



HAL
open science

Apport de la mammographie et de l'IRM mammaire dans le diagnostic des carcinomes canauxaires in situ chez les patientes porteuses de mutation génétique BRCA

Axelle Benchimol-Zouari

► To cite this version:

Axelle Benchimol-Zouari. Apport de la mammographie et de l'IRM mammaire dans le diagnostic des carcinomes canauxaires in situ chez les patientes porteuses de mutation génétique BRCA. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02050541

HAL Id: dumas-02050541

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02050541>

Submitted on 27 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année 2018

n° 2018 – 8

**APPORT DE LA MAMMOGRAPHIE ET DE L'IRM MAMMAIRE
DANS LE DIAGNOSTIC DES CARCINOMES
CANALAIRES IN SITU CHEZ LES PATIENTES
PORTEUSES DE MUTATION GÉNÉTIQUE BRCA**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLÔME D'ETAT)
SPECIALITE « RADIADIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE »
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

LE 12 FEVRIER 2018

PAR

Axelle BENCHIMOL - ZOUARI

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

**JUGES : Monsieur le Professeur Hervé DERAMOND
Monsieur le Professeur Jean GONDRY
Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Monsieur le Docteur Mickaël ZEITOUN**

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Adriana LANGER

A Mon Maitre et Président de Jury,
Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Radiologie et Imagerie médicale
Pôle Imagerie

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Toujours impliqué dans la recherche et la neuroradiologie, vous avez su me transmettre votre enthousiasme.

Je vous remercie de votre accueil, de votre disponibilité et de votre soutien durant ces années.

Recevez à travers ce travail le témoignage d'une profonde reconnaissance.

A mes Juges et Maitres,

Monsieur le Professeur Hervé DERAMOND

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et imagerie médicale)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger mon travail et je vous en remercie.

Vous avez su me faire part de votre immense expérience en neuroradiologie et je vous en remercie.

Veillez trouver le témoignage de ma gratitude et d'un profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean GONDRY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Chef du Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Je vous remercie de participer à ce jury de thèse.

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements et ma profonde estime.

A Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Gynécologie obstétrique)

Vous avez accepté avec beaucoup d'enthousiasme de juger cette thèse et je vous en remercie.

Soyez assuré de mon respect et de ma profonde gratitude.

A ma Directrice de thèse,
Madame le Docteur Adriana Langer,
Praticien Hospitalier
Service de Radiologie de l'Hôpital René Huguenin

Vous êtes à l'origine de ce travail et je vous en remercie.
J'ai pu apprécier vos précieux conseils, vos connaissances et votre rigueur.
A travers de travail, soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

A Monsieur le Docteur Mickaël ZEITOUN,
Praticien Hospitalier
Service de radiologie et d'imagerie médicale

Tu as accepté de juger mon travail et je t'en remercie.

Ton intérêt et ton investissement en imagerie de la femme sont un exemple.

Sois assuré de mon respect et de mon estime.

A mon mari Yoni

Tu m'as toujours soutenu durant ces longues études depuis notre rencontre. Merci pour tout

A ma fille Yaëlle,

Tu éclaires notre maison depuis ta naissance. Je t'aime fort

A mes parents

Je suis arrivée ici grâce à vous. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études. Merci de m'avoir transmis cette passion pour la médecine. Je vous en serai toujours reconnaissante.

A mes frères et soeur

Nathaniel, Emmanuel, Raphael, Gabriel et Arielle

Ces années d'études n'ont pas toujours été simple ! Merci de votre amour et de votre soutien sans faille.

A mes beaux-parents

Merci de m'avoir accueilli dans votre famille et de ces bons moments partagés.

A mes belles-sœurs et beaux- frères

Aviva, Virginie, Esther, Aurélie, Erez, Eliran, Mélanie, Sarithe, Stephanie

A mes amis

A mes collègues internes ou chefs de clinique,

Laura, Sophie, Gabriel, David C., Mickael, Anaëlle, Floriane, Morgane, Elodie, Joseph, Maeva, Johanna, Jérémie, Nicolas, Raphael, Coline, Alice, Romain, Florine, Mylène, Céline, Olivier, Bouchra, Anis, Lucie, Heloise et tous les autres....

A tous les médecins qui ont contribué à ma formation

Julie Schawliège, Catherine Mancheron, Djohar Seryer, Brigitte Baratte, Andréa Algazi, Bruno Bonnaire, Mathilde Warin, Gilles Boulu, Brice Robert, Thierry Yzet,

Cyril Chivot, Fatima Ameur, David Michel, Brigitte Deschepper, Cédric Renard, Arnaud Potier, Marianne Auquier, Rany Daoud, Isabelle Hebert ...

A tout le service de radiologie de l'Hôpital René Huguenin et notamment au Docteur Pascal Chérel

Vous avez accepté de m'accueillir pendant six mois avec enthousiasme et je vous en remercie. Vos connaissances en sénologie sont remarquables.

Aux manipulateurs et secrétaires des services d'Imagerie Médicale d'Amiens, de Beauvais, de Compiègne et de Creil .

TABLE DES MATIERES

LEXIQUE	10
I/ INTRODUCTION	11
II/ MATERIELS ET METHODES	15
III/ RESULTATS	26
IV/ DISCUSSION	35
REFERENCES	41

LEXIQUE

ACR : American College of Radiology

Bi-Rads : Breast Imaging Reporting And Data System

BRCA : BReast CAncer

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

FAR : Femme A haut Risque

FAT SAT : Saturation de la graisse

G : Gauges

IC : Institut Curie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

RA : Risque annuel

I INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France, il touche environ une femme sur huit avec une incidence de 54000 nouveaux cas par an en 2015(1). 5 à 10% des cancers du sein sont d'origine génétique.

Cette prédisposition génétique est le plus souvent liée à la présence d'une altération d'un des deux gènes intervenant dans les mécanismes de réparation de l'ADN, les gènes BRCA(BREast CAncer)1 et BRCA 2.(2) D'après la méta-analyse d'Antoniou, le risque annuel (RA) cumulé de survenue d'un cancer du sein est de 65 % en cas de mutation BRCA 1, et de 45 % pour BRCA 2. Avant l'âge de 45 ans, le RA est estimé à 25 % en cas de mutation BRCA 1 et 7 % en cas de mutation BRCA 2.(3)

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13 et présentent une transmission autosomique dominante. Il existe un très grand polymorphisme de mutation de ces gènes avec plus de 1000 mutations référencées.(4) Chez ces patientes, la mastectomie prophylactique est l'option qui diminue le plus significativement le risque d'être atteint d'un cancer du sein (risque de cancer du sein après mastectomie : 2%) (5). Elle n'est réalisée que chez 36% des patientes (6) mais ne semble pas améliorer la survie, du moins avec le recul actuel (7).

En cas de refus de cette chirurgie prophylactique, les patientes porteuses de mutation génétique BRCA 1 ou BRCA 2 sont classées à très haut risque de cancer du sein (présentant un risque de cancer du sein supérieur à 20%) et nécessitent des mesures de dépistage adaptées. Des études observationnelles prospectives mono et multicentriques chez des femmes à très haut risque de cancer du sein ont démontré que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire était un outil de surveillance beaucoup plus sensible que la mammographie pour cette population (sensibilité de l'IRM : 71% à 96% ; sensibilité de la mammographie : 28-43%) et que la mammographie améliorerait la spécificité et devait donc également être réalisée annuellement. Le taux de cancer de l'intervalle était inférieur à 10% dans ces études évaluant l'IRM annuelle, alors qu'il était de 50% chez les femmes surveillées par mammographie annuelle uniquement.

Des recommandations formelles pour l'ajout de l'IRM à la mammographie pour la surveillance des femmes à très haut risque ont été publiées ces dernières années aux Etats-Unis (8), au Royaume-Uni(9) et récemment en France(10) :

Avant l'âge de 30 ans, le dépistage est réalisé par un examen clinique annuel seul (sauf histoire familiale particulière avec risque très précoce).

À partir de 30 ans, l'examen clinique est biannuel avec réalisation d'exams d'imagerie selon un protocole précis dans un centre de référence des Femmes A haut Risque (FAR) : le même jour, l'IRM mammaire en premier, puis une mammographie comprenant une incidence oblique externe par sein. Une échographie complémentaire est laissée à l'appréciation du radiologue.

A partir de 65 ans, le dépistage est réalisé par une mammographie bilatérale (2 incidences par sein) éventuellement associée à une échographie mammaire (sans IRM).

Classiquement, les cancers du sein survenant dans le cadre de mutation BRCA présentent des caractéristiques histologiques différentes de la population générale.

Dans les mutations BRCA 1 : ce sont des carcinomes canaux infiltrants, fortement prolifératifs, peu différenciés. Cependant, très peu de carcinomes in situ surviennent dans ce spectre d'expression tumorale et peu de composante intracanaux dans les stades invasifs(11).

Dans les mutations BRCA 2, on ne retrouve pas de prédominance de haut grade ou d'excès de tumeurs hautement prolifératives, mais les tumeurs sont plus indifférenciées que les tumeurs sporadiques. Le carcinome canalaire in situ est plus fréquemment observé que chez les BRCA1 mais reste moins fréquent que dans la population générale.

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est défini par une prolifération de cellules cohésives dans la lumière des canaux et des acini avec respect de la couche de cellules myoépithéliales et de la membrane basale (12). En histologie, les CCIS sont classés en trois grades (bas, intermédiaire, haut) en fonction du degré d'atypie des cellules tumorales. Il est diagnostiqué dans 85% à un stade infraclinique. Il existe une hypothèse sur un continuum lésionnel entre le développement d'une prolifération cellulaire de type CCIS et le carcinome canalaire infiltrant (CCI). Les éléments

responsables de cette transformation lésionnelle restent inconnus (12). 30 à 50% des CCIS évolueraient vers une forme invasive (13). Il existe par ailleurs une composante canalaire in situ associée dans 60% des CCI.

En mammographie, le signe d'appel le plus fréquent est un foyer de microcalcifications (80%). L'apparence du foyer de microcalcifications varie en fonction du grade du CCIS, les lésions de bas grade se présentant volontiers sous forme de microcalcifications « sécrétoires », de morphologie peu suspecte amorphe ou ronde ; les lésions de haut grade se présentent sous forme de microcalcifications de nécrose de morphologie suspecte polymorphe, en bâtonnet ou branchées. Dans les deux cas, la distribution du foyer est souvent suspecte, linéaire ou segmentaire. La sensibilité de la mammographie pour le diagnostic de CCIS est de 86%(14).

En IRM, le CCIS se présente typiquement sous forme d'un rehaussement non masse de type micronodulaire, dont la distribution spatiale peut être segmentaire ou linéaire. Les rehaussements non masse ont une faible spécificité, car ils sont fréquents chez les femmes jeunes, dans le cadre des mastopathies fibrokystiques notamment, mais aussi dans le cadre de rehaussements matriciels physiologiques.

Le rehaussement matriciel physiologique correspond au rehaussement du tissu glandulaire mammaire sain, physiologique. Il est décrit selon le Birads 2013 (15) en terme d'intensité comme : absent ou faible, minime, modéré, marqué. La présence d'un rehaussement modéré ou marqué peut masquer une lésion in situ ou invasive.

En comparaison des cancers invasifs pour lesquels la sensibilité de l'IRM approche les 100%, la sensibilité de l'IRM dans la détection des CCIS est classiquement moindre. Cependant elle est fortement dépendante de l'expertise du radiologue (16) et tend à s'améliorer avec l'expérience et les évolutions techniques. L'étude de Kuhl et al. (17) démontre ainsi une plus grande sensibilité dans la détection des CCIS de l'IRM par rapport à la mammographie. Pour Kuhl, l'IRM est très intéressante dans ce contexte car elle détecterait plus particulièrement les CCIS de haut grade (sensibilité de 98%), qui ont le plus de risques d'évoluer vers des lésions invasives.

Les taux de CCIS chez les patientes mutées BRCA varient dans la littérature de 9 à 15% (18)(19)(20)(21), inférieurs au taux observé dans la population générale des cancers du sein, qui est de 30%(22). Par ailleurs, l'étude des tumeurs invasives montre que les lésions de CCIS sont moins souvent retrouvées en tant que précurseur des tumeurs invasives que dans la population générale (23)(24).

Néanmoins, plusieurs auteurs (25)(26) ont montré qu'il existe plus fréquemment des CCIS sur les pièces de mastectomie prophylactique des patientes BRCA que sur les seins dans les autopsies de la population générale féminine. Par ailleurs, dans une étude récente, le taux de CCIS était de 21% chez les BRCA 1 et de 23% chez les BRCA2(25). Une autre étude a montré que le risque à vie d'être atteint d'un CCIS est 6 fois plus élevé pour une femme mutée BRCA 1 ou 2 que dans la population générale (26). Tous ces éléments tendent donc à montrer que le CCIS est aussi un problème chez ces patientes.

Cependant, des études récentes réalisées chez les femmes à haut risque sur l'intérêt de la mammographie en complément de l'IRM ont montré un faible intérêt de la mammographie avant 40 ans (27) (28)(29), avec un taux de détection chez les moins de 40 ans par la mammographie seule entre 0 et 2%.

Ces éléments sont à l'origine d'une controverse sur l'intérêt de la mammographie annuelle en complément de l'IRM chez les patientes FAR, la mammographie étant souvent évitée pour diminuer l'exposition aux rayonnements et en raison de sa moindre performance (du fait notamment de la densité parenchymateuse chez les femmes jeunes) (30).

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport de la mammographie en complément de l'IRM pour le diagnostic des CCIS purs chez les patientes BRCA 1 et 2 suivies par mammographie et IRM annuelles dans le cadre du protocole FAR.

II MATERIELS ET METHODES :

Critères de sélection :

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une cohorte de patientes porteuses de mutations BRCA 1 ou 2, entre 2005 et 2017. Les patientes incluses étaient suivies à l'IC, sur les sites de Paris et de Saint Cloud dans le cadre du protocole FAR (femmes à haut risque). Toutes les patientes avaient un CCIS pur.

Elles bénéficiaient dans le cadre de leur suivi annuel d'un examen clinique, d'une IRM mammaire ainsi que d'une mammographie bilatérale oblique externe réalisée au décours de l'IRM. La mutation BRCA 1 ou BRCA 2 a été prouvée par une analyse génétique.

Examens d'imagerie :

Les mammographies comportaient au minimum une incidence par sein (oblique externe) et des clichés complémentaires adaptés en cas d'anomalie détectée. Toutes les mammographies ont été classées selon les catégories Bi-Rads de L'American College of Radiology (ACR).

La réalisation d'une échographie mammaire restait à l'appréciation du radiologue effectuant la mammographie.

L'examen IRM était réalisé sur une IRM 1,5 Tesla avec une antenne sein dédiée bilatérale. Il comprenait une séquence axiale pondérée en T1 (écho de spin), une séquence axiale pondérée en T2 avec ou sans saturation de la graisse (FAT SAT) et une séquence dynamique après injection de produit de contraste pondérée en T1 (écho de gradient 3D) avec FAT SAT.

L'IRM était réalisée le même jour que l'imagerie standard ou dans un délai maximum de 6 mois. La classification Bi-Rads de l'ACR a été utilisée pour classer les anomalies détectées. L'examen IRM était interprété avec la connaissance des données de l'imagerie standard lorsqu'elles étaient disponibles, et inversement (examen IRM réalisé avant le bilan standard).

Prise en charge des examens anormaux

Le diagramme 1 résume la prise en charge en cas d'examens anormaux en mammographie et/ou en IRM.

En cas d'anomalie de catégorie BI-RADS 3, 4 ou 5 en mammographie et/ou en échographie, des prélèvements étaient effectués (cytoponction à l'aiguille fine de 21 à 28 Gauges (G) et/ou microbiopsie sous guidage échographique, macrobiopsies par aspiration sous stéréotaxie). Les microbiopsies sous guidage échographique étaient réalisées avec des pistolets semi-automatiques à usage unique 14G Bard®. Les macrobiopsies par aspiration stéréotaxique étaient réalisées sur table dédiée par système Mammotome® 11G.

En cas d'anomalie détectée par l'IRM seule (lésions de catégorie 3, 4 ou 5), des clichés mammographiques agrandis sur la zone d'intérêt de face et de profil ainsi qu'une échographie ciblée étaient programmés. Si ces examens montraient une anomalie, des prélèvements étaient effectués. Dans le cas contraire, des biopsies sous guidage IRM étaient réalisées (macrobiopsies sous aspiration guidées par IRM système VACORA®, 10G, BARD®).

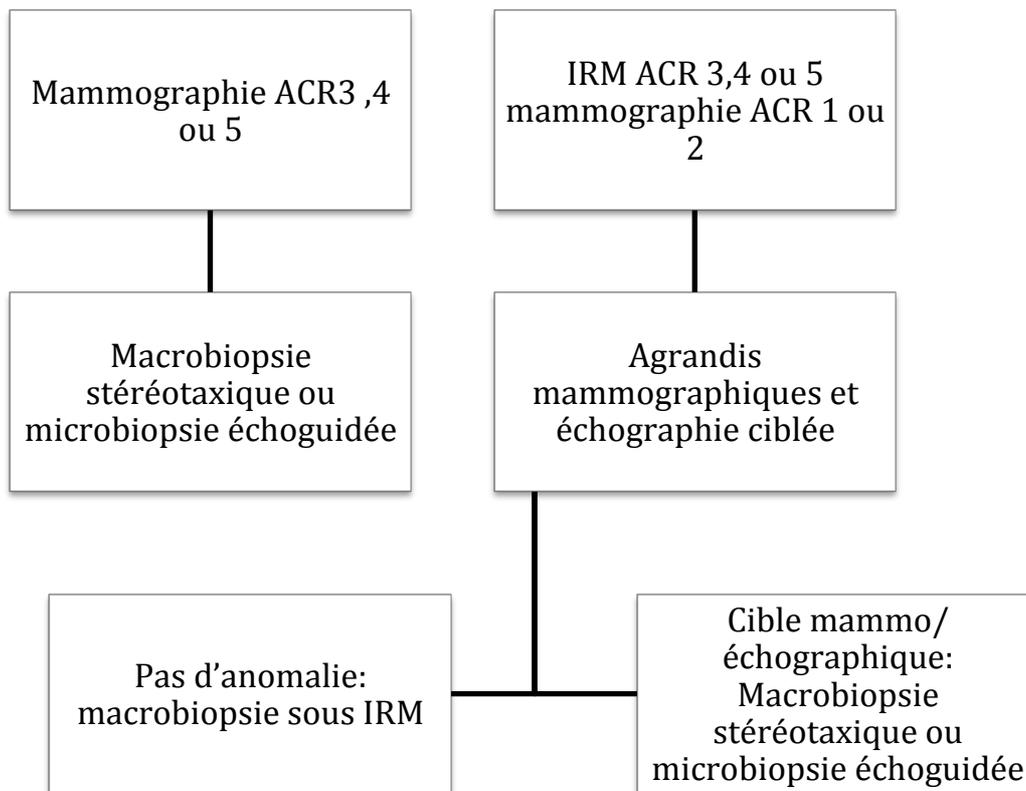


Diagramme 1: Prise en charge des mammographies et/ou IRM classées ACR 3, 4 ou 5.

Figure 1 : Patiente de 42 ans, porteuse de la mutation génétique BRCA2. Bilan annuel de surveillance, sans antécédent personnel de cancer du sein.

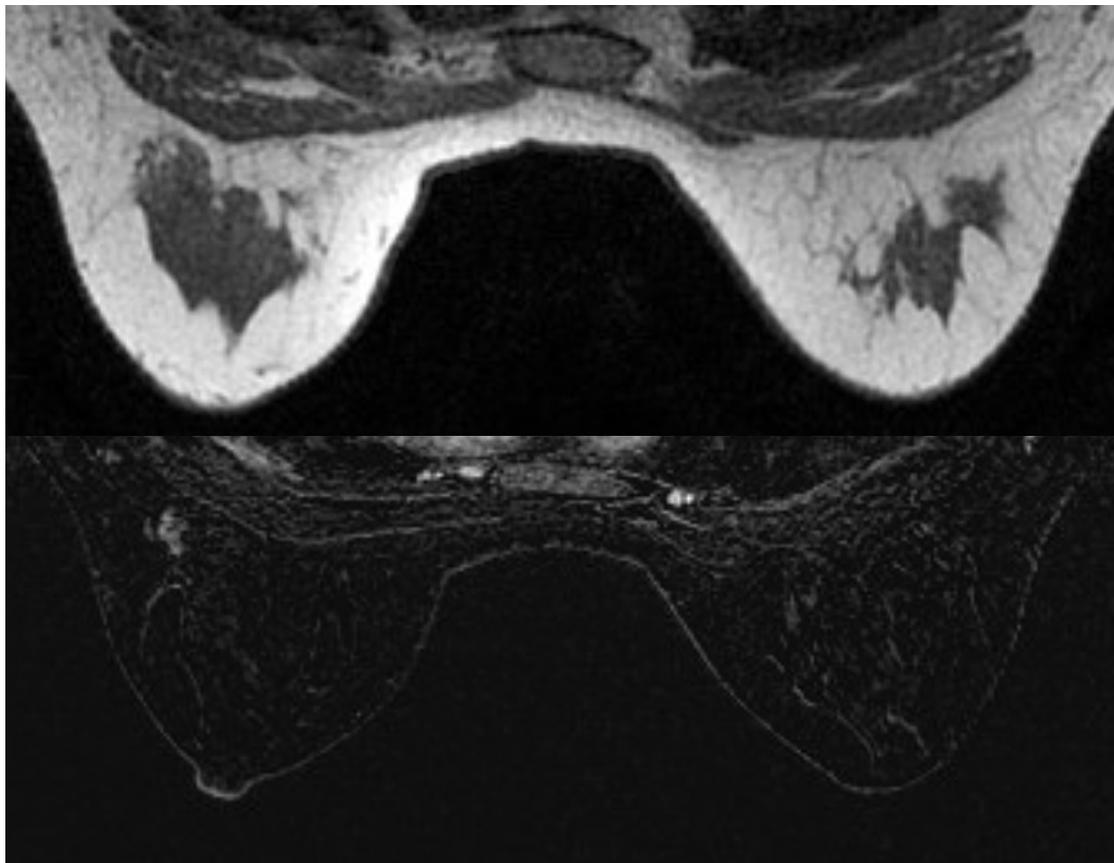
A / IRM Mammaire séquences Axiale T1 et Axiale T1 après injection de gadolinium et soustraction

B/ Mammographie oblique externe droit ; oblique externe gauche

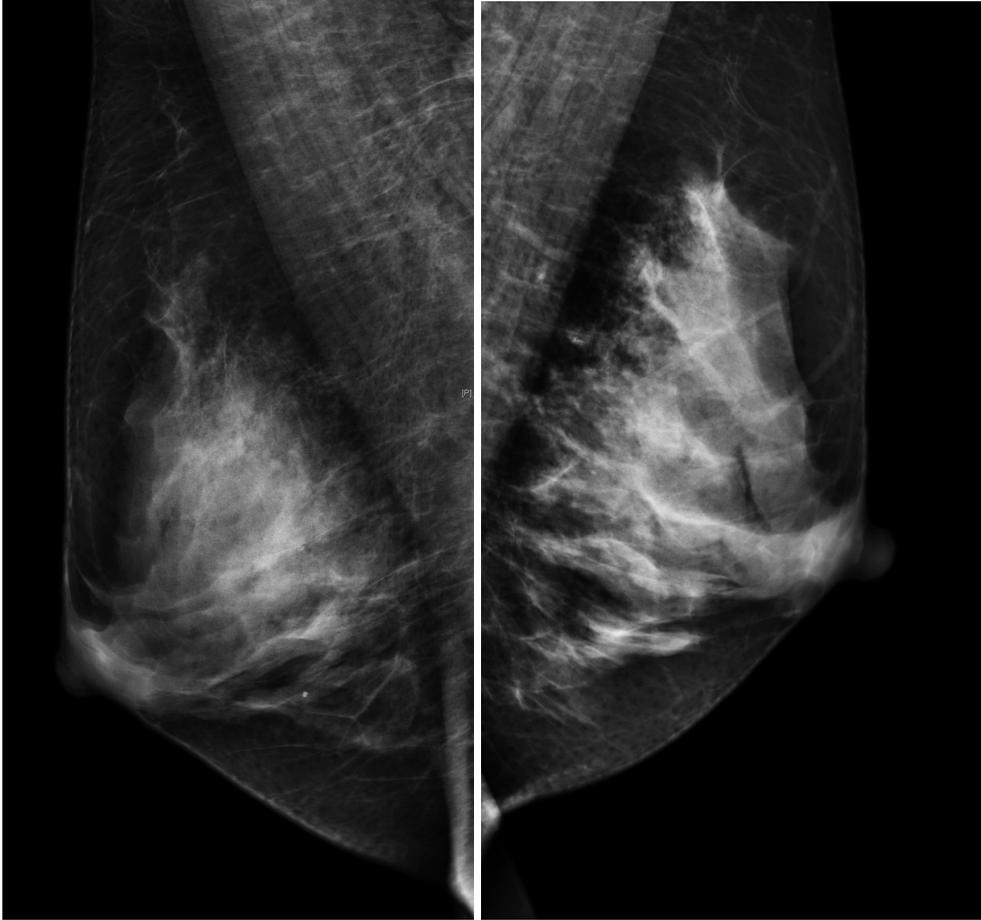
C/ Clichés agrandis Gauches Face et profil centrés sur le quadrant supéro externe

L'IRM mammaire met en évidence un rehaussement non masse du quadrant supéro externe gauche de 12 mm visible sur la séquence de soustraction (sans anomalie sur la séquence axiale T1) de distribution linéaire classé ACR 4C. Les mammographies bilatérales avec réalisation de clichés agrandis sur le quadrant supéro externe gauche mettent en évidence un foyer de microcalcifications de 16 mm classé ACR 4C. Des macrobiopsies sous guidage stéréotaxique ont été réalisées dont le résultat anatomopathologique était un CCIS de haut grade sans micro infiltration, confirmé sur la pièce d'exérèse de mastectomie gauche.

A/



B/



C/



Figure 2 : Patiente de 33 ans, porteuse de la mutation BRCA 1, aux antécédents de CCIS du sein gauche (mastectomie et prothèse). Bilan de surveillance annuelle.

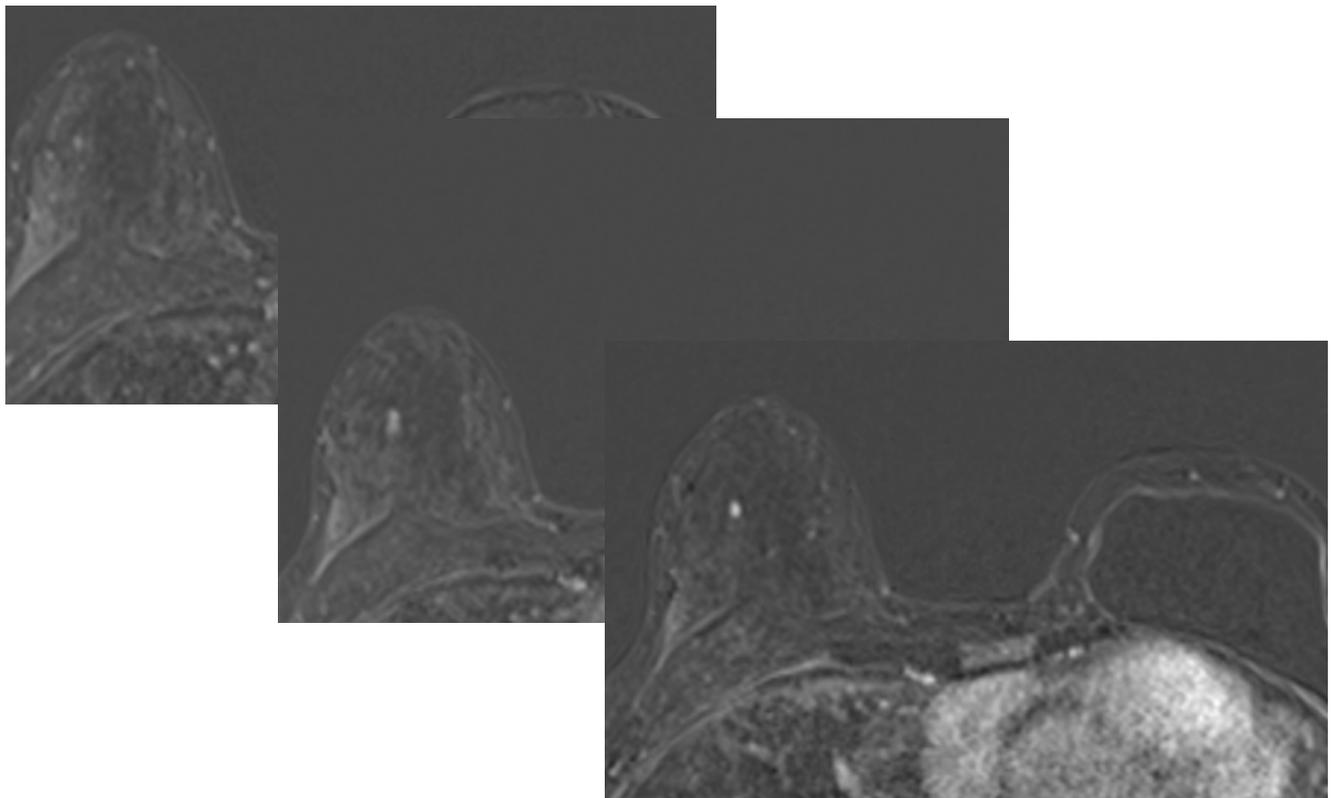
A / IRM séquences de soustraction après injection de Gadolinium à 2 minutes

B/ Mammographie Oblique externe droit ; oblique externe gauche

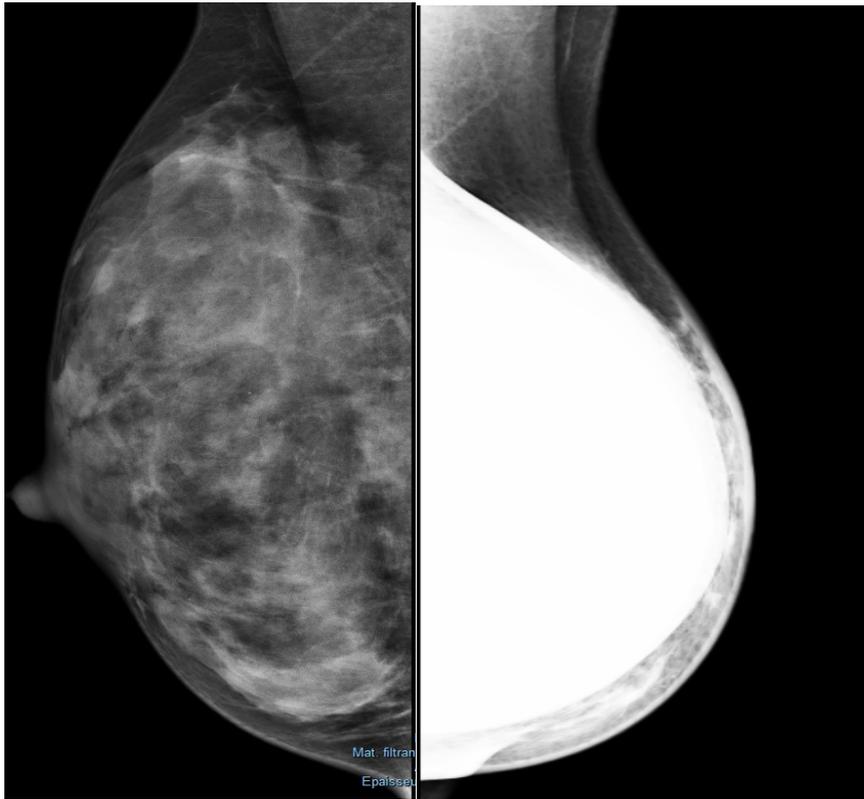
C/ Clichés agrandis droits Face et profil centrés sur le quadrant supéro externe

L'IRM a mis en évidence 2 masses de 5 mm du quadrant supéro externe (QSE) droit apparues par rapport au bilan antérieur et était classée ACR 4B. Le bilan mammographique et échographique ne montrait pas d'anomalie suspecte et était classé ACR 2. Des macrobiopsies sous IRM ont été réalisées montrant la présence de CCIS confirmé lors de la mastectomie droite.

A/



B/



C/

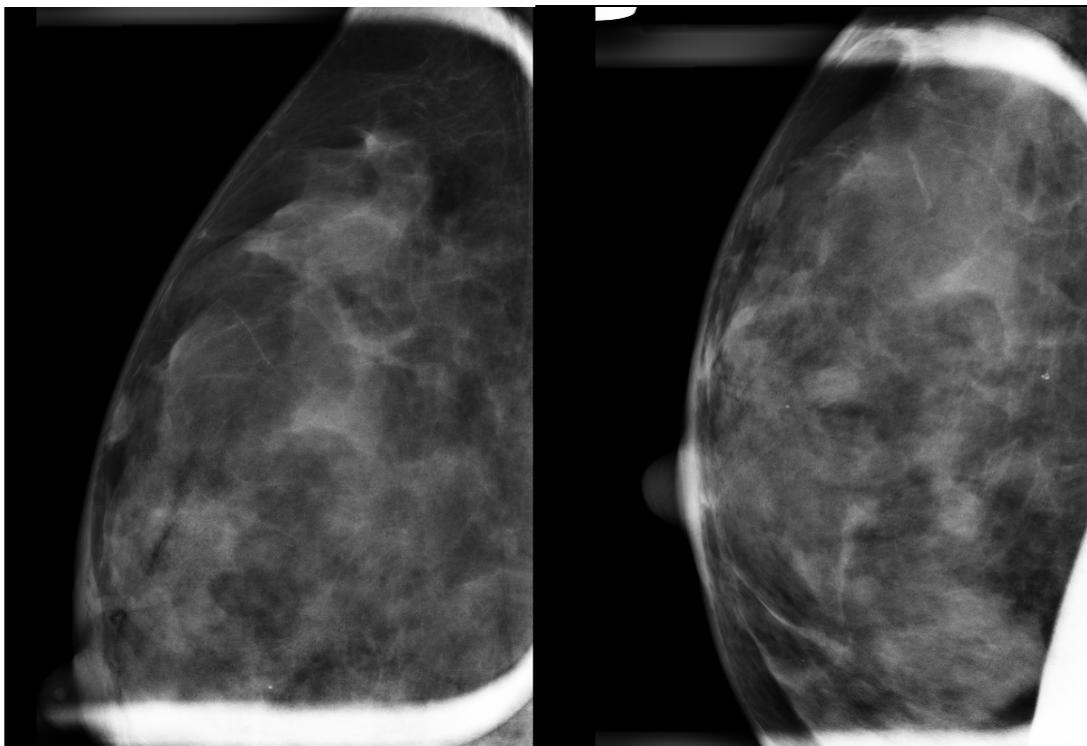


Figure 3 : Patiente de 38 ans, porteuse de la mutation BRCA 2, sans antécédent en dehors d'une biopsie d'une masse du QSE gauche dont le résultat était un adénofibrome (clip post-biopsie visible sur les mammographies). Bilan avant mastectomie prophylactique.

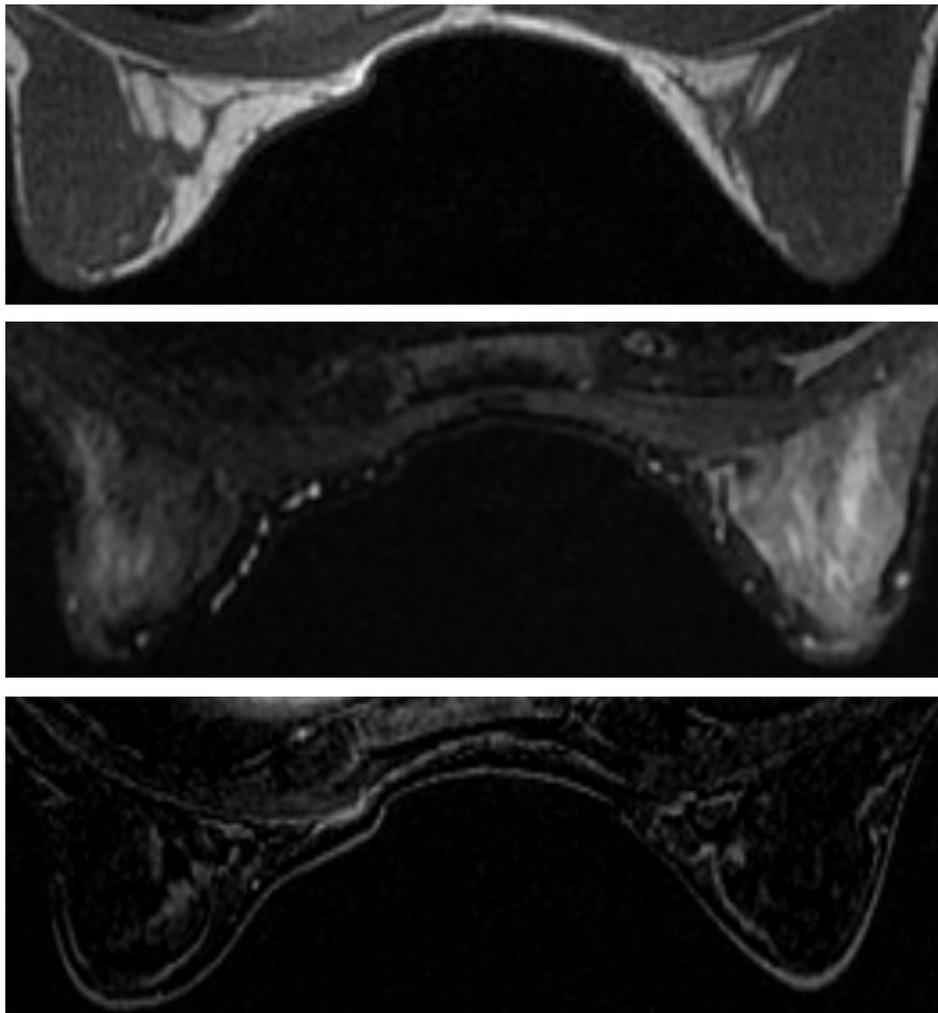
A / IRM séquences axiale T1, axiale STIR, axiale de soustraction après injection de Gadolinium à 2 minutes

B/ Mammographie Oblique externe droit ; oblique externe gauche

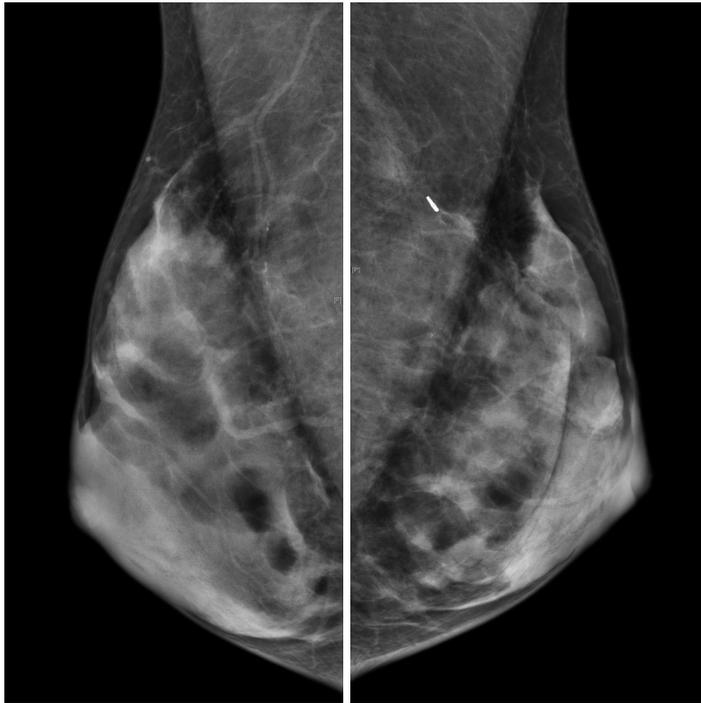
C/ Clichés agrandis Face et profil centrés sur le QSE gauche.

L'IRM n'a pas mis en évidence d'anomalie suspecte et était classée ACR2. Le bilan mammographique et échographique montrait la présence d'un foyer de microcalcifications du QSE gauche de 10 mm apparu par rapport au bilan de l'année antérieure. Des macrobiopsies sous guidage stéréotaxique ont été réalisées montrant la présence de CCIS confirmé lors de la mastectomie gauche.

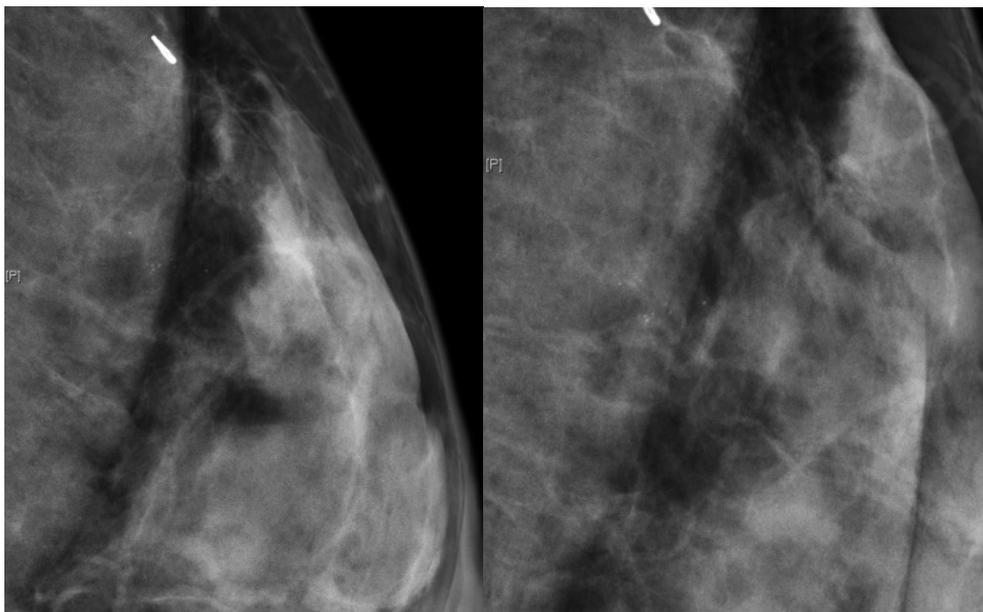
A/



B/



C/



Le diagnostic de CCIS pur était obtenu sur biopsie et confirmé sur pièce opératoire d'anatomopathologie (mastectomie partielle ou totale).

Le recueil des données a été effectué à partir de données factuelles provenant de la base de données d'archivage des dossiers patients de l'IC (Elios ©).

Une partie des examens d'imagerie a été réalisée à l'IC. Les examens réalisés à l'extérieur ont tous été relus par un expert du service de radiologie de l'IC.

Les mammographies et les IRM des patientes incluses avaient été relues pour les examens disponibles dans l'archivage PACS de l'IC.

Les biopsies stéréotaxiques et sous IRM avaient principalement été réalisées à l'IC. Il en était de même pour les examens anatomopathologiques et la chirurgie.

Dans les cas où les examens avaient été réalisés ailleurs, l'ensemble des comptes rendus avait été scanné dans les dossiers informatiques, les examens d'imagerie avaient été intégrés dans le système d'archivage PACS.

Critères d'exclusion :

Ont été exclues de l'analyse les patientes n'ayant pas bénéficié en préopératoire de l'IRM ou de la mammographie, les patientes dont l'histologie définitive contenait une microinvasion (correspondant à un franchissement de la membrane basale de moins de 1 mm), une portion invasive ou si le diagnostic de CCIS était infirmé.

Classification des examens:

La mammographie comme l'IRM mammaire étaient interprétées selon les classifications de l'American College of Radiology (ACR) allant de ACR1 (absence d'anomalie) à ACR 5 (anomalie hautement suspecte de malignité). Les examens classés ACR 1 ou 2 étaient considérés comme négatifs ; les examens classés ACR 3,4 ou 5 étaient considérés comme positifs.

Les patientes dont l'IRM et/ou la mammographie étaient classées ACR 3 ont été étudiées au cas par cas.

Les patientes dont l'IRM était négative (alors que la mammographie était positive) ont été revues.

Critères de jugements secondaires :

L'âge au diagnostic, le grade de CCIS, la taille du CCIS, les sous groupes BRCA 1 et 2 ont été analysés. Le sous groupe « moins de 40 ans » a été analysé.

Analyse statistique des données :

Les données ont été analysées avec le logiciel R ©(Version 3.3)

Les patientes avaient été divisées en 4 catégories (mammographie et IRM négatives, mammographie négative et IRM positive, mammographie positive et IRM négative, mammographie et IRM positives).

Pour chaque catégorie, les pourcentages de patientes de la population totale ont été calculés.

La sensibilité (Se) d'un test diagnostique est définie par la formule $Se = Pr(T / M)$, soit la probabilité (Pr) que le test T soit positif lorsque M la maladie présente. Les sensibilités de la mammographie, de l'IRM, de l'ensemble mammographie + IRM ont été calculées, ainsi que le taux de faux négatifs de chaque catégorie. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi 2 ou le test exact de Fischer et les variables quantitatives par le test-t de student.

Les profils biologiques (taille, grade) des patientes ayant une mammographie positive et une IRM positive ont respectivement été comparés aux patientes ayant une mammographie négative et une IRM négative.

Une p value inférieure à 0.05 ($p < 0.05$) était considérée comme significative.

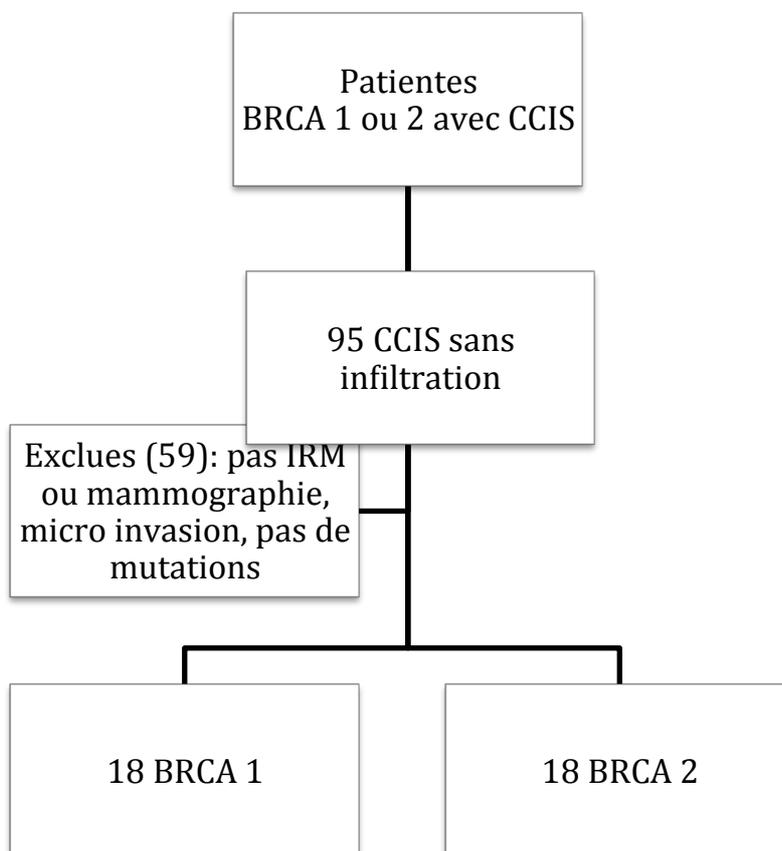
III RESULTATS

160 dossiers de diagnostic de CCIS étaient disponibles. 95 étaient des CCIS sans carcinome canalaire infiltrant associé. 59 cas ont été exclus (35 contenaient de l'invasion ; 4 cas absence de mutation BRCA prouvée ; 20 cas où l'IRM et/ou la mammographie n'avaient pas été réalisées en préopératoire). Le flowchart (diagramme 2) explique la population source de l'étude, le nombre et les causes de l'exclusion des patientes de l'analyse.

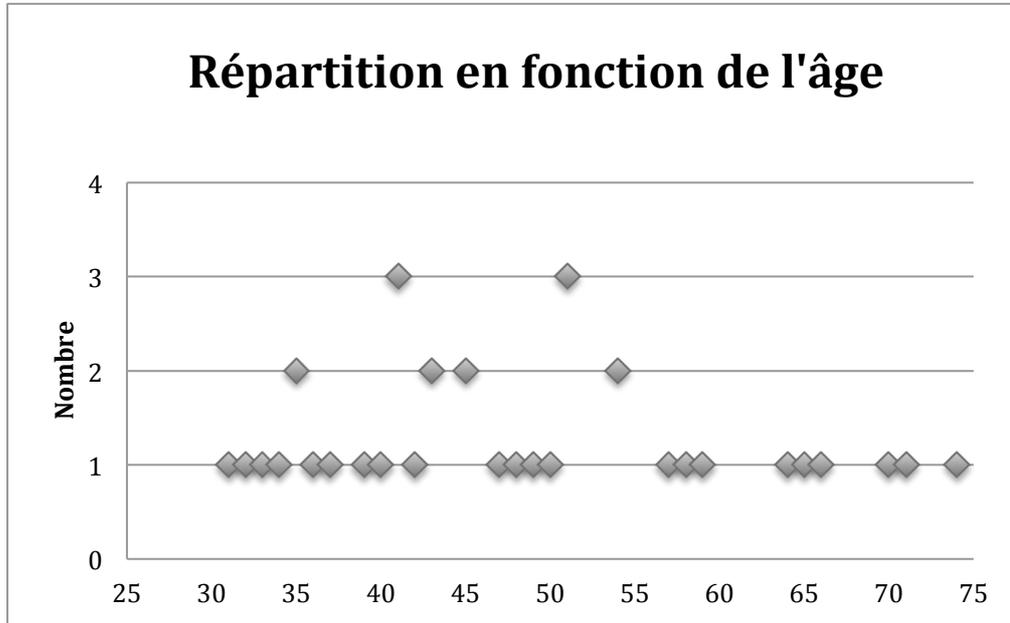
Au total 36 cas chez 34 patientes ont été inclus dans l'étude.

Pour 18 des 36 patientes, les mammographies et les IRM étaient disponibles sur le PACS et avaient été relues.

Diagramme 2 : Flowchart Population cible et population d'étude



Le graphique 1 montre la répartition en âge de la population de l'étude. L'âge moyen au diagnostic était de 48,1 ans (+/-11,7 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative d'âge entre les patientes BRCA 1 et BRCA 2 ($p = 0.29$ IC95%= -3.81 ;12.25).



Graphique 1 : Répartition de la population générale en fonction de l'âge

Les caractéristiques des patientes sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : données de la population d'étude

0 : mammographie et IRM négative ; MG : mammographie positive seule ; IRM : IRM positive seule ;
 MG+IRM : mammographie et IRM positive ; NC : donnée Non Connue ; DDN : date de naissance
 (année)

	BRCA	DDN	AGE	DIAGNOSTIC	GRADE	TAILLE (mm)	lésions associées
1	1	1974	32	MG	Haut	15	non
2	1	1978	35	0	Intermediaire	20	nécrose
3	1	1980	36	IRM	Intermédiaire	0,5	nécrose et microcalcifications
4	1	1977	37	MG+IRM	Haut	Multifocal	nécrose
5	1	1971	39	IRM	Haut	Multifocal	non
6	1	1970	40	MG	Haut	Multifocal	necrose
7	1	1975	41	MG	Intermédiaire	5	nécrose et microcalcifications
8	1	1975	41	MG	Haut	15	nécrose
9	1	1963	42	MG+IRM	Haut	30	nécrose
10	1	1969	43	MG+IRM	Intermediaire	9	non
11	1	1965	45	MG	Intermediaire	0,5	non
12	1	1960	45	MG	Haut	1	nécrose
13	1	1963	48	MG+IRM	Haut	15	non
14	1	1957	54	IRM	Intermediaire	Multifocal	nécrose
15	1	1954	57	MG+IRM	NC	30	nécrose
16	1	1952	58	MG	Haut	11	non
17	1	1946	65	MG	Intermediaire	10	non
18	1	1941	70	MG	Intermediaire	15	nécrose
19	2	1983	31	MG+IRM	Intermédiaire	1	nécrose
20	2	1983	33	IRM	Haut	10	microcalcifications
21	2	1976	34	MG+IRM	Haut	Multifocal	microcalcifications
22	2	1980	35	MG	Haut	Multifocal	non
23	2	1974	41	0	Haut	4	non
24	2	1964	43	MG	Haut	NC	non
25	2	1964	47	MG	Intermediaire	3	non
26	2	1967	49	MG+IRM	Haut	3	non
27	2	1963	50	0	Haut	Multifocal	microcalcifications
28	2	1957	51	IRM	Haut	20	nécrose
29	2	1960	51	IRM	NC	11	non
30	2	1964	51	0	Intermediaire	22	nécrose
31	2	1956	54	IRM	Bas	3	non
32	2	1950	59	MG	Haut	10	nécrose
33	2	1951	64	MG+IRM	Intermediaire	54	non
34	2	1946	66	MG+IRM	Intermédiaire	1	non
35	2	1939	71	MG+IRM	Intermédiaire	30	nécrose
36	2	1939	74	MG+IRM	Intermédiaire	Multifocal	non

Population globale (BRCA1+BRCA2) :

Le tableau 2 représente la répartition des résultats d'examens d'imageries obtenus dans la population globale.

Pour 4 patientes, mammographie comme IRM étaient négatives : le CCIS avait été diagnostiqué sur des pièces de mastectomie prophylactique (2 patientes BRCA1, et 2 BRCA 2). Dans les 4 cas, les CCIS étaient de grade intermédiaire. Pour ces 4 patientes, les examens d'imageries étaient disponibles sur le PACS et avaient été relus. Chez une patiente, il existait un rehaussement matriciel physiologique marqué bilatéral, potentiellement masquant.

	IRM positive(%)	IRM négative(%)	
Mammographie positive(%)	12 (33)	13 (36)	25
Mammographie négative(%)	7 (20)	4 (11)	11
	19	17	36

Tableau 2 : Résultats des examens d'imagerie dans la population globale d'étude

Chez 13 patientes, l'IRM était négative et la mammographie positive. Pour 4 de ces patientes, les examens d'imageries étaient disponibles dans le PACS. Chez 2 de ces 4 patientes, il existait sur l'IRM un rehaussement matriciel physiologique modéré ou marqué bilatéral, potentiellement masquant (qui avait été décrit dans le compte rendu d'IRM). Lors de l'étude des comptes rendus IRM, il y avait 3 cas de rehaussement matriciel physiologique marqué ou modéré bilatéral potentiellement masquant et 3 cas de rehaussement non masse régional stable depuis plus de deux ans dans la région où il existait un foyer de microcalcifications correspondant au CCIS.

Le tableau 3 représente la sensibilité de la mammographie, de l'IRM et du couple mammographie+IRM dans les différents groupes étudiés (pour les CCIS). Dans la population globale, la sensibilité de la mammographie était de 69,4%, celle de l'IRM de 52,8% celle de la mammographie + IRM de 88,8% ; ($p < 0.001$ IC 95%= 0,79 ;0,99).

	Mammographie(%)	IRM(%)	Mammographie+IRM(%)	p-value
Population totale	25/36 (69,4)	19/36(52,8)	32/36(88,8)	0,001
BRCA1	14/18 (77,7)	8/18(44,4)	17/18(94,4)	0,009
BRCA2	11/18(61,1)	11/18(61,1)	15/18(83,3)	0,09
Moins de 40 ans	6/10(60)	6/10(60)	9/10(90)	0,06

Tableau 3 : Sensibilité de la mammographie, de l'IRM, de la mammographie+IRM dans les différents groupes pour les CCIS.

Trois patientes étaient classées ACR 3 en mammographie et/ou en IRM.

Dans les deux cas où l'IRM était classée ACR 3 (patientes âgées de moins de 40 ans et mutées BRCA 2), la mammographie a montré des foyers de microcalcifications suspects, ACR 4. Les biopsies sous stéréotaxie ont montré des lésions de CCIS.

La mammographie avait été classée ACR 3 une fois (foyer de microcalcifications considéré peu suspect), chez une patiente mutée BRCA1, âgée de 45 ans, avec une IRM normale (ACR1). La patiente a finalement bénéficié d'une biopsie stéréotaxique qui a révélé un CCIS de haut grade.

Tableau 4:

Grade histologique sur population globale, chez les BRCA 1 et BRCA 2

	bas	intermédiaire	haut	inconnu
population totale	1(2,8%)	15(41,7%)	18(50%)	2(5,5%)
BRCA 1	0(0%)	8(44,4%)	9(50%)	1(5,6%)
BRCA 2	1(5,6%)	7(38,8%)	9(50%)	1(5,6%)

Le tableau 4 représente le grade histologique des CCIS dans la population générale d'étude. Chez 2 patientes (5,5%) pour lesquelles la chirurgie et l'analyse anatomopathologique n'avaient pas été réalisées à l'IC, ces données n'étaient pas disponibles. 50% des patientes présentaient un haut grade histologique, 41,6% étaient de grade histologique intermédiaire.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de grade histologique entre les patientes ayant une mammographie négative et celles ayant une mammographie

positive ($p=0,57$ IC 95% $=(-0,66 ; 0,38)$), ni entre les patientes ayant une IRM négative et celles ayant une IRM positive ($p= 0.54 ; IC95= (-0.27 ; 0.51)$). Le grade des CCIS diagnostiqués avec l'IRM seule et la mammographie seule était similaire ($p = 0.46$ IC95% $=-1.14 ; 0.57$). Les patientes ayant un CCIS de haut grade n'ont pas plus été détectées par une des méthodes d'imagerie que les autres patientes ($p= 0.32 ; IC95= (-0.23 ; 0.45)$).

La taille des CCIS sur la pièce d'histologie définitive a été étudiée. Chez une patiente (2,8%) pour laquelle la chirurgie n'avait pas été réalisée à l'IC, cette donnée n'était pas disponible. 8 patientes (22,2%) avaient une atteinte multifocale, définie par au moins deux foyers de CCIS séparés par du tissu sain. 30,5% des CCIS mesuraient moins de 10 mm, 44,4% des CCIS mesuraient plus de 10 mm, la plus volumineuse des lésions mesurait 54 mm.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de taille entre les patientes ayant une mammographie négative et celles ayant une mammographie positive ($p=0,19 > 0,05 ; IC95%=-13,99 ; 3,09$) ; ni entre les patientes ayant une IRM négative et celles ayant une IRM positive ($p=0.23 > 0,05 IC95%=-12.02 ; 3.00$). La taille des CCIS trouvée avec l'IRM seule et la mammographie seule était similaire ($p = 0.72$ IC95% $=-14.72 ; 10.63$).

Sur les 8 patientes ayant une atteinte multifocale, 2 (25%) avaient été diagnostiquées sur des pièces de mastectomies prophylactiques, 1 (12,5%) par l'IRM seule, 1 (12,5%) par la mammographie seule et 4 (50%) par les deux méthodes.

Dans les sous groupes BRCA 1 et BRCA2, la répartition en grade était la même, la seule différence était la présence d'un CCIS de bas grade (2,8%) chez une patiente BRCA2.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de taille et de grade histologique des CCIS entre les patientes BRCA 1 et BRCA2. ($p = 0.64$ IC95% $=-0.31 ; 0.49$) ; ($p= 0.57$ IC95% $=-5.85 ; 10.26$)

Sous groupe BRCA 1 :

Le tableau 5 représente les résultats d'examens d'imagerie chez les patientes porteuses de la mutation génétique BRCA1 (18 patientes).

L'âge moyen était de 46,5 ans (écart-type : 10,1ans).

50% étaient positives uniquement en mammographie, 17% uniquement en IRM.

La sensibilité de l'IRM était de 44,4%, celle de la mammographie était de 77,7%, celle de l'IRM+mammographie était de 94,4%. ($p = 0,009$ IC 95%= 0,22 ;0,68)

	IRM positive (%)	IRM negative (%)	
Mammographie positive(%)	5(28)	9(50)	14
Mammographie négative(%)	3(17)	1(5)	4
	8	10	18

Tableau 5 : Résultats des examens d'imagerie dans la population BRCA1

Sous groupe BRCA2 :

Le tableau 6 représente les résultats d'examens d'imagerie chez les patientes porteuses de la mutation génétique BRCA2 (18 patientes).

L'âge moyen était de 50,2 ans (écart-type : 12,9ans)

22% étaient positives uniquement en mammographie, 22% uniquement en IRM.

La sensibilité de la mammographie et de l'IRM étaient toutes deux de 61,1%.

Celle de l'IRM+mammographie était de 83,3%.

	IRM positive (%)	IRM negative (%)	
Mammographie positive(%)	7(39)	4(22)	11
Mammographie négative(%)	4(22)	3(17)	7
	11	7	18

Tableau 6 : Résultats des examens d'imagerie dans la population BRCA2

Patientes de moins de 40 ans :

Le tableau 7 représente les résultats d'examens d'imagerie chez les patientes ayant un âge inférieur ou égal à 40 ans. 10 patientes (27%) étaient âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic.

30% avaient respectivement été diagnostiquées par la mammographie seule, par l'IRM seule et par les deux examens d'imagerie. La sensibilité de la mammographie et de l'IRM étaient la même de 60%, celle de l'IRM + mammographie était de 90%.

Il n'y avait pas de différence significative de la sensibilité du couple mammographie +IRM chez les patientes de moins de 40 ans en comparaison des plus de 40 ans (Se=90% versus SE=88,4%). 70% des patientes avaient des CCIS de haut grade.

	IRM positive (%)	IRM négative(%)	
Mammographie positive(%)	3(30)	3(30)	6
Mammographie négative(%)	3(30)	1(10)	4
	6	4	10

Tableau 7 : Résultats des examens d'imagerie dans la population de moins de 40 ans

IV DISCUSSION

Notre étude rétrospective monocentrique montre l'intérêt de la détection précoce des CCIS chez les patientes mutées, par la surveillance annuelle comprenant IRM et mammographie. La mammographie a révélé 36% des cas de CCIS chez des femmes âgées de 40 à 58 ans qui n'avaient pas été détectées par l'IRM. Dans la population d'ensemble, le couple mammographie+IRM a montré une sensibilité plus élevée (88,8%) que la mammographie seule ($p < 0,05$) et que l'IRM seule ($p < 0,05$).

La sensibilité des techniques d'imagerie de dépistage conjointes était significativement plus élevée de 36 % que l'IRM seule et de 19,4% que la mammographie seule.

L'IRM était moins sensible que la mammographie pour la détection du CCIS chez les FAR, ce qui concordait avec une partie de la littérature.

Par contre, la supériorité de l'IRM sur la mammographie pour la détection des cancers invasifs chez ces patientes mutées a été largement prouvée.

Nos résultats sont en effet en accord avec l'étude de Jan(31) qui obtenait une amélioration de la sensibilité de 47.2% par l'ajout de la mammographie pour le diagnostic des CCIS, notamment chez les femmes jeunes. La méta-analyse de Xuan Phi (29) obtenait une amélioration de la sensibilité de 47,2% à 54.2% par l'ajout de la mammographie chez les patientes BRCA2 présentant une néoplasie de stade très précoce (CCIS et carcinome infiltrant de moins de 1 cm).

La sensibilité obtenue pour l'IRM (Se= 52,8%) est concordante (voire un peu meilleure) en comparaison de la méta analyse de Xuan Phi de 36,6%(29), de l'étude d'Evans de 44,4% (32) et de l'étude de Sung de 29%(33).

Ces résultats sont par contre en désaccord avec de nombreux autres travaux, obtenant de meilleures sensibilités pour l'IRM. C'est pourquoi certains auteurs concluent à l'absence d'intérêt d'ajouter la mammographie. Ainsi, l'étude de Rield (34) obtient pour les CCIS une sensibilité de l'IRM de 100% (dont la moitié n'est visible qu'en IRM), et de 36% pour la mammographie sans qu'aucun CCIS n'ait été diagnostiqué uniquement par celle-ci. L'étude évaluant le programme de dépistage Canadien des FAR (35) avait détecté 8 CCIS avec une sensibilité de l'IRM de 100% (dont 75% en IRM seule), de la mammographie de 25% visible (aucune lésion n'était visible en

mammographie seulement). L'étude prospective de Passaperuma (36) sur le dépistage des femmes BRCA par IRM a trouvé 20 cas de CCIS, avec une sensibilité de l'IRM de 80% et de 15% pour la mammographie ; cependant, deux cancers n'avaient pas été vus à l'IRM mais diagnostiqués à la mammographie et correspondaient à des CCIS. Chez les BRCA1, la sensibilité de la mammographie était supérieure à celle de l'IRM (77,7% vs 44,4%) et il existait un apport significatif à réaliser conjointement les deux techniques d'imagerie. Étant donné que les BRCA1 sont plus susceptibles de présenter une apparition précoce de la maladie agressive (37), il est important de maximiser le potentiel de détection du cancer à un stade pré-invasif en réalisant dès 30 ans la mammographie et l'IRM annuelles.

Les BRCA présentent une proportion plus importante de lésions de haut grade de CCIS que la population générale : l'étude de Banu A. (38) sur la prévalence des lésions pré invasives chez les patientes BRCA 1 et 2 a montré que 70% des CCIS des BRCA1 et 62% des CCIS des BRCA2 étaient des tumeurs de haut grade par rapport à 38% dans la population générale. L'étude de E. Shelley Hwang (39) sur les caractéristiques des CCIS chez les femmes BRCA en comparaison aux femmes à haut risque non mutées retrouve 69% de CCIS de haut grade chez les patientes BRCA1 et 40% chez les BRCA 2 contre 46% chez les patientes non mutées, retrouvant donc des tumeurs de plus haut grade et donc plus à risque d'évoluer vers une voie invasive chez les patientes BRCA1. Les taux que nous avons trouvés de 50% de haut grade chez les BRCA 1 et 2 diffèrent de ces précédentes études, particulièrement pour les BRCA 1. Cette différence pourrait tenir au fait que nous n'avons pas inclus les patientes avec microinvasion, contrairement à ces études dans lesquelles les CCIS étaient associés ou non à des CCI et de la microinvasion. Ce taux reste tout de même plus élevé que les données d'une analyse épidémiologique issue de la population générale aux Etats Unis(40), les taux de CCIS de haut grade des femmes de moins de 80 ans étant de 36%.

L'étude de Kuhl obtenait une excellente sensibilité de l'IRM pour les hauts grades histologiques(17). Nous n'avons pas retrouvé ces résultats, les patientes présentant des CCIS de haut grade n'étant pas plus détectées par l'IRM que les autres grades (mais ce résultat peut être dû au moins en partie au nombre de cas limité de notre étude).

La taille des lésions n'influe pas sur la méthode diagnostique des CCIS dans notre travail. Cela est en accord avec de précédentes études ne retrouvant pas de corrélation entre la taille et la méthode d'imagerie(41) (42).

Nous avons considéré que les trois patientes classées ACR 3 étaient positives en accord avec les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCA)(43), qui préconisent la réalisation de macrobiopsie stéréotaxique pour tout foyer de microcalcifications classé supérieur à ACR2 chez les FAR. Ceci a été appliqué dans le cas de l'ACR3 mammographique, qui s'est révélé être un CCIS. Dans les deux cas d'ACR3 IRM, la prise en charge avait de plus été orientée par la classification ACR4 mammographique, révélant deux CCIS.

L'âge moyen au moment du diagnostic d'un CCIS était inférieur (de 10,8 années) dans cette population par rapport au CCIS dans la population générale (données d'une étude épidémiologique issue du SEER entre 2000 et 2012 (40) (<http://seer.cancer.gov/>)).

Par contre, l'âge moyen des cancers de notre étude était de 46,5 ans pour les BRCA1 et 50,2 ans pour les BRCA 2, donc plus élevé que l'âge médian classiquement décrit pour la survenue des cancers chez ces patientes (40 et 43 ans respectivement (10)). Cela est probablement dû au fait que notre population incluait uniquement des CCIS purs, qui sont plus rares dans cette population, et donc peu représentatifs des cancers chez ces patientes.

Pour évaluer les différences potentielles dans la détection du cancer selon l'âge, nous avons divisé la population de l'étude en patientes âgées de moins de 40 ans et de plus de 40 ans. La détection à la fois en mammographie et en IRM n'a pas différé significativement entre les deux groupes d'âge. Ceci était cohérent avec les résultats de Riedl et al. (34) qui montraient que l'âge n'affectait pas de manière significative les sensibilités de l'IRM et de la mammographie chez les patientes BRCA.

La principale limite de notre étude résidait dans le faible effectif de la population.

Il était principalement dû à l'exclusion des patientes pour lesquelles un CCI était associé ou pour lesquelles de la micro invasion était associée.

Ceci est cohérent avec les données de la littérature. Dans l'étude de Papasserouna en 2012 s'intéressant à un programme de dépistage par mammographie et IRM chez les patientes BRCA 1 et 2, la proportion de CCIS était de 27 % (14/51 patientes), dont 29% (4/14 patientes) s'associaient à une micro invasion (36). L'exclusion de ces patientes a par conséquent considérablement diminué l'effectif de notre population. Le pronostic des CCI étant identique au pronostic des CCIS présentant de la micro invasion (12) mais différent du pronostic des CCIS purs, il était donc cohérent d'exclure ces deux premiers cas.

Le faible effectif de la population est aussi lié à l'exclusion des patientes n'ayant pas bénéficié en préopératoire de mammographie ou d'IRM mammaire.

En effet, certaines patientes n'avaient pas bénéficié de la mammographie par refus de celle-ci, par peur du caractère irradiant.

Par ailleurs, certaines patientes n'avaient pas bénéficié de l'IRM. Tout d'abord, certaines présentaient des contre indications relatives (claustrophobie, insuffisance rénale terminale) ou absolues (pacemaker). Pour d'autres, cela était dû à un problème d'accessibilité à l'IRM, notamment pour les examens antérieurs aux années 2010. Enfin, dans certains cas, l'IRM n'avait pas été réalisée car la mammographie et les biopsies stéréotaxiques avaient été réalisées en premier lieu et une décision de mastectomie bilatérale avait été prise par la patiente à l'annonce des résultats.

Une autre limite de notre étude est le caractère rétrospectif. L'ensemble du dossier des patientes était informatisé, la date de début d'utilisation du logiciel Elios étant antérieur à la date de début d'inclusion des patientes (2005). Les données ne provenant pas de l'IC avaient été scannées et intégrées à l'ensemble du dossier. Ainsi, aucune donnée n'avait été perdue concernant les comptes rendus des examens d'imagerie de type mammographie ou IRM, des examens d'anatomopathologie, ainsi que des résultats biologiques confirmant la mutation BRCA 1 ou BRCA 2. Par ailleurs, la survenue de CCIS pur chez les patientes suivies était un événement rare : si une étude prospective avait été réalisée, la période d'inclusion pour obtenir un nombre de patientes suffisant aurait été très longue.

Notre étude était également limitée par l'absence de lecture en aveugle des différentes modalités d'imagerie et par un ordre de réalisation des examens fluctuant ce qui aurait pu influencer positivement ou négativement sur les performances diagnostiques.

Les études évaluant l'apport de l'IRM pour le CCIS ont montré qu'il existait une courbe d'apprentissage (16), avec une différence de sensibilité significative en fonction de l'expérience du radiologue. Même si notre travail a été réalisé dans un centre expert, par des radiologues spécialisés, ce biais lié à l'apprentissage a pu intervenir.

Notre étude a inclus des patientes pour lesquelles le diagnostic de CCIS a été fait entre 2005 et 2017. Le constant progrès des machines d'IRM ainsi que des techniques de réalisation d'IRM mammaire sont à l'origine d'une amélioration notable de la qualité des examens, celle-ci étant remarquable si l'on compare un examen d'IRM mammaire réalisé en 2005 à un examen de 2017. Ce biais lié à la qualité des examens d'imagerie a pu intervenir et être responsable d'une augmentation du nombre d'examen IRM faussement négatifs.

L'étude des IRM négatives a montré qu'il existait chez 23% des patientes (3/13 patientes) un rehaussement matriciel physiologique modéré ou marqué bilatéral potentiellement masquant, pouvant également être à l'origine d'examen IRM faussement négatif. L'étude de Dontchos et al (44) a montré que la présence d'un rehaussement matriciel physiologique modéré ou marqué lors des examens IRM de dépistage des femmes à haut risque était associé à un risque 9 fois plus élevé de développer un cancer du sein lors du suivi, probablement en lien avec l'élévation du risque d'examen classé faussement négatif.

La valeur diagnostique de l'échographie n'a pas été évaluée, mais celle-ci n'est pas systématiquement recommandée dans le dépistage annuel des FAR (elle est laissée à l'appréciation du radiologue). De plus une étude récente évaluant l'apport de l'échographie biannuelle en complément de la mammographie et de l'IRM annuelle chez les FAR n'a pas mis en évidence de détection supplémentaire par l'échographie (31).

Le principal but du diagnostic précoce chez les FAR est d'améliorer la survie de ces patientes. L'étude d'Evans réalisant conjointement à l'analyse des performances diagnostiques de la mammographie et de l'IRM une analyse de la survie à 5 ans et 10 ans a obtenu en parallèle d'une amélioration des performances diagnostiques une

amélioration de la survie des patientes mutées BRCA, surtout chez les BRCA 2 tous stades de cancer confondus. (32)

Il n'y a pas à ce jour d'étude évaluant en complément des performances diagnostiques des examens d'imagerie pour les CCIS chez les FAR une analyse de la survie, qui permettrait d'évaluer l'impact du diagnostic précoce des CCIS.

En conclusion, la mammographie annuelle associée à l'IRM mammaire a conduit à une détection supplémentaire de CCIS chez les porteuses de mutation BRCA, sans différence liée à l'âge chez les femmes de plus ou moins de 40 ans et sans différence liée au grade histologique ou à la taille du CCIS.

Une analyse conjointe de la survie pourrait être réalisée, pour évaluer l'impact du diagnostic de CCIS sur celle-ci.

REFERENCES :

1. INCA. les cancers en france. 2016.
2. 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;372:2353-8.
3. Tardivon A, Malhaire C. Cancer du sein (I). Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitestr534-42047](http://www.em-premium.com/les-donnees-cliniques/534-42047) [Internet]. 21 juill 2009 [cité 22 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.rproxy.sc.univ-paris-diderot.fr/article/221872/references/#bib8>
4. Pujol P. Prédispositions Familiales Aux Cancers Du Sein: Familial Predisposition to Breast Cancer. *Imag Femme*. 2004;14(2):141–144.
5. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, et al. Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med*. 19 juill 2001;345(3):159-64.
6. Hoogerbrugge N, Kamm YJL, Bult P, Landsbergen KM, Bongers EMHF, Brunner HG, et al. The impact of a false-positive MRI on the choice for mastectomy in BRCA mutation carriers is limited. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2008;19(4):655-9.
7. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. oct 2016;212(4):660-9.
8. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol JACR*. janv 2010;7(1):18-27.
9. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Familial Breast Cancer: The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer in Primary, Secondary and Tertiary Care: Update [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2006 [cité 24 nov 2017]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62028/>
10. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque - Ref : RECOBRCA17 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>

11. Sobol H, Jacquemier J, Stoppa-Lyonnet D, Eisinger F, Birnbaum D. Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes BRCA1 et BRCA2: aspects moléculaires et morphologiques. Expert Collect FNCLCC-INSERM Risques Héréditaires Cancer Sein L'ovaire Quelle Prise En Charge. 1997;91-115.
12. Imagerie de la femme : sénologie, BAZOT Marc, TARDIVON Anne - Pages liminaires [Internet]. calameo.com. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.calameo.com/read/001282136d4446ebca398>
13. The fourth EORTC DCIS Consensus meeting (Château Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23-24 January 1998)--conference report. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9893649>
14. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of Ductal Carcinoma In Situ in Women Undergoing Screening Mammography. JNCI J Natl Cancer Inst. 16 oct 2002;94(20):1546-54.
15. Boisserie-Lacroix M, Catena V, Depetiteville M-P. Atlas BI-RADS ACR IRM 2013 : quels changements ? Imag Femme. 1 mars 2017;27(1):16-24.
16. Warner E, Causer PA, Wong JW-N, Wright FC, Jong RA, Hill KA, et al. Improvement in DCIS Detection Rates by MRI Over Time in a High-Risk Breast Screening Study: DCIS Detection Rates by MRI Over Time. Breast J. janv 2011;17(1):9-17.
17. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet Lond Engl. 11 août 2007;370(9586):485-92.
18. Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, Gönen M, Bernard-Davila B, Morris EA, et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. juin 2017;163(3):565-71.
19. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 févr 2001;19(4):924-30.
20. Komenaka IK, Ditkoff B-A, Joseph K-A, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. Cancer. 15 mai 2004;100(10):2079-83.
21. Vasen HFA, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJE, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. Eur J Cancer. 1 mars 2005;41(4):549-54.
22. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic Screening for Breast Cancer. N Engl J Med. 24 avr 2003;348(17):1672-80.

23. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet Lond Engl.* 24 mai 1997;349(9064):1505-10.
24. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 5 août 1998;90(15):1138-45.
25. Yang RL, Mick R, Lee K, Graves HL, Nathanson KL, Domchek SM, et al. DCIS in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: prevalence, phenotype, and expression of oncodrivers C-MET and HER3. *J Transl Med [Internet].* 24 oct 2015 [cité 23 nov 2017];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619378/>
26. Mazzola E, Cheng S-C, Parmigiani G. The penetrance of ductal carcinoma in situ among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2013;137(1):315-8.
27. Narayan AK, Visvanathan K, Harvey SC. Comparative effectiveness of breast MRI and mammography in screening young women with elevated risk of developing breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* août 2016;158(3):583-9.
28. Obdeijn I-M, Winter-Warnars GAO, Mann RM, Hooning MJ, Hunink MGM, Tilanus-Linthorst MMA. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2014;144(3):577-82.
29. Phi X-A, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer.* 15 mars 2016;114(6):631-7.
30. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2012;198(3):W292-295.
31. van Zelst JCM, Mus RDM, Woldringh G, Rutten MJCM, Bult P, Vreemann S, et al. Surveillance of Women with the BRCA1 or BRCA2 Mutation by Using Biannual Automated Breast US, MR Imaging, and Mammography. *Radiology.* nov 2017;285(2):376-88.
32. Evans DG, Gareth ED, Kesavan N, Nisha K, Lim Y, Yit L, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2014;145(3):663-72.
33. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, et al. Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results. *Radiology.* 20 avr 2016;280(3):716-22.

34. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, et al. Triple-Modality Screening Trial for Familial Breast Cancer Underlines the Importance of Magnetic Resonance Imaging and Questions the Role of Mammography and Ultrasound Regardless of Patient Mutation Status, Age, and Breast Density. *J Clin Oncol.* avr 2015;33(10):1128-35.
35. Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D, Majpruz V, Horgan M, Carroll JC, et al. Effectiveness of Screening With Annual Magnetic Resonance Imaging and Mammography: Results of the Initial Screen From the Ontario High Risk Breast Screening Program. *J Clin Oncol.* 20 juill 2014;32(21):2224-30.
36. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer.* 26 juin 2012;107(1):24-30.
37. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* avr 2007;57(2):75-89.
38. Bayraktar S, Elsayegh N, Gutierrez Barrera AM, Lin H, Kuerer H, Tasbas T, et al. Predictive Factors for BRCA1/BRCA2 Mutations in Women With Ductal Carcinoma In Situ. *Cancer.* 15 mars 2012;118(6):1515-22.
39. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, Crawford BB, Esserman LJ, Ziegler JL. Ductal Carcinoma In Situ in *BRCA* Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 9 févr 2007;25(6):642-7.
40. Ward EP, Weiss A, Blair SL. Incidence and treatments of DCIS in octogenarians: grade matters. *Breast Cancer Res Treat.* 1 sept 2017;165(2):403-9.
41. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination. *JAMA.* 15 sept 2004;292(11):1317-25.
42. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2001;19(15):3524-31.
43. Chérel P, Berment H, De Maulmont C, Khayat R, Langer A. Gestion des microcalcifications dans le contexte de femmes à risque de cancer du sein. *Imag Femme.* 1 déc 2010;20(4):185-91.
44. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? *Radiology.* 12 mai 2015;276(2):371-80.

RESUME

Objectif L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt de la mammographie en complément de l'IRM chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 ou BRCA2 pour le diagnostic des carcinomes canaux in situ (CCIS).

Matériel et méthodes Nous avons réalisé une étude rétrospective entre 2005 et 2017 sur une cohorte de patientes mutées BRCA 1 ou BRCA 2. Les patientes incluses avaient un diagnostic de CCIS après mastectomie partielle ou totale.

Elles étaient suivies dans le cadre du protocole Femme à haut Risque (FAR) et ont bénéficié dans leur suivi annuel d'une IRM mammaire et d'une mammographie. Les sensibilités de la mammographie, de l'IRM et du couple mammographie+IRM ont été calculées. Les patientes BRCA 1 et BRCA 2 ont été analysées séparément. L'âge, le grade et la taille des CCIS ont été étudiés.

Résultats Sur l'ensemble de la population, l'ajout de la mammographie augmentait la sensibilité de l'IRM (sensibilité de l'IRM seule 52.8%; avec la mammographie 88.8% ($p < 0.05$)). Cet apport était encore plus marqué dans le sous-groupe des patientes BRCA1 chez qui la moitié des CCIS était diagnostiquée par la mammographie seule, Il n'y avait pas de différence significative dans la taille ou le grade en fonction du mode de diagnostic.

Conclusion La mammographie améliore nettement les performances de l'IRM mammaire pour le diagnostic de CCIS dans la population étudiée dans sa globalité (BRCA1 et BRCA2).

Mots clés : CCIS – BRCA1 – BRCA2 – mammographie – IRM – IRM mammaire – Cancer du sein – Femme A haut Risque – FAR

Background: We investigated the additional contribution of mammography to MRI for screening in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) diagnosis.

Methods: We performed a retrospective study between 2005 and 2017 on a cohort of BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. The included patients had a diagnosis of DCIS after partial or total mastectomy. They were followed as High-Risk Women protocol and benefited in their annual follow-up of a breast MRI and a mammography.

Sensitivity of mammography, MRI and the combination of these tests was calculated. BRCA 1 and BRCA 2 patients were analysed separately. The age, grade and size of DCIS were studied.

Results: In the general population, the addition of mammography increased the sensitivity of MRI (sensitivity of MRI alone 52.8%, with mammography 88.8% ($p < 0.05$)). This contribution was higher in the subgroup of BRCA1 patients in whom half of DCIS was diagnosed by mammography alone, there was no significant difference in size or grade depending on the mode of diagnosis.

Conclusion

Mammography significantly improves the performance of breast MRI for the diagnosis of DCIS in the study population as a whole (BRCA1 and BRCA2).

Key words:

DCIS – BRCA1 – BRCA2 – mammography – MRI – breast MRI – high-risk women – Breast cancer