

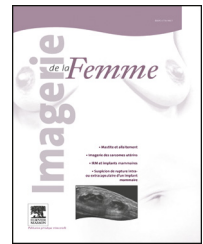


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Quand une tumeur en cache une autre... Angiosarcome mammaire radio-induit bilatéral multirécidivant associé à la récidive d'un carcinome canalaire invasif mucineux



When one tumour hides another... Multirecurrent bilateral radiation-induced breast angiosarcoma associated with recurrence of mucinous invasive ductal carcinoma

Caroline Chabot^{a,*}, Corneliu-George Coman^a,
Caroline Duhem^a, Fernand Ries^a,
Felix Kleine Borgmann^c, Olfa Chouchane Mlik^d,
Dounia El Azzouzi^a, Daniel Janssens^a

^a Centre hospitalier de Luxembourg, sénologie, 4, rue Nicolas-Ernest-Barblé, 1210 Luxembourg, Luxembourg

^b Université catholique de Louvain, avenue Emmanuel-Mounier 51, Bruxelles Woluwe, Belgique

^c Luxembourg Institute of Health, 6A, rue Nicolas-Ernest-Barblé, 1210 Luxembourg, Luxembourg

^d Laboratoire national de la santé, 1, rue Louis-Rech, 3555 Dudelange, Luxembourg

Reçu le 14 mars 2023 ; reçu sous la forme révisée le 23 mars 2023 ; accepté le 27 mars 2023
Disponible sur Internet le 20 avril 2023

MOTS CLÉS

Angiosarcome ;
Cancer du sein ;
Radiothérapie

Résumé Cet article rapporte le cas d'une patiente âgée de 59 ans qui s'est présentée avec des mastodynies droites et une induration mammaire depuis 4 semaines, dans un contexte de traitement conservateur d'un cancer canalaire invasif de type mucineux 8 ans auparavant, associé à une hormonothérapie et à des séances de radiothérapie. L'échographie a montré un épaississement du derme et une densification du stroma mammaire, ce qui a conduit à une exploration plus approfondie, incluant une IRM, des microbiopsies échoguidées et une TEP-TDM, confirmant le diagnostic d'angiosarcome mammaire radio-induit. Une mastectomie préventive gauche a révélé un angiosarcome mammaire radio-induit bilatéral. L'IRM de suivi à 1 an a montré la présence de lésions nodulaires suspectes sur la paroi thoracique droite qui se sont avérées

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caroline.chabot@student.uclouvain.be (C. Chabot).

être une récurrence du carcinome mammaire primitif, tandis que l'angiosarcome mammaire récidivait également plusieurs fois à droite. Dans cet article, nous détaillons les particularités radiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques de l'angiosarcome mammaire radio-induit.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Angiosarcoma;
Breast cancer;
Radiotherapy

Summary We report the case of a 59-year-old patient who presented with right mastodynia and breast induration for 4 weeks, in the context of conservative treatment of invasive ductal cancer of the mucinous type 8 years ago associated with hormone therapy and radiotherapy sessions. Ultrasound showed thickening of the dermis and densification of the breast stroma, which led to further exploration, including MRI, ultrasound-guided microbiopsies and a PET-CT, confirming the diagnosis of radiation-induced breast angiosarcoma. Left preventive mastectomy revealed bilateral radiation-induced breast angiosarcoma. The one-year follow-up MRI showed the presence of suspicious nodular lesions on the right chest wall, which proves to be a recurrence of the primary breast carcinoma, while the breast angiosarcoma will also recur several times on the right. We will detail the radiological, anatomopathological, therapeutic and prognostic particularities of radiation-induced breast angiosarcoma.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'angiosarcome mammaire est une pathologie rare mais d'incidence croissante ; il représente aujourd'hui entre 0,05 et 0,3 % des tumeurs mammaires malignes [1]. L'angiosarcome primitif envahit surtout le tissu mammaire chez la femme jeune. Il est distingué de l'angiosarcome secondaire, qui atteint surtout le derme et/ou le parenchyme mammaire chez des femmes ménopausées, dans un contexte de lymphœdème chronique après une mastectomie ou une radiothérapie chez des patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Il est bilatéral dans 21 % des cas [2].

Dans cet article, nous rapportons, à notre connaissance, le premier cas décrit dans la littérature d'angiosarcome mammaire radio-induit bilatéral associé à la récurrence concomitante du cancer mammaire primitif.

Observation clinique

Il s'agissait d'une patiente âgée de 59 ans, mère de deux enfants, ménopausée depuis l'âge de 51 ans et allergique aux produits de contraste iodés. Sa tante est décédée d'un cancer du sein à l'âge de 40 ans et sa cousine maternelle a également été atteinte d'un cancer du sein à l'âge de 45 ans. La patiente n'était pas porteuse de mutations dans les gènes de haute pénétrance (tels que *BRCA1/BRCA2* ou *TP53*), ni dans les gènes de plus faible pénétrance. Elle avait un antécédent de carcinome canalaire infiltrant de type mucineux (de stade IIA) du quadrant inféro-interne du sein droit (de stade T2 N0 M0) 8 ans auparavant. La taille tumorale était de 22 mm et présentait des récepteurs fortement positifs aux œstrogènes et à la progestérone. Elle avait bénéficié d'un traitement conservateur (tumorectomie du quadrant inféro-interne droit et curage du ganglion sentinelle), ainsi que d'une hormonothérapie adjuvante (anastrozole) pendant 5 ans et des séances de radiothérapie (dose totale de

60 Gy dans le lit tumoral, soit un équivalent radiobiologique de 66 Gy sur 5 semaines).

La patiente s'était présentée pour des mastodynies droites et une induration mammaire depuis 4 semaines, sans lésion cutanée associée. Le bilan mammographique réalisé 5 mois plus tôt était sans particularité. Sur l'échographie, un épaississement du derme et un lymphœdème étaient observés, sans masse systématisée, ni lésion focale. Le cliché mammographique de profil droit réalisé montrait une légère majoration de la densité du stroma mammaire au niveau des secteurs supérieurs de la glande, sans microcalcification suspecte ni cytotéatonécrose associée (Fig. 1).

En pratique, il fut décidé de compléter le bilan tout d'abord par IRM. Cet examen a retrouvé un épaississement important du derme associé à un lymphœdème habitant avant tout, la région rétroaréolaire profonde, sans masse bien systématisée. La courbe de rehaussement présentait une composante ascendante abrupte, suivi sur les acquisitions tardives par un phénomène de *wash-out* (courbe de type III) (Fig. 2).

Des microbiopsies sous contrôle échographique de la lésion, classée 4C selon le Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) de l'American College of Radiology (ACR), ont été réalisées au sein de deux plages d'aspect plus hypoéchogène. En tout, six carottes très hémorragiques et nécrotiques ont été prélevées à l'aide d'une aiguille 14 G, révélant des lésions d'aspect histologique compatible avec un angiosarcome mammaire moyennement différencié (Fig. 3). L'expression du gène *C-MYC* a confirmé la nature postradique de celui-ci.

Dès lors, la patiente a bénéficié d'une mastectomie droite d'une reprise chirurgicale radicale sans reconstruction le mois suivant. Les dimensions tumorales, après l'analyse histologique, étaient d'environ 11,5 cm × 5,5 cm × 5,5 cm. Une mastectomie prophylactique gauche a également été réalisée, à la demande de la patiente. L'analyse de la pièce opératoire a révélé aussi un angiosarcome bien différencié radio-induit de 10 mm de grand axe, ne pouvant être clairement individualisé

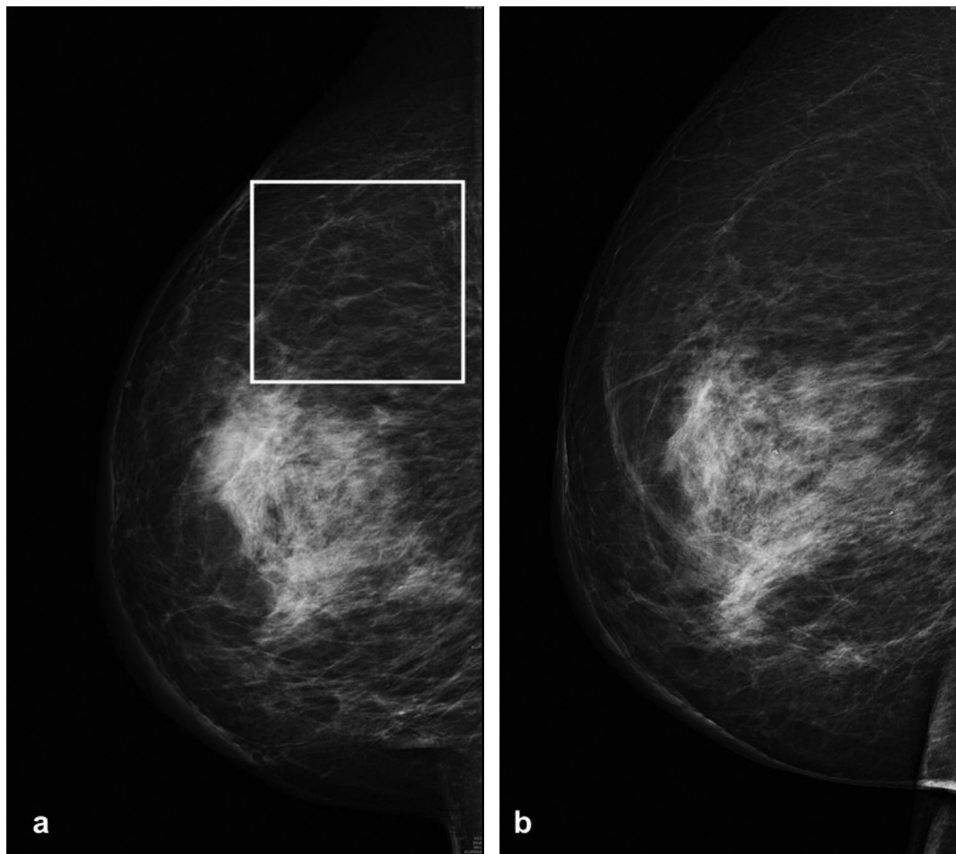


Figure 1. a, b : mammographies droites chez une patiente atteinte d'un angiosarcome mammaire radio-induit, en incidence de profil montrant une légère majoration de la densité du stroma mammaire au niveau des secteurs supérieurs de la glande (a) comparativement au cliché réalisé 5 mois plus tôt (b).

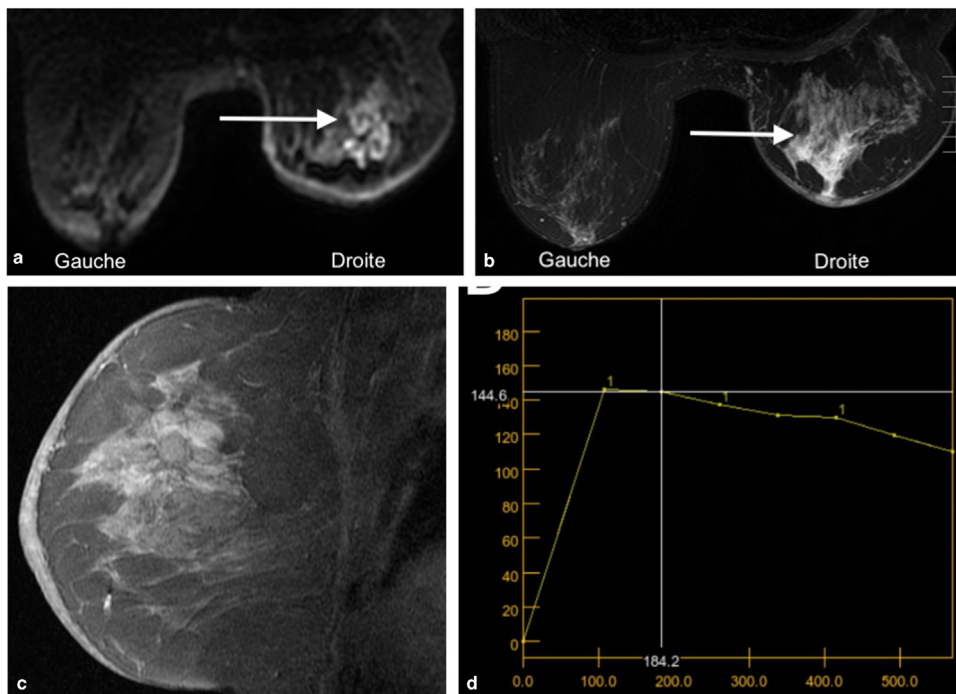


Figure 2. IRM mammaire chez une patiente atteinte d'un angiosarcome mammaire radio-induit, montrant un épaississement important du derme associé à un lymphœdème, habitant surtout la région rétroaréolaire profonde droite et en hypersignal. a : séquences diffusion dans le plan axial ; b : séquence *water T2 ideal* dans le plan axial ; c : séquence T1 avec saturation du signal de la graisse après injection de gadolinium dans le plan sagittal ; d : courbe de rehaussement présentant une composante ascendante abrupte, avec un rehaussement après 3 minutes de presque 145 %, suivi sur les acquisitions tardives par un phénomène de *wash-out*. La lésion a été classée 4C selon le Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) de l'American College of Radiology.

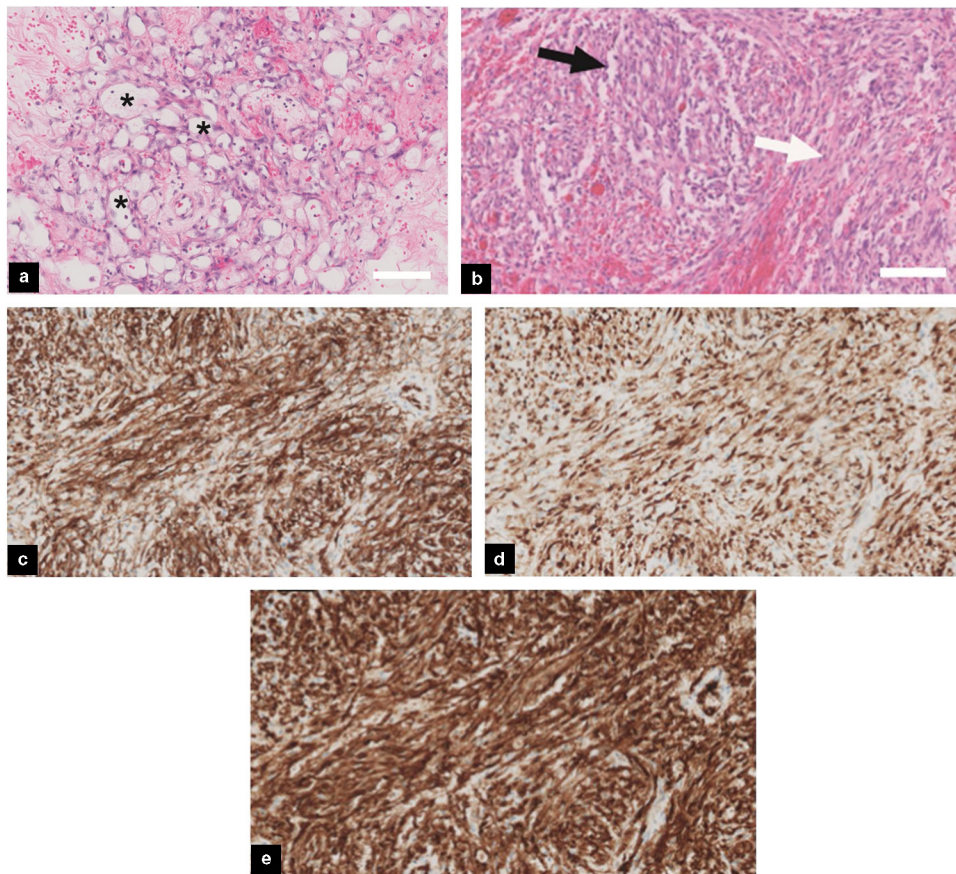


Figure 3. Analyse histologique et immunohistochimique de microbiopsies réalisées sous contrôle échographique d'une lésion, classée 4C selon le *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BI-RADS) : aspect morphologique de l'angiosarcome mammaire. a : zone bien différenciée de l'angiosarcome, coloration hémalum-éosine (*) : vaisseaux irréguliers anastomosés, tapissés de cellules endothéliales présentant des atypies nucléaires ; b : coloration hémalum-éosine, angiosarcome peu différencié, flèche noire : territoire fait de structures vasculaires anastomosées, flèche blanche : territoire fait d'une prolifération de cellules tumorales fusiformes ; c : analyse immunohistochimique montrant une positivité des cellules tumorales au CD31 ; d : analyse immunohistochimique montrant une positivité des cellules tumorales au CD34 ; e : immunohistochimique montrant une positivité des cellules tumorales à l'ERG.



Figure 4. Scanner thoracique de suivi chez une patiente atteinte d'un angiosarcome mammaire radio-induit, montrant une lésion nodulaire au niveau du site de mastectomie droite, mesurant environ 12 mm × 5 mm.

rétrospectivement sur l'IRM en raison de sa topographie rétroaréolaire et de la présence de nombreux foci dans cette région.

Sur le scanner thoracique de suivi, 5 mois après la reprise chirurgicale à droite, une lésion suspecte est apparue au niveau du site de mastectomie droite (Fig. 4). L'examen du prélèvement obtenu par microbiopsie

échoguidée a confirmé une nouvelle récurrence d'angiosarcome moyennement différencié. Une chirurgie de reprise de la cicatrice de mastectomie droite a donc été entreprise.

Un an plus tard, l'IRM de suivi du parenchyme pulmonaire a démontré la présence de deux nouvelles lésions, respectivement parasternale et cicatricielle latérale droite (Fig. 5). Une résection de la paroi thoracique avec marges saines a été effectuée, mettant en évidence un carcinome mammaire infiltrant de type mucineux (de stade II), soit étonnamment une récurrence du cancer primitif de la patiente. Quatre mois plus tard, la patiente a signalé l'autopalpation d'une lésion prépectorale proximale droite. Cette fois l'analyse histologique a révélé une nouvelle récurrence d'angiosarcome. La TEP-TDM réalisée en complément a montré quant à elle l'apparition de foyers nodulaires de récurrence tumorale parasternale droite franchement hypermétaboliques, dont un foyer envahissant le plan musculaire (Fig. 6).

Une exérèse élargie avec marges saines et lambeau de glissement a été réalisée. Une hormonothérapie (létrozole) et une radiothérapie adjuvante bifractionnée (dose totale 58,24 Gy en 52 fractions de 1,12 Gy) a également été administrée.

La patiente est en rémission depuis 6 mois.

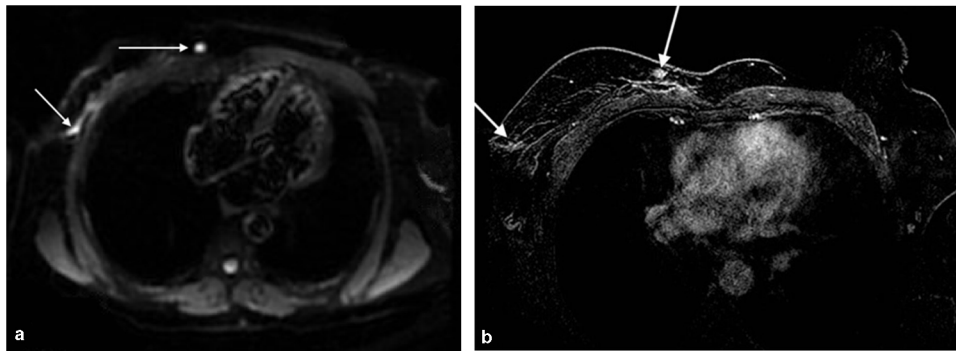


Figure 5. IRM du parenchyme pulmonaire chez une patiente atteinte d'un angiosarcome mammaire radio-induit, montrant l'apparition de deux nouvelles lésions respectivement para sternale et cicatricielle latérale droites. a : séquences de diffusion dans le plan axial ; b : séquence PEI dans le plan axial.

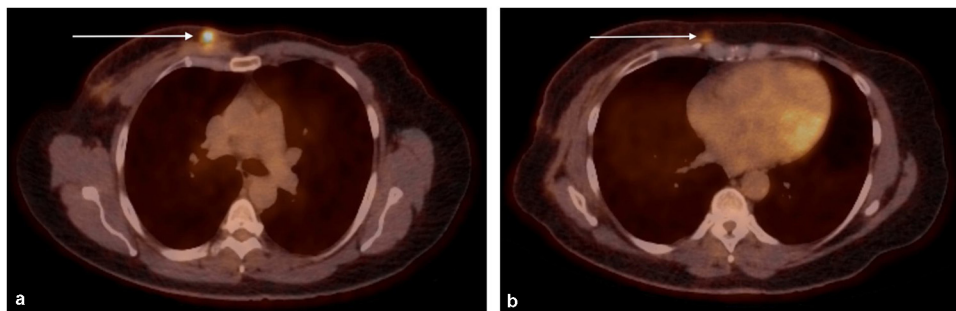


Figure 6. a, b : TEP-TDM chez une patiente atteinte d'un angiosarcome mammaire radio-induit montrant l'apparition de foyers nodulaires de récurrence tumorale franchement hypermétaboliques (a), dont un foyer envahissant le plan musculaire (b).

Discussion

L'angiosarcome mammaire radio-induit est une tumeur maligne rare et de diagnostic souvent tardif dû à son tableau clinique polymorphe [3]. Il est défini, selon les travaux de Cahan et al., sur base de quatre critères : le patient doit avoir un antécédent de radiothérapie, qui a eu lieu il y a plus de 5 ans, le sarcome doit se situer dans le champ irradié et le protocole anatomopathologique doit confirmer la nature angiosarcomateuse de la lésion postradique [4]. La période de latence clinique séparant la radiothérapie et la survenue de l'angiosarcome est généralement longue (entre 7 et 12 ans) [5]. Il existe, à ce jour, peu de facteurs favorisants connus, incluant la dose d'irradiation reçue par les tissus mammaires (en moyenne de 47 Gy) et la présence d'un lymphœdème postopératoire [6,7].

Couplée à l'imagerie, l'analyse anatomopathologique amène au diagnostic de certitude de la pathologie. Sur l'imagerie :

- la mammographie est peu spécifique et montre parfois une densification du stroma mammaire, voire une opacité irrégulière, à contours flous, sans spicules ni calcifications [8] ;
- l'échographie peut montrer un lymphœdème diffus ou une lésion hétérogène comprenant des plages nécrotico-hémorragiques ;
- l'IRM est certainement la modalité d'imagerie de choix, en raison de sa grande sensibilité. Elle montre un épaississement cutané et révèle une masse distinguishable dans la moitié des cas, en hyposignal T1, en signal variable T2, présentant un rehaussement rapide et un *wash-out*. Elle permet aussi d'évaluer l'extension locorégionale de la tumeur, notamment à la paroi thoracique [9].

Sur le plan morphologique, l'angiosarcome est une tumeur mésoenchymateuse maligne qui se développe aux dépens du tissu vasculaire. La nature vasculaire de la lésion peut être confirmée par l'étude immunohistochimique surtout dans les formes peu différenciées. Les marqueurs endothéliaux CD31, CD34, facteur VIII et ERG sont typiquement exprimés par les angiosarcomes. Trois grades histologiques sont définis [10] :

- l'angiosarcome bien différencié, constitué d'une prolifération de vaisseaux irréguliers, anastomosés et dilatés de manière variable, et tapissés de cellules ovoïdes avec des atypies nucléaires ;
- l'angiosarcome moyennement différencié, montrant une croissance papillaire intraluminaire ou multicouche, avec des atypies nucléaires et un potentiel mitotique élevé ;
- l'angiosarcome peu différencié, présentant un *pattern* de croissance composé de cellules épithélioïdes ou de faisceaux de cellules fusiformes, associé à un haut potentiel mitotique et des plages nécrotiques ou hémorragiques.

Les angiosarcomes radio-induits montrent également une forte expression nucléaire de la protéine *C-MYC*, caractéristique, en raison de son amplification génique constante.

Le traitement de référence de l'angiosarcome mammaire radio-induit est chirurgical, avec des marges de sécurité suffisamment larges (2 à 3 cm) qu'il convient de contrôler par une analyse anatomopathologique [5]. Il est parfois nécessaire de recourir à la chirurgie plastique (lambeaux, greffes de peau) afin de rétablir une bonne couverture cutanée [11]. L'atteinte ganglionnaire de l'angiosarcome est rarissime, rendant donc le curage axillaire inutile, tandis qu'il est d'emblée métastatique dans 30 % des cas [2].

La place des traitements néoadjuvants est largement discutée. La chimiothérapie adjuvante par les taxanes ou l'anthracycline semble présenter un bénéfice en termes de survie pour les angiosarcomes de haut grade, tandis que la radiothérapie, si elle est possible, semblerait réduire le risque de récurrence locorégionale pour les tumeurs de taille supérieure à 5 cm [12].

Le pronostic dépend majoritairement de la taille tumorale au moment du diagnostic (inférieure à 5 cm, de 5 à 10 cm, supérieure à 10 cm), d'où l'importance du diagnostic précoce. La qualité de l'exérèse chirurgicale et le grade histologique ont également un impact sur le pronostic, qui reste compromis, avec une récurrence tumorale dans 77 % des cas et un taux de survie globale à 5 ans avoisinant les 33 % [5,13].

L'originalité de notre article est double. D'une part, l'angiosarcome radio-induit rétroaréolaire gauche, découvert sur la mastectomie prophylactique et avéré suite à l'amplification du gène *C-MYC*, peut sembler étonnant car cette zone anatomique était normalement située en dehors du champ de radiothérapie. En réalité, une proportion élevée de cancers radio-induits se développent en bordure de champ, voire en dehors du champ d'irradiation, dû aux nombreuses sources de rayonnement diffusé. La dosimétrie est complexe, peu étudiée, et tend à augmenter avec l'utilisation des nouvelles techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [14].

D'autre part, l'apparition d'une récurrence du carcinome mammaire primitif dans le décours des multiples récurrences de l'angiosarcome mammaire radio-induit est exceptionnelle et complique la prise en charge médicochirurgicale de la patiente. En effet, les effets secondaires d'une nouvelle radiothérapie, tant à court terme (asthénie, épidermite) qu'à long terme (atrophie, télangiectasies cutanées et sous-cutanées, fractures, fibrose pulmonaire) doivent être pris en compte, cela dans un contexte de justification et d'optimisation de la radiothérapie [15].

Conclusion

L'angiosarcome mammaire radio-induit est une tumeur agressive dont l'hypothèse est à envisager chez des patientes ayant un antécédent carcinologique mammaire et présentant des modifications architecturales du sein à distance de la radiothérapie [16]. La prise en charge de la pathologie est complexe, multidisciplinaire, d'autant plus lorsqu'elle est associée à la récurrence du carcinome mammaire primitif [17]. L'intérêt du suivi à long terme des patientes irradiées est majeur, puisqu'un diagnostic et un traitement chirurgical précoces de l'angiosarcome mammaire améliorent le pronostic vital des patientes [18].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cohen-Hallaleh RB, Smith HG, Smith RC, Stamp GF, Al-Muderis O, Thway K, et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res* 2017;7:15, <http://dx.doi.org/10.1186/s13569-017-0081-7>.
- [2] Hedli M, Miladi S, Ben Hamadi D, Belhaj K, Brahim I, Attia I, et al. Angiosarcome mammaire primitif: à propos de trois cas. Tunis: Service de radiologie, institut Salah-Aziaie; n.d.
- [3] Andaloussi MS, Ennachit M, Elkerroumi M. A rare case of a recidivating radio-induced breast angiosarcoma. *Case Rep Rev Open Access* 2020;1(2):112.
- [4] Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1998;82(1):8–34, [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980101\)82:1<8::aid-cnrc3>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cnrc3>3.0.co;2-w).
- [5] Leung F, Terzibachian J-J, Gay C, Bourtembourg A, Sautière J-L, Maillet R, et al. Angiosarcome mammaire radio-induit après traitement conservateur du cancer du sein. À propos de deux cas. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(3):214–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.11.019>.
- [6] Mirjolet C, Diallo I, Bertaut A, Veres C, Sargos P, Helfré S, et al. Treatment related factors associated with the risk of breast radio-induced-sarcoma. *Radiother Oncol* 2022;171:14–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.004>.
- [7] Sato F, Yamamoto T. Breast angiosarcoma after primary breast cancer surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022;75(9):2882–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2022.06.046>.
- [8] Chesebro AL, Chikarmane SA, Gombos EC, Giardino AA. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: what the radiologist needs to know. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207(1):217–25, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.15.15888>.
- [9] Majdoubi A, Serji B, Harroudi TE. Angiosarcome mammaire radio-induit : à propos d'un cas. *Pan Afr Med J* 2020;36:29, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2020.36.29.21599>.
- [10] WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.*
- [11] Denoël C, Foucras L, de Lafontan B, Grolleau J-L, Chavoin J-P. À propos d'un cas rare de sarcome radio-induit du sein. *Ann Chir Plast Esthet* 2003;48(1):36–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0294-1260\(02\)00157-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0294-1260(02)00157-7).
- [12] Hindley AC. Reirradiation of the breast for angiosarcoma. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2021;33(3):e200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2020.12.015>.
- [13] Mergancová J, Lierová A, Coufal O, Žatecký J, Melichar B, Zedníková I, et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: an international multicenter analysis. *Surg Oncol* 2022;41:101726, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101726>.
- [14] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. 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. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).
- [15] Guillermin S, Coussi F. Second cancer après radiothérapie mammaire. XVIII^{es} journées de sénologie interactive. Paris: Institut Curie; 2015.
- [16] Javed N, Stowman AM. Ein: ducational case: radiation-induced angiosarcoma of the breast. *Acad Pathol* 2021;8, <http://dx.doi.org/10.1177/23742895211060529> [23742895211060529].
- [17] La Brocca A, Paolino DM, Kabhuli K, Rizzo G, Trapani A, Barletta G, et al. Radiation-induced breast angiosarcoma: a case study. *Res J Oncol* 2018;2(2):2.
- [18] Kirova Y, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Campana F, Dendale R, et al. Sarcomes radio-induits après cancer du sein : expérience de l'institut Curie et revue de la littérature. *Cancer Radiother* 2006;10:83–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2005.09.027>.