelle décrite).

Parmi les 159 patientes avec anomalie considérée comme non pathologique ou sans anomalie additionnelle, 142 patientes ont eu un suivi de plus de 6 mois, permettant de les classer comme indemnes de lésion bénigne, tandis-que le suivi était insuffisant pour 15 patientes, conduisant à 22 cas classés comme incertains.

3.2. Description de la population

Tableau 1: Caractéristiques initiales des patients (N=191)

Caractéristiques	N	%
Age	N=191	
Médiane (valeurs extrêmes)	59.0	(40.0 ; 82.0)
Moyenne (écart-type)	59.2	(9.5)
Traitement hormonal substitutif		
Non	173	91.1%
Oui	17	8.9%
Manquant	1	
Histoire personnelle de cancer du sein		
Non	174	91.1%
Oui	17	8.9%
Histoire familiale de cancer du sein		
Non	119	62.3%
Oui	72	37.7%
Coté de la tumeur index		
Droit	88	46.1%
Gauche	95	49.7%
Bilatéral	8	4.2%
Type histologique		
Canalaire infiltrant	145	75.9%
Lobulaire infiltrant	27	14.1%
Autre	19	9.9%
Densité mammaire 2D		
Type 1 (graisseux)	28	15.0%
Type 2 (fibro glandulaire)	108	57.8%
Type 3 (dense hétérogène)	48	25.7%
Type 4 (extrêmement dense)	3	1.6%
Inconnu	4	
Présence d'au moins 1 anomalie additionnelle décrite / patiente		
0	101	52.9%
1	90	47.1%
Nombre d'anomalies additionnelles décrites / patiente		
0	101	52.9%
1	61	31.9%
2	24	12.6%
3	3	1.6%
4	2	1.0%
Qualité du suivi		
Aucun suivi	14*	7.3%
Suivi <6 mois	4*	2.1%
Suivi 6-9 mois	27	14.1%
Suivi 9-12 mois	95	49.7%
Suivi > 12 mois	51	26.7%

* Parmi les 18 patientes avec un suivi insuffisant (< 6 mois), 3 avaient eu une vérification histologique et 15 n'avaient pas eu de vérification histologique.

Les données démographiques, les caractéristiques des lésions index, les densités mammaires et la qualité du suivi sont présentées dans le Tableau 1.

La moyenne d'âge était de 59,2 ans, avec des extrêmes allant de 40 à 82 ans. Les patientes étaient adressées avec un cancer connu unilatéral pour 183 patientes, bilatéral chez 8 patientes. 17 patientes (8,9%) avaient un antécédent personnel de néoplasie mammaire, 72 un antécédent familial (37.7%).

Les densités mammaires évaluées en mammographie 2D étaient les suivantes : 28 densités de type 1 (15%), 108 de type 2 (57,8%), 48 de type 3 (25,7%) et 3 de type 4 (1,6%) ; 4 données étaient manquantes.

3.3. Preuves Histologiques et cancers supplémentaires

Chez 37 patientes, 45 anomalies ont nécessité une preuve histologique, pour un taux de prélèvements de 19,4% (37/191 patientes). Ces dernières ont été obtenues par 24 microbiopsies sous contrôle échographique (53,3%), 14 macrobiopsies (31%) (11 foyers de microcalcifications sous stéréotaxie, 1 macrobiopsie sous échographie, 2 en IRM), 7 ont été opérées sans biopsie préalable après repérage de la lésion par imagerie le jour de la chirurgie (15,6%). Les lésions frontières et malignes ont toutes bénéficiées d'une confirmation chirurgicale finale.

Tableau 2: Résultats histologiques (45 anomalies)

Lésions bénignes ou frontières N=11		Lésions malignes N=34	
Cicatrice radiaire*	1	Carcinome canalaire infiltrant	15
Fibroadénome	2	Carcinome lobulaire infiltrant	8
Autres lésions bénignes	5	Carcinome apocrine infiltrant	1
Hyperplasies canalaire atypique*	2	Carcinome canalaire in situ	8
Hyperplasie lobulaire atypique*	1	Carcinome apocrine in situ	1
		Autres	1

* les lésions à haut risque ont été prouvées comme non malignes après exérèse chirurgicale

Les résultats histologiques définitifs ont montré 34 lésions malignes chez 29 patientes et 11 non malignes chez 10 patientes, dont 2 avait à la fois une lésion bénigne et maligne. Parmi les lésions non malignes, on retrouvait une 1 cicatrice radiaire, 1 hyperplasie canalaire atypique, 2 hyperplasies lobulaires atypiques, ces 4 lésions ayant bénéficiées d'une confirmation chirurgicale de non malignité.

Au total, 15,2% de la population étudiée s'est vu découvrir au moins une lésion maligne additionnelle dans le cadre du bilan préopératoire (29/191 ; multifocalité + bilatéralité). La bilatéralité représentait 4,2% de la population (8/191).

34 lésions avaient une histologie maligne avec des taux de détection (TDD) suivant : 32 était détectées en tomosynthèse (TDD=94,1%), 26 en mammographie 2D (TDD=76,5%) et 26 en échographie ciblée ou non ciblée (76,5%).

- Les 26 lésions mammographiques étaient toutes détectées en tomosynthèse.
- 8 lésions occultes en 2D ont été détectées par le couple 3D-échographie : 8/8 en échographie, 6/8 en tomosynthèse
- L'échographie non ciblée a permis de détecter les 2 cancers non visibles en tomosynthèse et 2D : deux nodules, 1 carcinome lobulaire infiltrant et 1 carcinome canalaire in situ, de taille égale à 5mm chacun.
- Les 8 lésions non retrouvées en échographie correspondent pour 7 à des foyers de microcalcifications et une asymétrie de densité.

Les trois techniques ont engendré 11 prélèvements pour lésion non malignes, dont 4 frontières qui nécessitent, de façon protocolaire en raison du risque de sous-estimation histologique, une chirurgie d'exérèse.

- La tomosynthèse seule a conduit à une biopsie pour une cicatrice radiaire se traduisant par une distorsion architecturale.

- L'échographie non ciblée seule a conduit à une biopsie pour une hyperplasie canalaire atypique.

3.4. Résultats de la mammographie 2D et de la tomosynthèse avant réalisation des examens complémentaires

Le tableau ci-dessous décrit les anomalies détectées en mammographie 2D et en tomosynthèse en première lecture, avant tout examen complémentaire et sans présumer du résultat de la biopsie.

Le nombre d'anomalies classées comme potentiellement pathologiques détectées en mammographie 2D (100 anomalies au total, Birads 0 ou Birads 3-4-5) est très significativement supérieur au nombre d'anomalies détectées par tomosynthèse (54 anomalies). Le test de Mac Nemar est significatif, $\text{Chi}^2=34.1$, $p < 10^{-5}$. En effet, seulement 46 des 100 anomalies vues en 2D sont également vues en 3D alors que pour 54 anomalies classées Birads 0 en 2D, la tomosynthèse conclut à l'absence de lésion pathologique (dont 23 asymétries de densité et 10 distorsions architecturales en 2D).

Par ailleurs, la proportion d'anomalies indéterminées (Birads 0) est beaucoup plus élevée avec la mammographie 2D (82 lésions indéterminées) qu'avec la tomosynthèse (seulement 5 lésions indéterminées), $\text{Chi}^2=75.1$, $p < 10^{-5}$.

Ces 5 anomalies 3D « Birads 0 » ont bénéficié d'examens complémentaires :

- Pour 4 d'échographies ciblées reclassant
 - En « Birads 2 » pour 3 lésions,
 - En Birads 5 pour une lésion ayant bénéficié d'une biopsie retrouvant un cancer (CLI).

- Une IRM était réalisée pour 1 lésion en raison d'une discordance 2D/3D/échographie, reclassant en Birads 4 en IRM sans que le suivi ne soit disponible.

Tableau 3: Anomalies décrites en 2D et anomalies décrites 3D

Birads 2D \ Birads 3D	Pas lésion ou Birads 1-2	Birads 0	Birads 3-4-5	Total (% par colonne)	
Pas lésion ou Birads 1-2	119 52.4%	1 0.4%	7 3.1%	127	55.9%
Birads 0	54 23.8%	4 1.8%	24 10.6%	82	36.1%
Birads 3-4-5	0 0.0%	0 0.0%	18 7.9%	18	7.9%
Total (% par ligne)	173 76.2%	5 2.2%	49 21.6%	227	100.0%

Code couleur :

- En vert : conclusions concordantes (accord parfait)
- En jaune : désaccord partiel
 - o Birads 0 versus Birads 3-4-5
 - o Birads 0 versus pas d'anomalie ou Birads 1-2
- En orange : désaccord complet

3.5. Examens complémentaires réalisés et anomalies détectées

3.5.1. Examens complémentaires demandés à la suite de la mammographie 2D et de la tomosynthèse

Comme détaillé dans le tableau ci-dessous, des clichés focalisés ont été réalisés pour 71 anomalies et des agrandissements pour 14 anomalies détectées en 2D. Comme attendu, ces examens complémentaires ont été plus fréquemment réalisés en cas d'anomalie Birads 0.

Une échographie (ciblée ou non ciblée) a été réalisée pour 89 anomalies, et plus fréquemment en cas d'anomalie Birads 3-4-5.

Tableau 4: Examens réalisés en fonction des résultats de la mammographie 2D

Examens réalisés \ Birads 2D	Pas lésion ou Birads 1-2 N=127		Birads 0 N=82		Birads 3-4-5 N=18		Total N=227	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Clichés focalisés								
Non	123	96.9%	23	28.0%	10	55.6%	156	68.7%
Oui	4	3.1%	59	72.0%	8	44.4%	71	31.3%
Agrandissements								
Non	127	100%	69	84.1%	17	94.4%	213	93.8%
Oui	0		13	15.9%	1	5.6%	14	6.2%
Echo post 2D								
Non	116	91.3%	21	25.6%	1	5.6%	138	60.8%
Oui	11	8.7%	61	74.4%	17	94.4%	89	39.2%

Une échographie a été réalisée après la tomosynthèse pour 24 anomalies.

Le nombre d'échographies réalisées après tomosynthèse est significativement inférieur au nombre d'échographies réalisées après mammographie 2D (Test de Mac Nemar, $\chi^2=48.2$, $p<10^{-5}$), en rapport avec le moindre nombre d'anomalies Birads 0 après les clichés 3D.

Tableau 5: Examens réalisés en fonction des résultats de la mammographie 3D

Examens réalisés \ Birads 3D	Pas lésion ou Birads 1-2 N=173		Birads 0 N=5		Birads 3-4-5 N=49		Total N=227	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Echo post 3D								
Non	167	96.5%	2	40.0%	34	69.4%	203	89.4%
Oui	6	3.5%	3	60.0%	15	30.6%	24	10.6%

3.5.2. Classification Birads après les différents examens

Au total, parmi les 191 patientes, 64 présentaient au moins une anomalie additionnelle en mammographie 2D pour un total de 100 anomalies additionnelles classées comme potentiellement pathologiques (Birads 0, 3, 4, 5).

Le détail des résultats de chaque examen est donné dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6: Classification Birads après les différents examens

Examens réalisés \ Birads	Pas lésion ou Birads 1-2		Birads 0		Birads 3-4-5	
	N	%	N	%	N	%
Mammographie 2D, N= 227	127	55.9%	82	36.1%	18	7.9%
Mammographie 2D + CF, N=71	39	54.9%	13	18.3%	19	26.8%
Mammographie 2D + CFA, N=84	40	47.6%	13	15.5%	31	36.9%
Mammographie 2D + Echographie, N= 89	53	59.6%	4	4.5%	32	36.0%
Tomosynthèse, N= 227	173	76.2%	5	2.2%	49	21.6%
Tomosynthèse + Echographie, N=24	9	37.5%	0	0%	15	62.5%

Le tableau ci-dessous rapporte les conclusions au terme de la mammographie 2D éventuellement complétée de CF, CFA ou échographie, puis de la tomosynthèse éventuellement complétée de l'échographie ciblée. Pour chaque combinaison, nous avons considéré la conclusion au terme de l'examen complémentaire quand il avait été réalisé, et sinon la conclusion du premier examen ; par exemple, les résultats de la mammographie +/- CF correspondent au résultat des clichés focalisés quand ceux-ci ont été réalisés et aux résultats de la mammographie 2D simple en l'absence de clichés focalisés. Le détail de ces combinaisons est expliqué en annexe (page 67 et suivantes).

Ces résultats confirment que les examens complémentaires réalisés après mammographie 2D permettent de diminuer significativement le nombre d'anomalies indéterminées, d'une part parce que certaines anomalies visualisées en 2D ne sont pas confirmées par les examens complémentaires, et d'autre part, parce que certaines anomalies sont reclassées en Birads 3-4-5.

Comme noté précédemment, une échographie a été réalisée après tomosynthèse pour seulement 24 anomalies et celle-ci a conduit à un reclassement du Birads pour seulement 4 cas.

Tableau 7: Classification Birads après combinaison des différents examens

Examens réalisés (N=227)	Birads	Pas lésion ou Birads 1-2		Birads 0		Birads 3-4-5	
		N	%	N	%	N	%
Mammographie 2D		127	55.9%	82	36.1%	18	7.9%
Mammographie 2D +/- CF		162	71.4%	36	15.9%	29	12.8%
Mammographie 2D +/- CFA		163	71.8%	24	10.6%	40	17.6%
Mammographie 2D +/- Echographie		169	74.4%	25	11.0%	33	14.5%
Tomosynthèse		173	76.2%	5	2.2%	49	21.6%
Tomosynthèse +/- Echographie		176	77.5%	2	0.9%	49	21.6%

* La classification Birads combinant 2D +/- examen complémentaire puis 3D +/- examen complémentaire est détaillée en annexe.

3.5.3. Concordance de la mammographie + CF versus la tomosynthèse

Comme détaillé dans le tableau ci-dessous, en considérant les 71 lésions qui ont fait l'objet de clichés focalisés, il apparaît que la concordance entre clichés focalisés et tomosynthèse est forte pour le classement des anomalies détectées selon les critères Birads. Le Kappa pondéré prenant en compte les 3 catégories est estimé à 0.761 (intervalle de confiance à 95%, 0.622 - 0.877).

Tableau 8: Classification Birads après mammographie 2D+CF et après tomosynthèse et résultat de la biopsie le cas échéant (N=71 lésions ayant fait l'objet de clichés focalisés)

Birads 2D + CF \ Birads 3D	Pas lésion ou Birads 1-2	Birads 0	Birads 3-4-5	Total (% par colonne)
Pas lésion ou Birads 1-2	38 53.5%	1 1.4%	0 0.0%	39 54.9%
Biopsie + / biopsie réalisée	0/0	0/0	0/0	0/0
Birads 0	8 11.3%	2 2.8%	3 4.2%	13 18.3%
Biopsie + / biopsie réalisée	0/0	1+/1	2+/2	3+/3
Birads 3-4-5	1 1.4%	1 1.4%	17 23.9%	19 26.8%
Biopsie + / biopsie réalisée	0/0	0/0	11+/14	11+/14
Total (% par ligne)	47 66.2%	4 5.6%	20 28.2%	71 100.0%
Biopsie + / biopsie réalisée	0/0	1+/1	13+/16	14+/17

Code couleur :

- En vert : conclusions concordantes (accord parfait)
- En jaune : désaccord partiel
 - o Birads 0 versus Birads 3-4-5
 - o Birads 0 versus pas d'anomalie ou Birads 1-2
- En orange : désaccord complet

L'analyse des cas en désaccord partiel ou complet met en avant :

- Que les 8 cas "Birads 0" en 2D+CF vs. "pas de lésion, Birads 1-2" en 3D étaient correctement classés par la tomosynthèse (pas de cancer lors du suivi).
- Parmi les 3 cas « Birads 0 » en 2D+CF vs. Birads « 3-4-5 » en 3D, 2 ont bénéficiés d'une biopsie retrouvant 2 cancers. 1 cas particulier était reclassé *a posteriori* en Birads 2 en raison d'un foyer de microcalcifications retrouvé sur

des mammographies antérieures que la patiente n'avait pas le jour de l'inclusion.

- Le cas « pas de lésion, Birads 1-2 » en 2D+CF vs. « Birads 0 » en 3D a bénéficié d'une échographie post-3D qui a reclassée l'anomalie (asymétrie de densité) également en « pas de lésion, Birads 1-2 ».
- Le cas « Birads « 3-4-5 » en 2D+CF (Birads 3) vs. « pas de lésion, Birads 1-2 » en 3D était un nodule reclassé « Birads 2 » après échographie post-2D, donc correctement classé d'emblée en 3D.
- Le cas « Birads « 3-4-5 » en 2D+CF vs. « Birads 0 » en 3D est particulier, il a nécessité une IRM classant la lésion en Birads 4, devant une discordance radiographie-échographie, sans que le suivi ne soit disponible.

Au total, pour les cas discordant, la tomosynthèse n'a pas manqué de cancer supplémentaire par rapport au couple 2D+CF, elle a même permis pour la plupart des cas une meilleure classification d'emblée.

3.5.4. Concordance de la mammographie + échographie versus la tomosynthèse

Comme détaillé dans le tableau ci-dessous, en considérant les 89 lésions qui ont fait l'objet d'une échographie post-mammographie, il apparaît que la concordance entre mammographie + échographie et tomosynthèse est forte. Le Kappa pondéré prenant en compte les 3 catégories est estimé à 0.629 (intervalle de confiance à 95%, 0.522 - 0.858).

Tableau 9: Classification Birads après mammographie 2D+échographie et après tomosynthèse et résultat de la biopsie le cas échéant (N=89)

Birads 3D \ Birads 2D + échographie	Pas lésion ou Birads 1-2	Birads 0	Birads 3-4-5	Total (% par colonne)
Pas lésion ou Birads 1-2	42 47.2%	2 2.2%	9 10.1%	53 59.6%
Biopsie + / Biopsie réalisée	0/0	0/0	5+/8	5+/8
Birads 0	3 3.4%	0 0.0%	1 1.1%	4 4.5%
Biopsie + / Biopsie réalisée	0/0	0/0	0/0	0/0
Birads 3-4-5	4 4.5%	0 0.0%	28 31.5%	32 36.0%
Biopsie + / Biopsie réalisée	2+/3	0/0	21+/26	23+/29
Total (% par ligne)	49 55.1%	2 2.2%	38 42.7%	89 100.0%
Biopsie + / Biopsie réalisée	2+/3	0/0	26+/34	28+/37

Code couleur :

- En vert : conclusions concordantes (accord parfait)
- En jaune : désaccord partiel
 - o Birads 0 *versus* Birads 3-4-5
 - o Birads 0 *versus* pas d'anomalie ou Birads 1-2
- En orange : désaccord complet

L'analyse des cas en désaccord partiel ou complet met en avant :

Pour les anomalies de la partie inférieure du tableau :

- 4 anomalies étaient classées « Birads 3-4-5 » en 2D+échographie vs. « pas de lésion, Birads 1-2 » en 3D dont 3 ont fait l'objet de biopsie retrouvant 2 cancers et 1 lésion frontière sans sous-estimation à l'histologie définitive. Ces 2 cancers correspondaient à des lésions visualisées exclusivement par l'échographie non ciblée. La 4^{ème} discordance était en rapport avec une asymétrie de densité « chevauchant » la lésion index, décrite en 2D comme tel mais non rapportée en 3D en raison de la meilleure visualisation entre les rapports de cette asymétrie et de la lésion index.
- Pour 3 anomalies «Birads 0» en 2D+échographie vs. «pas de lésion, Birads 1-2 » en 3D, aucune n'a nécessité de biopsie en raison d'un reclassement correct en tomosynthèse.

Pour les anomalies de la partie supérieure du tableau :

- Pour 2 anomalies « pas de lésion, Birads 1-2 » en 2D+échographie vs. « Birads 0 » en 3D : 1 nodule a été reclassé correctement par l'échographie en « Birads 2 », le second cas correspond à la lésion déjà mentionnée ayant nécessité une IRM classant la lésion en Birads 4, sans que le suivi ne soit disponible.
- Pour 9 anomalies « pas de lésion, Birads 1-2 » en 2D+échographie vs. « Birads 3-4-5 » en 3D : 8 biopsies ont été réalisées retrouvant 5 cancers et 3 lésions non malignes (dont 2 frontières sans sous-estimation) ; Ces 8 anomalies correspondait en fait à des foyers de microcalcifications qui étaient correctement classés avec les agrandissements par la suite.
- L'anomalie « Birads 0 » en 2D+échographie vs. « Birads 3-4-5 » en 3D correspondait à un foyer de microcalcification suspect chevauchant la lésion index.

Ces cas particuliers sont difficilement comparables entre eux, néanmoins ils mettent en avant l'interdépendance entre l'échographie et examens radiographiques :

L'échographie pouvait aider à la détection de lésions occultes en 2D et 3D (2 cancers), ou à la caractérisation lésionnelle. Dans d'autres cas l'échographie est peu rentable, notamment lorsqu'elle est réalisée pour un foyer de microcalcification à la recherche d'un nodule accessible à un prélèvement sous échographie.

3.6. Valeur diagnostique des tests

Afin d'estimer les indices informationnels (sensibilité et spécificité) des différents examens ou combinaisons d'examens, nous avons confronté leurs résultats avec la conclusion du gold standard. Comme mentionné précédemment, 22 cas sont classés comme incertains selon le gold standard, en raison de l'absence de biopsie et d'un suivi insuffisant.

Tableau 10: Résultats de l'imagerie *versus* classification finale par le gold standard (biopsie ou suivi considéré comme suffisant)

Examens réalisés \ Conclusion finale	Pas de lésion maligne N=171		Cas incertain N=22		Lésion maligne N=34	
	N	%	N	%	N	%
Mammographie 2D						
Pas lésion ou Birads 1-2, N=127	109	63.7%	10	45.5%	8	23.5%
Birads 0, N=82	58	33.9%	12	54.5%	12	35.3%
Birads 3-4-5, N=18	4	2.3%	0	0.0%	14	41.2%
Mammographie 2D +/- CF						
Pas lésion ou Birads 1-2, N=162	136	79.5%	18	81.8%	8	23.5%
Birads 0, N=36	24	14.0%	4	18.2%	8	23.5%
Birads 3-4-5, N=29	11	6.4%	0	0.0%	18	52.9%
Mammographie 2D +/- CFA						
Pas lésion ou Birads 1-2, N=163	137	80.1%	18	81.8%	8	23.5%
Birads 0, N=24	18	10.5%	3	13.6%	3	8.8%
Birads 3-4-5, N=40	16	9.4%	1	4.5%	23	67.6%
Mammographie 2D +/- Echographie						
Pas lésion ou Birads 1-2, N=169	142	83.0%	17	77.3%	10	29.4%
Birads 0, N=25	19	11.1%	5	22.7%	1	2.9%
Birads 3-4-5, N=33	10	5.8%	0	0.0%	23	67.6%
Tomosynthèse						
Pas lésion ou Birads 1-2, N=173	153	89.5%	18	81.8%	2	5.9%
Birads 0, N=5	2	1.2%	2	9.1%	1	2.9%
Birads 3-4-5, N=49	16	9.4%	2	9.1%	31	91.2%
Tomosynthèse +/- Echographie ciblée						
Pas lésion ou Birads 1-2, N=176	154	90.1%	20	90.9%	2	5.9%
Birads 0, N=2	2	1.2%	0	0.0%	0	0.0%
Birads 3-4-5, N=49	15	8.8%	2	9.1%	32	94.1%

L'estimation de la sensibilité est ensuite réalisée au sein des 34 cas de cancers et la spécificité parmi les 171 cas classés comme indemnes de lésion maligne. Pour chaque examen ou combinaison d'examen, la conclusion « Birads 0 » a été successivement regroupée avec la catégorie « pas d'anomalie ou Birads 1-2 » (Test négatif) ou avec la catégorie « Birads 3-4-5 » (Test positif).

Tableau 11: Sensibilité et spécificité

Examens réalisés	Sensibilité Sur les 34 lésions malignes		Spécificité Sur les 171 cas de lésions non malignes	
	%	IC95%	%	IC95%
Mammographie 2D				
En classant les Birads 0 avec Test -	41.2%	24.6-59.3%	97.7%	94.1-99.4%
En classant les Birads 0 avec Test +	76.5%	58.8-89.3%	63.7%	56.1-70.9%
Mammographie 2D +/- CF				
En classant les Birads 0 avec Test -	52.9%	35.1-70.2%	93.6%	88.8-96.8%
En classant les Birads 0 avec Test +	76.5%	58.8-89.3%	79.5%	72.7-85.3%
Mammographie 2D +/- CFA				
En classant les Birads 0 avec Test -	67.6%	49.5-82.6%	90.6%	85.3-94.6%
En classant les Birads 0 avec Test +	76.5%	58.8-89.3%	80.1%	73.3-85.8%
Mammographie 2D +/- Echographie				
En classant les Birads 0 avec Test -	67.6%	49.5-82.6%	94.2%	89.5-97.2%
En classant les Birads 0 avec Test +	70.6%	52.5-84.9%	83.0%	76.6-88.3%
Tomosynthèse				
En classant les Birads 0 avec Test -	91.2%	76.3-98.1%	90.6%	85.3-94.6%
En classant les Birads 0 avec Test +	94.1%	80.3-99.3%	89.5%	83.9-93.6%
Tomosynthèse +/- Echographie ciblée				
En classant les Birads 0 avec Test -	94.1%	80.3-99.3%	91.2%	85.9-95.0%
En classant les Birads 0 avec Test +	94.1%	80.3-99.3%	90.1%	84.6-94.1%

La sensibilité de la tomosynthèse est significativement supérieure à celle de la mammographie 2D+/-CFA, que l'on classe les anomalies Birads 0 avec les tests négatifs (91.2% *versus* 67.6%, test exact de Mc Nemar, $p=0.008$) ou avec les tests positifs (94.1% *versus* 76.5%, $p=0.03$), en raison du plus faible nombre de faux négatifs (cancers non détectés).

La spécificité de la tomosynthèse est identique à celle de la mammographie 2D+/-CFA quand on classe les anomalies Birads 0 avec les tests négatifs (90.6%). En revanche, quand les anomalies Birads 0 sont classées avec les tests positifs, la spécificité de la tomosynthèse est significativement supérieure à celle de la mammographie 2D+/-CFA (89.5% *versus* 80.1%, Chi2 Mac Nemar, $p=0.0002$), en raison du plus faible nombre de faux positifs (lésions classées comme potentiellement pathologiques mais ne correspondant pas à des lésions malignes).

3.7. Dose d'irradiation

Tableau 12: Doses d'irradiation liées aux examens réalisés (en mGy)

Dose glandulaire par sein 2D	N=374	
Médiane (valeurs extrêmes)	4.4	(1.4 ; 17.8)
Moyenne (écart-type)	4.6	1.9
Dose glandulaire par sein CF	N=137	
Médiane (valeurs extrêmes)	2.0	(0.6 ; 11.7)
Moyenne (écart-type)	2.5	1.8
Dose glandulaire par sein AGR	N=18	
Médiane (valeurs extrêmes)	4.9	(2.4 ; 11.2)
Moyenne (écart-type)	6.1	2.7
Dose glandulaire par sein 3D	N=362	
Médiane (valeurs extrêmes)	4.7	(2.0 ; 12.1)
Moyenne (écart-type)	5.0	1.8

La dose glandulaire moyenne était de 4,6 +/- 1,9mGy en 2D (dose totale 2 incidences, comprenant les clichés complémentaires si nécessaire : profil, agrandissement, CF) et de 5 +/- 1,8mGy en tomosynthèse.

Un cliché focalisé (1 incidence) équivaut à une DGM de 2,5 +/- 1,8mGy. Pour chaque agrandissement, la DGM est de 6,1 +/-2,7, en sachant que 2 clichés sont réalisés en cas d'agrandissements.

Le rapport des doses glandulaires moyennes en 3D et 2D et donc $DGM_{3D}/DGM_{2D}=1,09$: l'ajout d'une tomosynthèse (2 incidences) à une mammographie 2D double la DGM.

4. Discussion

4.1. Concordance avec la littérature

4.1.1. Répartition des anomalies Birads en Mammographie 2D versus Tomosynthèse

La mammographie 2D engendre un nombre important d'images anormales dont une proportion non négligeable classée « Birads 0 », nécessitant pour la plupart des examens complémentaires.

Dans notre étude, le nombre d'anomalies additionnelles détectées en mammographie 2D (100 anomalies au total « Birads 0 ou 3-4-5 ») est très significativement supérieur au nombre d'anomalies détectées par tomosynthèse (54 anomalies ; $p < 10^{-5}$). Par ailleurs, la proportion de lésions classées « Birads 0 » (indéterminé) est beaucoup plus élevée avec la mammographie 2D (82 lésions indéterminées) qu'avec la tomosynthèse (seulement 5 lésions indéterminées), $p < 10^{-5}$.

La réalisation d'une tomosynthèse permettrait donc d'emblée une diminution de ces images indéterminées, correspondant pour la plupart à des fausses images en mammographie 2D en rapport avec des superpositions fibroglandulaires (pseudo distorsion architecturale par exemple).

Dans le cadre du dépistage, cela se traduit par une baisse significative du taux de rappel par l'association 2D+3D, par diminution des images anormales « Birads 0 » et du recours aux clichés focalisés et à l'échographie. Pour Rose et al.(49) la diminution du taux de rappel était significativement inférieure avec l'ajout de la tomosynthèse (8,7% à 5,5%, $p < 0.001$). Pour Rafferty et al. (35), dans un contexte anglo-saxon, l'utilisation d'une tomosynthèse diminuait le taux de rappel en dépistage de 40%. Ces résultats ne sont pas transposables au contexte français compte tenu de la réalisation d'un bilan diagnostique immédiat systématique.

4.1.2. Concordance entre résultats des clichés focalisés et la tomosynthèse

Les clichés focalisés ajoutent une anxiété supplémentaire aux patientes devant en bénéficier, d'autant plus dans un contexte préopératoire. Ils augmentent la dose glandulaire moyenne totale par sein, et il est parfois nécessaire de les répéter.

L'analyse de nos données retrouve une concordance forte entre clichés focalisés et tomosynthèse pour le classement des anomalies détectées selon les critères Birads avec un coefficient Kappa pondéré estimé à 0.761 (intervalle de confiance à 95%, 0.622 - 0.877). De plus, l'analyse descriptive des cas en désaccord met en avant une meilleure classification par la tomosynthèse pour la plupart des anomalies comparativement au gold standard.

Philpotts et al. (72) ont comparé leurs pratiques avant et après l'introduction de la tomosynthèse dans leur centre de prise en charge du cancer du sein. Ils ont observé une réduction de 32% du nombre de clichés additionnel réalisés avec 72% de patients ne nécessitant pas de cliché supplémentaire : la tomosynthèse a permis d'améliorer leur flux de prise en charge diagnostique en évitant de reprendre des patientes pour réaliser des clichés additionnels. Hakim et al. (34) ont comparé les clichés focalisés à la tomosynthèse de manière subjective (25 cas, 4 lecteurs). Ils ont montré que l'ajout d'une tomosynthèse à la mammographie 2D était perçu comme meilleure pour réaliser un diagnostic dans 50% des cas (25 cas et 4 lecteurs) en comparaison à la mammographie 2D associée aux clichés focalisés. Cette étude rétrospective comporte de nombreux biais, notamment en raison d'une réalisation préalable des clichés focalisés pouvant induire un biais de classement.

Pour ce qui est des clichés synthétiques, ils n'étaient pas disponibles lors de l'élaboration de l'étude. Les clichés en agrandissement étaient quant à eux nécessaires pour l'analyse d'un foyer de microcalcification en mammographie 2D.

4.1.3. Nombre de cancers supplémentaires

La population analysée présentait des caractéristiques particulières. En effet les patientes étaient toutes porteuses à l'inclusion d'un cancer mammaire, les formes multifocales et bilatérales étant plus nombreuses dans ce cas que dans la population générale. La réalisation du bilan d'imagerie complet a permis de découvrir 35 cancers additionnels chez 29 patientes soit 15,2% de la population ayant au moins une lésion maligne additionnelle. Le taux de lésions additionnelles controlatérales était de 4,2% au total.

La méta-analyse de Vera-badillo et al. portant sur 22 études et 67557 patientes prises en charge pour un cancer du sein a montré que 9,5% des patientes avec un cancer mammaire présentaient une multifocalité (tumeur multifocale et/ou multicentrique) (73). La méta-analyse de Holm et al. (74) portant sur 17 études incluant 8050 patientes a confirmé quant à elle la faible incidence des cancers controlatéraux synchrones estimée entre 0,7 à 3% en fonction du laps de temps retenu pour chaque étude (moins de 3 ou de 6 mois) entre la découverte du cancer index et de la lésion controlatérale. Dans l'étude de Mercier, le taux de lésion controlatéral était de 5%, supérieur à ceux de la littérature.

Plusieurs études se sont intéressées au taux de cancer supplémentaire lors d'une relecture du dossier en centre tertiaire, situation de notre étude. Pour les études incluant uniquement des lésions malignes :

Newman et al. (149 patientes) retrouvaient un taux de prélèvement supplémentaire pour 16,1% des cas avec mise en évidence de cancers additionnels pour 5,3% des patientes (75).

Coffey et al. (200 patientes) retrouvaient un taux de prélèvement supplémentaire de 10% pour mise en évidence de 5% de lésions additionnelles (76).

Mallory et al. (153 patientes), appliquaient un taux de prélèvement supplémentaire de 13,7% pour retrouver 4,5% de lésion additionnelle (69).

La thèse de Poclet et al. (373 patientes devant bénéficier d'un repérage préopératoire avant mastectomie partielle, avec relecture du dossier et échographie systématique), appliquait un taux de prélèvement supplémentaire de 9,6% pour retrouver 4,3% de lésion maligne additionnelle (16/373) (77).

Dans notre étude, la tomosynthèse a détecté 5 cancers supplémentaires par rapport à la mammographie chez 5 femmes, soit 2,5% de la population, permettant le diagnostic de multifocalité chez 4 d'entre elles et mettant en avant la capacité pour cette technique de décrire des lésions subtiles ou occultes en imagerie conventionnelle. Ces cancers étaient de type lobulaire (2/5) ou canalaire (3/5), tous de type infiltrant (taille médiane 10 mm ; 5-60mm).

La proportion de patientes ayant bénéficié d'une vérification histologique est de 19,4%, ce qui est important et peut être expliqué en partie par le fait que le bilan diagnostique était réalisé dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire avec une collaboration étroite entre les radiologues et chirurgiens ayant décidé de manière protocolaire d'obtenir une histologie des lésions Birads 3 (surveillance difficile après chirurgie et radiothérapie pour le sein homolatéral ou après traitement systémique).

D'après Kim et al. la valeur prédictive positive d'une lésions Birads 3 en contexte oncologique est supérieure à 2% (en particulier pour le même quadrant avec une VPP=21%, une VPP=10% si le quadrant est différent et de 4% si l'anomalie est controlatérale) (78).

L'augmentation de la visibilité des détails en tomosynthèse peut entraîner un risque de surdiagnostic, notamment par meilleure visualisation des distorsions architecturales (79). Dans notre étude, une seule distorsion architecturale n'était dépistée qu'en tomosynthèse, elle a bénéficié d'une biopsie puis d'une confirmation chirurgicale en raison d'une histologie en faveur d'une cicatrice radiaire.

Pour finir, notre étude n'avait pas pour but de comparer la tomosynthèse à l'IRM dans le cadre du bilan préopératoire. L'IRM est une technique certes très sensible mais peu spécifique et qui ne doit pas être proposée à toutes les patientes dans le cadre du bilan loco-régional. De 15 à 34% de lésions additionnelles peuvent être découvertes sur l'IRM, au prix d'un nombre élevé de faux positifs, conduisant à des prises en charges chirurgicales qui n'ont pas encore trouvé de justification pour ce qui est de l'amélioration de la survie globale (80), de la diminution du taux de reprise, du risque de récurrence locorégional et à distance (81).

4.1.4. Valeurs diagnostique des tests

Notre étude met en avant une sensibilité de la tomosynthèse significativement supérieure à celle de la mammographie 2D+/-CFA pour la détection de lésions additionnelles ($p < 0,05$), que l'on classe les anomalies Birads 0 avec les tests négatifs (91.2% *versus* 67.6%, test exact de Mc Nemar, $p = 0.008$) ou avec les tests positifs (94.1% *versus* 76.5%, $p = 0.03$). Le gain en sensibilité entre 17,6 et 23,5% selon

l'hypothèse statistique retenue est conforme aux autres études (35,82) où il est estimé entre 10 à 15% en général et jusqu'à 22% pour les formes invasives.

Mercier et al. (2) retrouvaient dans le cadre d'un bilan d'extension chez 75 patientes avec 124 lésions malignes, une sensibilité en tomosynthèse égale à 75% *versus* 59,5% en mammographie 2D (+15,5%). Le gain de sensibilité était même supérieur pour les lésions additionnelles, estimé à +25% et +15% pour la détection de la multifocalité/multicentricité.

En revanche, nous retrouvons une spécificité de la tomosynthèse identique à celle de la mammographie 2D+/-CFA lorsque les anomalies Birads 0 sont classées avec les tests négatifs (90.6%). La spécificité ne devient significativement supérieure en tomosynthèse que lorsque les anomalies Birads 0 sont classées avec les tests positifs (89.5% *versus* 80.1%, $p=0.0002$), en raison du plus faible nombre de faux positifs (lésions classées comme potentiellement pathologiques mais ne correspondant pas à des lésions malignes).

L'étude de Mercier et al. montrait une spécificité inférieure en tomosynthèse par rapport à la mammographie dans le cadre d'un bilan préopératoire (74,4% *versus* 81,6%), en raison d'un recensement plus important de lésion Birads 3 et par effet de surclassement de certaines lésions Birads 2 et 3. Les autres études montraient une amélioration de la spécificité par diminution des faux positifs : pour Skaane et al.(26), la combinaison 2D+3D permet de réduire de 15% les faux positifs par rapport à la mammographie seule.

L'étude prospective de Tagliafico et al. (44), portant sur le rappel de 52 femmes dans un contexte de dépistage pour anomalies classées Birads 0, a démontré que les performances diagnostiques étaient au moins égales entre CF et tomosynthèse

(microcalcifications exclues) avec sensibilité équivalente (Sen=100%, IC 95% ; 91-100%), et une spécificité de 100% en 3D contre 94% avec les clichés focalisés (IC 95%). La spécificité accrue de la tomosynthèse pouvait faire envisager une diminution du taux de biopsie réalisée pour des lésions non malignes.

Nous n'avons pas déterminé qu'elle était l'incidence de tomosynthèse permettant de détecter le plus de cancer supplémentaire. La plupart des cancers sont visibles sur les deux incidences de face et oblique externe, cependant certains cancers ne sont visibles que sur une seule incidence en fonction de la traduction sémiologique de chaque cancer et de sa croissance qui peut ne pas être concentrique. L'article de Peppard et al. avance le chiffre de 9% de cancers visible seulement sur l'incidence de face contre 1 à 2% en sur l'incidence oblique externe (72), avec une meilleur localisation pour guider l'échographie ciblée. Cet écart peut être expliqué par une compression plus homogène de la glande mammaire sur le cliché de face que sur l'incidence oblique externe.

4.1.5. Place de l'échographie face à la tomosynthèse

La tomosynthèse améliore la détection des cancers avec un bénéfice chez toutes les femmes sans tenir compte de la densité mammaire. Elle aide à la caractérisation lésionnelle (diminution des « Birads 0 ») en facilitant la visualisation des structures normales et en permettant de mieux définir les contours d'une masse bénigne ou le hile graisseux d'un ganglion intra-mammaire par exemple. Ces améliorations posent la question de la diminution du nombre d'échographie réalisée.

Dans notre étude, le nombre d'échographies réalisées après tomosynthèse est significativement inférieur au nombre d'échographies réalisées après mammographie 2D (n=89 en 2D et n=24 en tomosynthèse, Test de Mac Nemar, $\chi^2=48.2$, $p<10^{-5}$).

Dans l'étude préliminaire d'évaluation subjective Hakim et al. (34), les radiologues ont indiqué dans 12% des cas la possibilité de ne pas réaliser d'échographie complémentaire, cela était principalement dû au fait que les bords lésionnels étaient moins fréquemment masqués et qu'une composante graisseuse pouvait être mise en évidence au sein d'un ganglion par exemple, permettant donc de conclure à une lésion bénigne plus facilement. L'échographie était également plus « ciblée » aidée par la localisation du niveau de coupe, plus rapide également avec un gain de temps lors de la recherche de l'anomalie.

S'il est possible de substituer l'échographie par la tomosynthèse dans certains cas, il nous paraît important de réaliser l'échographie bilatérale pour les seins de densité élevée. Dans notre étude, l'échographie non ciblée a permis de détecter les 2 cancers additionnels non visibles en tomosynthèse et 2D : un carcinome lobulaire infiltrant et un carcinome canalaire in situ sous forme de deux nodules, de taille égale à 5mm chacun, dans des seins de types 3. Nous n'avons pas trouvé de cancer supplémentaire en échographie seule dans des seins de densité de type 4, probablement en rapport avec un effectif faible (n=3, 1,6%).

De plus, l'échographie ciblée a permis de reclasser 3 anomalies considérées comme indéterminées « Birads 0 » en tomosynthèse : en « Birads 1-2 » pour 2 anomalies, en Birads 5 pour une lésion ayant bénéficiée d'une biopsie retrouvant un cancer.

Tagliafico et al. (ASTOUND, 2016) ont étudié l'apport de l'échographie et de la tomosynthèse chez 3231 patientes aux seins denses à mammographie 2D négative dans le cadre du dépistage (âge médian 51 ans) : 24 cancers ont été détectés, 12 en tomosynthèse et échographie, 1 seulement par la tomosynthèse (13 en 3D au total), et 11 seulement en échographie (23 en échographie au total).

La tomosynthèse a permis de trouver 4 cancers du sein pour 1000 femmes dépistées et l'échographie 7,1 cancers pour 1000 femmes dépistées ($p=0.06$), au prix de 38 patientes ayant bénéficiées de biopsie pour lésion finalement bénigne (faux positifs, 22 en 3D, 24 en échographie) (83).

La thèse de Poclet et al.(77) a montré que l'échographie mammaire et axillaire systématique associée à la relecture du bilan d'imagerie permettait d'optimiser la prise en charge des patientes en améliorant non seulement le taux de détection des lésions additionnelles malignes ou frontière modifiant le traitement chirurgical ($p=0,3$), mais également l'organisation et la fiabilité des repérages préopératoires, au prix d'une augmentation des faux positifs ($p<0,001$).

4.1.6. Dose glandulaire moyenne

La dose glandulaire moyenne était dans notre étude de $4,6 \pm 1,9$ mGy en 2D (dose totale 2 incidences, comprenant les clichés complémentaires si nécessaire : profil, agrandissement, CF) et de $5 \pm 1,8$ mGy en tomosynthèse.

Tagliafico et al.(44) retrouvait $4,69 \pm 1,7$ mGy en mammographie (CC+MLO et CF) *versus* $2,39 \pm 0,6$ mGy en 3D (1 incidence). La revue de littérature de Svahn et al. (56), mettait en avant des ratios de dose glandulaire moyenne 3D/2D pour 2 incidences de tomosynthèse allant de 0.68 à 1.17 *versus* 1,09 pour notre étude. L'ajout d'une tomosynthèse (2 incidences) à une mammographie 2D double la DGM.

La substitution des clichés focalisés par la tomosynthèse peut donc faire envisager une baisse de la dose glandulaire moyenne totale, par diminution du nombre de clichés focalisés dont la dose glandulaire moyenne était équivalente à $2,5 \pm 1,8\text{mGy}$. En dépistage, l'ajout d'une irradiation supplémentaire est important à prendre en compte à l'échelle d'une population dont la majorité des sujets est indemne de cancer, et cela en raison de la possibilité de cancer radio induit. Devant une anomalie clinique ou Birads 4, 5 ou 6, le but est de caractériser l'anomalie et de rechercher des lésions additionnelles pouvant modifier la prise en charge. La dosimétrie est donc moins limitante (au moins pour le sein atteint), et l'ajout d'une tomosynthèse apparaît alors peu significative au regard des doses délivrées par la radiothérapie qui sera indiquée dans la majorité des cas.

De plus, l'essor de l'imagerie synthétique 2D peut laisser présager le remplacement à court terme de la mammographie 2D par cette technique, ce qui conduirait à une baisse importante de la DGM à performances au moins égales voir supérieures.

4.2. Limites

Les conclusions de cette étude prospective et multicentrique sont limitées par plusieurs biais.

Tout d'abord, bien que l'interprétation de la tomosynthèse était réalisée en aveugle des résultats des clichés focalisés, le radiologue disposait du contexte clinique et des examens réalisés hors centre avant inclusion (comptes rendus de radiologie, d'échographie, d'IRM...).

D'autre part, les lectures de la mammographie 2D, de la tomosynthèse et des CFA étaient séquentielles et donc non indépendantes. La relecture des clichés de tomosynthèse, prévue à l'origine de l'étude, n'a pas pu être réalisée en raison de problèmes techniques. En effet, en 2016, un changement de logiciel de

reconstruction des images 3D a rendu impossible la relecture des clichés antérieurs. Cependant, ceci n'est pas un problème majeur puisque dans la pratique courante, la tomosynthèse est souvent lue après la lecture de la mammographie 2D. Le caractère séquentiel des lectures favorise essentiellement les résultats des clichés focalisés. Cependant, malgré ce possible biais de classement, la performance de la tomosynthèse était supérieure à celle des clichés focalisés.

Un biais de classement du gold standard est possible par le fait que certaines anomalies suspectes classées « Birads 3-4-5 » n'étaient pas considérées comme lésion additionnelle car directement au contact ou « chevauchant » la lésion index, et sans qu'une confrontation radio-anatomopathologique rigoureuse ne soit prévue dans l'étude (par exemple un foyer de microcalcification Birads 4 associé à la lésion index de type nodule Birads 6). Ces anomalies ont pu être classées à tort comme sans lésion maligne alors que la lésion avait bénéficié d'une exérèse avec le cancer index.

Toutes les patientes n'ont pas bénéficié du suivi optimal de 1 an initialement prévu, ce qui a pu induire un second biais de classement pour une proportion non nulle de patientes, certaines ayant pu développer un cancer sur une anomalie négligée sur le bilan d'imagerie. Néanmoins, ce biais a été pris en compte pour l'analyse des indices informationnels. En outre, le taux de lésion supplémentaire important par rapport aux données de la littérature peut suggérer un taux faible de cancer occulte au bilan réalisé. L'actualisation est en cours pour l'analyse finale.

4.3. Perspectives

Notre étude peut avoir un impact sur la pratique clinique quotidienne. La réduction du nombre de clichés focalisés par la tomosynthèse va permettre une certaine économie de dose tout en gardant des performances diagnostiques comparables voir améliorées.

Notre étude ne s'est pas intéressée à l'impact sur la prise en charge thérapeutique pouvant découler de la découverte de lésions additionnelles par la tomosynthèse : survie sans récurrence, survie globale ou à défaut en termes d'amélioration de la qualité de vie. Néanmoins la cartographie lésionnelle préopératoire doit être la plus précise possible afin de planifier au mieux le geste chirurgical, ce qui peut être facilité par l'ajout de la tomosynthèse.

Le traitement local de référence d'un cancer mammaire non métastatique au stade précoce est fonction du rapport entre la taille de la lésion et le volume du sein, en tenant compte des préférences de la patiente. Le traitement chirurgical des tumeurs multifocales ou multicentriques n'a pas été prouvé par des études randomisées, bien que la mastectomie ait été la règle pendant de nombreuses années, les techniques chirurgicales changent (oncoplastie, lipomodélage...) et doivent être évaluées.

Des études récentes (84,85) n'ont pas montré de différence significative du taux de récurrence après traitement conservateur dans les groupes lésion unifocale *versus* multifocales lorsque des marges saines étaient obtenues en association avec une radiothérapie moderne (50Gy fractionné ± boost du lit tumoral) et dans certains cas à des traitements systémiques. Ces données ont été confirmées par le Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group en 2005 (86), qui conclut que près de 90 % des patientes ne récidivent pas au niveau local et qui confirme que la mortalité était similaire à 15 ans, respectivement de 26 % et 27 % pour la chirurgie partielle *versus*

mastectomie totale. Ces données suggèrent que la radiothérapie peut permettre une « stérilisation » de foyers additionnels.

D'autres innovations technologiques pourraient être appliquées en contexte préopératoire. L'angiomammographie, non pratiquée dans notre centre, possède une sensibilité de 94,7%, supérieure à celle de la mammographie évaluée à 77,9% dans le cadre du dépistage ($p < 0,001$). Pour Fallenberg et al., ses performances pour le diagnostic des cancers étaient similaires à l'IRM avec une AUC respectivement de 0,84 et 0,85 (supérieure à la mammographie : 0,76) (87,88). Dans le cadre du bilan préopératoire, l'angiomammographie possède des performances similaires à l'IRM pour la lésion index, mais inférieures pour le bilan des lésions additionnelles, toujours au prix d'un taux de faux positifs supérieur en IRM et d'une VPP inférieure.

L'échographie tridimensionnelle automatisée (3D-ABUS) est une technique récente ayant été évaluée dans le cadre de campagnes de dépistage en Suède (89). Elle permet une relecture à distance dans le cadre du dépistage sans bilan diagnostique immédiat, permettant au radiologue de confronter immédiatement des anomalies mammographies 2D sans avoir recours au rappel de la patiente pour réaliser une échographie de complément. De plus, le taux de lésions supplémentaires détectées entre l'échographie réalisée par un opérateur entraîné et le système ABUS était équivalent que ce soit dans le cadre du dépistage ou dans le cadre du bilan préopératoire (89,90) Cette technique possède néanmoins des limites, l'acquisition d'une durée de 15 minutes nécessite un placement rigoureux du volume mammaire et peut générer des artéfacts, les régions périphériques peuvent ne pas être couvertes par le volume étudié. De plus, le radiologue perd une partie des informations de l'examen clinique qu'il peut récupérer en réalisant l'échographie sur

sa patiente, ainsi que le caractère « dynamique » de l'échographie (changement du sens de la sonde en regard d'une lésion, modification du gain, de la focale ou de la profondeur, utilisation du mode doppler ou de l'élastographie).

5. Conclusion

La tomosynthèse s'est rapidement imposée comme un outil d'imagerie incontournable en réduisant l'effet de superposition du tissu fibroglandulaire, ce qui permet d'améliorer la détection des cancers. Elle permet d'envisager une diminution des clichés focalisés dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer mammaire. L'utilisation de l'échographie nous semble en revanche toujours utile afin de ne pas manquer des lésions additionnelles que la tomosynthèse ne pourrait pas détecter, notamment lorsque la densité mammaire est élevée.

L'ajout d'une tomosynthèse à la mammographie double la dose glandulaire moyenne, cette augmentation peut être limitée par la diminution des clichés focalisés tout en gardant des performances diagnostiques égales voir améliorées. Les avancées technologiques et l'utilisation de l'image synthétique mammographie 2D (91) permettront à l'avenir de diminuer d'avantage l'irradiation.

6. Annexes

6.1. Réalisation et résultats des clichés focalisés

Des clichés focalisés ont été réalisés chez 53 patientes pour 71 lésions :

- 4 images « Birads 2 » en imagerie 2D,
- 59 « Birads 0 » et
- 8 lésions « Birads 3-4-5 ».

Les résultats des clichés focalisés sont détaillés dans le tableau ci-dessous, globalement et en fonction du Birads post-2D.

Tableau 13: Birads en 2D et après clichés focalisés (% par cellule)

Birads 2D \ Birads après CF	Pas de CF		Pas lésion ou Birads 1-2		Birads 0		Birads 3-4-5		Total (% par colonne)	
Pas lésion ou Birads 1-2	123	54.2%	4	1.8%	0	0.0%	0	0.0%	127	55.9%
Birads 0	23	10.1%	35	15.4%	13	5.7%	11	4.8%	82	36.1%
Birads 3-4-5	10	4.4%	0	0.0%	0	0.0%	8	3.5%	18	7.9%
Total (% par ligne)	156	68.7%	39	17.2%	13	5.7%	19	8.4%	227	100.0%

A l'inverse, 33 patientes avec lésions « Birads 0, 3-4-5 » (23+10) n'ont pas bénéficié de CF dont 13 ont bénéficié d'agrandissement (microcalcifications), 8 d'échographies.

Après le bilan complémentaire par CF réalisé :

- 4 images « Birads 2 » en 2D sont restées « Birads 2 » après CF.
- 59 anomalies « Birads 0 » en 2D ont été reclassées :
 - 35 « pas de lésions, Birads 1-2 »
 - 11 anomalies « Birads 3-4-5 » dont 7 ayant bénéficiées d'une preuve histologique retrouvant 4 cancers, 3 lésions bénignes. Pour les 4 anomalies restantes, 1 était reclassée « Birads 2 » en échographie, 1 était directement au

contact de la lésion index sans histologie disponible, et 2 avaient des données manquantes.

- 13 anomalies sont restées indéterminées « Birads 0 » dont 9 ayant bénéficiées d'échographies post 2D reclassant 2 anomalies « Birads 3-4-5 », correspondant à 2 cancers ; 7 reclassées « Birads 2 ». 1 sans échographie post-2D, reclassé « Birads 3-4-5 » en tomosynthèse + échographie ciblée post-3D correspondant à 1 cancer ;
- Pour les 8 anomalies « Birads 3-4-5 » concordantes, 7 étaient des cancers, 1 anomalie n'a pas pu bénéficier de biopsie (échec des macrobiopsies, surveillance témoignant d'une stabilité à 2 ans).

Au total, en considérant les résultats des clichés focalisés quand ils étaient réalisés et de la mammographie 2D sinon, le nombre de lésions classées comme potentiellement pathologiques (Birads 0 ou Birads 3-4-5) est passé de 100 à 65. Cette diminution est en grande partie expliquée par une diminution du nombre d'anomalies indéterminées (Birads 0 : 82 avant CF, 36 après CF).

Tableau 14: Birads après 2D et Birads après 2D éventuellement complété de CF

Birads 2D avant CF	N	%		Birads 2D +/- CF	N	%
Pas lésion ou Birads 1-2	127	55.9%	→	Pas lésion ou Birads 1-2	162	71.4%
Birads 0	82	36.1%		Birads 0	36	15.9%
Birads 3-4-5	18	7.9%		Birads 3-4-5	29	12.8%

6.2. Réalisation et résultats de l'échographie après la 2D

Une échographie a été réalisée chez 67 patientes pour 89 anomalies.

Il s'agissait d'une échographie non ciblée pour 13 patientes (pour 16 anomalies), et d'une échographie ciblée pour 55 patientes (pour 75 anomalies), certaines anomalies ayant fait l'objet d'échographie ciblée et non ciblée. Nous n'avons pas distingué les résultats des échographies ciblées et non ciblées.

L'échographie mammaire était pratiquée dans 75% des cas si le Birads 2D était indéterminé, dans 94.4% des cas en cas de Birads 3-4-5.

Tableau 15: Birads en 2D et après échographie (% par cellule)

Birads après écho \ Birads 2D	Pas d'examen	Pas lésion ou Birads 1-2	Birads 0	Birads 3-4-5	Total (% par colonne)
Pas lésion ou Birads 1-2	116 51.1%	7 3.1%	0 0.0%	4 1.8%	127 55.9%
Birads 0	21 9.3%	45 19.8	4 1.8	12 5.3%	82 36.1%
Birads 3-4-5	1 0.4%	1 0.4%	0 0.0%	16 7.0%	18 7.9%
Total (% par ligne)	138 60.8%	53 23.3	4 1.8%	32 14.1%	227 100.0%

Après échographie, parmi les 11 lésions « pas de lésion, Birads 1-2 » en 2D :

- 7 sont restées identiques, confirmées par le suivi et les autres examens.
- 4 ont été reclassées « Birads 3-4-5 » : 3 cancers, 1 lésion frontière

Parmi les 61 lésions « Birads 0 » :

- 45 ont été classées « pas de lésion, Birads 1-2 »
- 4 sont restées « Birads 0 »
- 12 ont été classées « Birads 3-4-5 »

Au total, en considérant les résultats de l'échographie quand elle était réalisée et de la mammographie 2D sinon, le nombre de lésions classées comme potentiellement pathologiques (Birads 0 ou Birads 3-4-5) est passé de 100 à 58. Cette diminution est en grande partie expliquée par une diminution du nombre d'anomalies indéterminées (Birads 0 : 82 avant CF, 25 après échographie).

Tableau 16: Birads après 2D et Birads après 2D éventuellement complété d'échographie

Birads 2D	N	%		Birads 2D +/- Echographie	N	%
Pas lésion ou Birads 1-2	127	55.9%	→	Pas lésion ou Birads 1-2	169	74.4%
Birads 0	82	36.1%		Birads 0	25	11.0%
Birads 3-4-5	18	7.9%		Birads 3-4-5	33	14.5%

6.3. Réalisation et résultats de l'échographie après tomosynthèse

Tableau 17: Birads en 3D et après échographie (% par cellule)

Birads après écho ciblée	Pas d'examen	Pas lésion ou Birads 1-2	Birads 0	Birads 3-4-5	Total (% par colonne)
Birads 3D					
Pas lésion ou Birads 1-2	167 73.6%	6 2.6%	0 0.0%	0 0.0%	173 76.2%
Birads 0	2 0.9%	2 0.9%	0 0.0%	1 0.4%	5 2.2%
Birads 3-4-5	34 15.0%	1 0.4%	0 0.0%	14 6.2%	49 21.6%
Total (% par ligne)	203 89.4%	9 4.0%	0 0.0%	15 6.6%	227 100.0%

- Parmi les 173 anomalies classées en « Birads 1-2 ou pas de lésion » en 3D *versus* 127 en 2D soit 46 de plus : 3 ont bénéficiées d'une preuve histologique en raison d'une détection exclusive après échographie post-2D (pour seins denses type 3) retrouvant 2 cancers et une lésion frontière (HCA sur papillome après chirurgie). Ces lésions étaient de petite taille (5mm), 1 CCIS et un CLI pour les cancers.

- Pour les anomalies « Birads 3-4-5 » en 3D (n=49), 31 étaient des cancers, 10 des lésions non malignes, 5 des lésions directement au contact ou chevauchant le cancer index dont l'histologie n'a pu être vérifiée, et 3 cas restaient indéterminés car incomplets.

- Seul 5 anomalies étaient considérées comme indéterminées « Birads 0 » en tomosynthèse, contre 82 en mammographie 2D avant CF. Elles ont bénéficié d'une échographie ciblée reclassant en « Birads 2 » pour 2 lésions, en Birads 5 pour une lésion ayant bénéficiée d'une biopsie retrouvant un CLI. 1 lésion a bénéficié d'une IRM en raison d'une discordance 2D/3D/échographie, reclassant en Birads 4 en IRM sans que le suivi ne soit disponible.

Tableau 18: Birads après 3D et Birads après 3D éventuellement complété d'échographie

Birads 3D	N	%		Birads 3D +/- Echographie	N	%
Pas lésion ou Birads 1-2	173	76.2%	→	Pas lésion ou Birads 1-2	176	77.5%
Birads 0	5	2.2%		Birads 0	2	0.9%
Birads 3-4-5	49	21.6%		Birads 3-4-5	49	21.6%

7. Références bibliographiques

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Mercier J, Kwiatkowski F, Abrial C, BouSSION V, Dieu-de Fraissinette V, Marraoui W, et al. The role of tomosynthesis in breast cancer staging in 75 patients. *Diagn Interv Imaging*. janv 2015;96(1):27-35.
3. Lebris A, Vildé A, Marret H, Body G, Ouldamer L. [Role of imaging procedures in the diagnosis of synchronous bilateral breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil*. janv 2014;42(1):14-9.
4. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2003;56(4):1038-45.
5. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR. The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. *Pathol Annu*. 1981;16(Pt 2):83-102.
6. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1 sept 1985;56(5):979-90.
7. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology*. juill 1995;196(1):115-22.
8. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR, Wells WA, Carney PA. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network. *Radiology*. déc 2000;217(3):832-40.

9. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology*. févr 2008;246(2):376-83.
10. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. juill 2001;220(1):13-30.
11. Houvenaeghel G, Tallet A, Jalaguier-Coudray A, Cohen M, Bannier M, Jauffret-Fara C, et al. Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors? *World J Clin Oncol*. 10 avr 2016;7(2):234-42.
12. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. déc 2002;179(6):1493-501.
13. Boné B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. mars 1996;37(2):208-13.
14. Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res BCR*. 2001;3(1):55-60.
15. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. 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. *AJR Am J Roentgenol*. oct 2004;183(4):1149-57.
16. Haute Autorité de Santé - Imagerie de la femme [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122517/fr/imagerie-de-la-femme#toc_3

17. Killelea BK, Grube BJ, Rishi M, Philpotts L, Tran E-J, Lannin DR. Is the use of preoperative breast MRI predictive of mastectomy? *World J Surg Oncol*. 12 juill 2013;11:154.
18. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2353-8.
19. Thomassin-Naggara I, Salem C, Ceugnart L, Thomassin L, Chopier J. Technique de la mammographie : de l'analogique au numérique. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesr534-56762](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesr534-56762) [Internet]. 8 mars 2011 [cité 3 avr 2018]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/283206/resultatrecherche/7](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/283206/resultatrecherche/7)
20. Mercado CL. BI-RADS update. *Radiol Clin North Am*. mai 2014;52(3):481-7.
21. Balleyguier C, Thomassin-Naggara I. BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés. *Imag Femme*. mars 2015;25(1):1-7.
22. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 27 oct 2005;353(17):1773-83.
23. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. oct 2002;225(1):165-75.
24. Mitchell 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*. oct 2012;67(10):976-81.

25. Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2012;198(3):723-8.
26. 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.* avr 2013;267(1):47-56.
27. 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.* juin 2013;14(7):583-9.
28. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 25 juin 2014;311(24):2499-507.
29. Durand MA, Haas BM, Yao X, Geisel JL, Raghu M, Hooley RJ, et al. Early clinical experience with digital breast tomosynthesis for screening mammography. *Radiology.* janv 2015;274(1):85-92.
30. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology.* févr 2015;274(2):337-42.
31. Taourel P, Merigeaud S, Aubert E, Millet I, Doyon FC, Lacroix J, et al. sénologie - Tomosynthèse : luxe ou nécessité. [/data/revues/02210363/00900012/1813/](http://data.revues.org/02210363/00900012/1813/) [Internet]. 18 déc 2009 [cité 27 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/237444>

32. Luparia A, Mariscotti G, Durando M, Ciatto S, Bosco D, Campanino PP, et al. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol Med (Torino)*. oct 2013;118(7):1119-36.
33. Yun SJ, Ryu C-W, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 1 août 2017;164(3):557-69.
34. Hakim CM, Chough DM, Ganott MA, Sumkin JH, Zuley ML, Gur D. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: A subjective side-by-side review. *AJR Am J Roentgenol*. août 2010;195(2):W172-176.
35. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing Radiologist Performance Using Combined Digital Mammography and Breast Tomosynthesis Compared with Digital Mammography Alone: Results of a Multicenter, Multireader Trial. *Radiology*. 1 janv 2013;266(1):104-13.
36. 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*. déc 2008;18(12):2817-25.
37. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, 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 digital mammography alone. *Health Technol Assess Winch Engl*. janv 2015;19(4):i-xxv, 1-136.

38. Gennaro G, Hendrick RE, Toledano A, Paquelet JR, Bezzon E, Chersevani R, 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.* 1 août 2013;23(8):2087-94.
39. Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, Lu AH, et al. Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images. *Radiology.* juin 2014;271(3):664-71.
40. Tagliafico A, Tagliafico G, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, et al. Mammographic density estimation: one-to-one comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis using fully automated software. *Eur Radiol.* juin 2012;22(6):1265-70.
41. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, Henrichsen TL, Bendel EC, Brandt SR, et al. Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2013;200(2):291-8.
42. Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Boyer B. Asymétrie de densité : quel apport de la tomosynthèse ? *Imag Femme.* 1 déc 2016;26(3):163-5.
43. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology.* janv 2013;266(1):89-95.
44. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, Monetti F, et al. One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol.* mars 2012;22(3):539-44.

45. Kopans D, Gavenonis S, Halpern E, Moore R. Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis. *Breast J.* déc 2011;17(6):638-44.
46. Tagliafico A, Mariscotti G, Durando M, Stevanin C, Tagliafico G, Martino L, et al. Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? Results of a multicentre study. *Eur Radiol.* janv 2015;25(1):9-14.
47. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jepsen IN, Krager M, Haakenaasen U, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology.* juin 2014;271(3):655-63.
48. Gur D, Zuley ML, Anello MI, Rathfon GY, Chough DM, Ganott MA, et al. Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study. *Acad Radiol.* févr 2012;19(2):166-71.
49. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2013;200(6):1401-8.
50. 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.* déc 2013;269(3):694-700.
51. Skaane P, Sebuødegård S, Bandos AI, Gur D, Østerås BH, Gullien R, et al. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat.* 10 févr 2018;

52. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol.* août 2013;23(8):2061-71.
53. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol.* janv 2016;26(1):184-90.
54. Lång K, Nergården M, Andersson I, Rosso A, Zackrisson S. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Eur Radiol.* nov 2016;26(11):3899-907.
55. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined Screening with Ultrasound and Mammography Compared to Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer: Results of the First-Year Screen in ACRIN 6666. *JAMA J Am Med Assoc.* 14 mai 2008;299(18):2151-63.
56. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast Edinb Scotl.* avr 2015;24(2):93-9.
57. Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of tomosynthesis to conventional digital mammography: effect on image interpretation time of screening examinations. *Radiology.* janv 2014;270(1):49-56.

58. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Anesi V, Burlon S, Cauli E, et al. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol.* déc 2012;85(1020):e1174-1178.
59. Lee CI, Lehman CD. Digital Breast Tomosynthesis and the Challenges of Implementing an Emerging Breast Cancer Screening Technology Into Clinical Practice. *J Am Coll Radiol.* 1 nov 2016;13(11):R61-6.
60. Physico-Technical Protocol - EUREF | European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.euref.org/european-guidelines/physico-technical-protocol#breasttomo>
61. Athanasiou A, Tardivon A, Ollivier L, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol.* janv 2009;69(1):6-13.
62. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer.* 20 sept 2009;9:335.
63. Medeiros LR, Duarte CS, Rosa DD, Edelweiss MI, Edelweiss M, Silva FR, et al. Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2011;126(2):273-85.
64. Caramella T, Chapellier C, Ettore F, Raoust I, Chamorey E, Balu-Maestro C. Value of MRI in the surgical planning of invasive lobular breast carcinoma: a prospective and a retrospective study of 57 cases: comparison with physical examination, conventional imaging, and histology. *Clin Imaging.* juin 2007;31(3):155-61.

65. Deurloo EE, Klein Zeggelink WFA, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJT, Muller SH, et al. Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. *Eur Radiol.* mars 2006;16(3):692-701.
66. Ceugnart L, Taieb S, Vennin P, Giard S, Chauvet MP, Chaveron C, et al. sénologie - Place de l'IRM dans le bilan préchirurgical du cancer du sein : pour une utilisation raisonnée de cet examen complémentaire du bilan mammo-échographique. *Datareviews02210363008911-C11774* [Internet]. 24 nov 2008 [cité 5 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/189978>
67. Taylor C, Shewbridge A, Harris J, Green JS. Benefits of multidisciplinary teamwork in the management of breast cancer. *Breast Cancer Dove Med Press.* 2013;5:79-85.
68. Marco V, Muntal T, Garcia-Hernandez F, Cortes J, Gonzalez B, Rubio IT. Changes in breast cancer reports after pathology second opinion. *Breast J.* juin 2014;20(3):295-301.
69. Mallory MA, Losk K, Lin NU, Sagara Y, Birdwell RL, Cutone L, et al. The Influence of Radiology Image Consultation in the Surgical Management of Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* oct 2015;22(10):3383-8.
70. Spivey TL, Carlson KA, Janssen I, Witt TR, Jokich P, Madrigano A. Breast Imaging Second Opinions Impact Surgical Management. *Ann Surg Oncol.* juill 2015;22(7):2359-64.
71. American College of Radiology. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS- Mammography – ultrasound- Magnetic resonance imaging. In : ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas. Reston, VA : American College of Radiology, 2003. 2003.

72. Peppard HR, Nicholson BE, Rochman CM, Merchant JK, Mayo RC, Harvey JA. Digital Breast Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Indications and Clinical Applications. *RadioGraphics*. 29 mai 2015;35(4):975-90.
73. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2014;146(2):235-44.
74. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. août 2014;146(3):461-75.
75. Newman EA, Guest AB, Helvie MA, Roubidoux MA, Chang AE, Kleer CG, et al. Changes in surgical management resulting from case review at a breast cancer multidisciplinary tumor board. *Cancer*. 15 nov 2006;107(10):2346-51.
76. Coffey K, D'Alessio D, Keating DM, Morris EA. Second-Opinion Review of Breast Imaging at a Cancer Center: Is It Worthwhile? *AJR Am J Roentgenol*. juin 2017;208(6):1386-91.
77. Poclet T. Impact de l'échographie mammaire et axillaire systématique avec relecture du dossier d'imagerie avant repérage préopératoire chez les patientes adressées pour chirurgie mammaire en comparaison à la relecture seule [Internet]. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-8381>
78. Kim SJ, Ko EY, Shin JH, Kang SS, Mun SH, Han B-K, et al. Application of sonographic BI-RADS to synchronous breast nodules detected in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. sept 2008;191(3):653-8.
79. Bahl M, Lamb LR, Lehman CD. Pathologic Outcomes of Architectural Distortion on Digital 2D Versus Tomosynthesis Mammography. *Am J Roentgenol*.

nov 2017;209(5):1162-7.

80. Fisher B. Role of Science in the Treatment of Breast Cancer When Tumor Multicentricity is Present. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 sept 2011;103(17):1292-8.

81. Vapiwala N, Hwang W-T, Kushner CJ, Schnall MD, Freedman GM, Solin LJ. No impact of breast magnetic resonance imaging on 15-year outcomes in patients with ductal carcinoma in situ or early-stage invasive breast cancer managed with breast conservation therapy. *Cancer.* 15 2017;123(8):1324-32.

82. Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol.* 1 nov 2012;85(1019):e1074-82.

83. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, et al. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 9 mars 2016;

84. Kurtz JM. How to predict the risk of local relapse in the preserved breast. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 1996;140:263-72.

85. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Cobleigh MA, Witt TR, Murthy AK. Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 août 1994;30(1):49-53.

86. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 17 déc 2005;366(9503):2087-106.

87. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, et al. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Res Treat.* juill 2014;146(2):371-81.

88. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol.* juill 2017;27(7):2752-64.

89. Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol.* sept 2016;85(9):1554-63.

90. Vourtsis A, Kachulis A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women. *Eur Radiol.* févr 2018;28(2):592-601.

91. Hooley RJ, Durand MA, Philpotts LE. Advances in Digital Breast Tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2017;208(2):256-66.

AUTEUR : MALRAIT Antoine

Date de Soutenance : 29 Mai 2018

Titre de la Thèse : Bilan pré-opératoire d'un cancer du sein : apport de la tomosynthèse comparativement à l'échographie et aux clichés focalisés pour la détection de lésions additionnelles - ETUDE TOMOSEIN

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Imagerie de la femme- Sénologie

DES + spécialité : Radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : cancer mammaire, cancer du sein, tomosynthèse, bilan pré opératoire

Introduction. Evaluer l'apport de la tomosynthèse (3D) comparativement aux clichés focalisés (CF) et à l'échographie pour la détection de lésions additionnelles malignes dans le cadre du bilan préopératoire d'un cancer du sein.

Matériel et Méthodes. 191 patientes diagnostiquées pour un cancer du sein ont bénéficié de clichés mammographiques (2D), d'une tomosynthèse deux incidences, \pm d'échographies et de clichés additionnels (CFA). Les lésions étaient classées selon leur degré de suspicion avec le lexique Birads et les anomalies suspectes ont bénéficié de preuves histologiques. La concordance entre les résultats des CF et de la 3D a été évaluée par un test de Kappa pondéré. L'évaluation des sensibilités et spécificités des différents examens était réalisée par rapport au gold standard composite associant l'histologie au suivi, en considérant 3 catégories de résultats (pas d'anomalie ou Birads 1-2 vs. Birads 0 vs. Birads 3-4-5). Les autres critères d'évaluation étaient la comparaison entre le nombre d'anomalies décrites en 2D et 3D, le nombre d'examen complémentaire nécessaire après 2D et 3D, le nombre de cancers additionnels détectés, la mesure de l'irradiation mammaire.

Résultats. Au total, 126 anomalies ont été détectées par l'imagerie (chez 90 patientes). Sur 45 preuves histologiques, 34 lésions étaient malignes (taux de cancer additionnel=15.2%), la 3D seule ayant permis de détecter 5 cancers supplémentaires. Le nombre d'anomalies classées comme potentiellement pathologiques en 2D (Birads 0 ou Birads 3-4-5) était supérieur au nombre d'anomalies détectées en 3D (100 vs. 54 anomalies, $p < 10^{-5}$), lié à un plus grand nombre d'anomalies indéterminées (Birads 0 : 82 vs. 5, $p < 10^{-5}$). La concordance entre 2D+CF et la 3D était forte (Kappa pondéré=0.76, IC95%, 0.62-0.88). En considérant une anomalie Birads 3-4-5 comme test positif, la sensibilité de la 3D était supérieure à celle de la 2D \pm CFA (91.2% vs. 67.6%, $p=0.008$), en raison du moindre nombre de faux négatifs en 3D. La spécificité de la 3D était en revanche identique à celle de la 2D \pm -CFA (90.6%). Le nombre d'échographie réalisé était moins important en 3D vs. 2D ($p < 10^{-5}$), mais l'échographie non ciblée seule permettait de détecter 2 cancers. L'ajout d'une tomosynthèse à la 2D doublait la dose glandulaire moyenne.

Conclusion. La tomosynthèse détecte plus de lésions malignes que le couple 2D+CFA et permet d'envisager une diminution des clichés focalisés dans le cadre du bilan préopératoire. L'utilisation de l'échographie mammaire apparaît en revanche toujours utile.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric Lartigau

Assesseurs : Madame le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara, Monsieur le Professeur Jacques Bonneterre

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sophie Taïeb