

DU Maladies du Sein 2017- 2018

Dr Marc ESPIE

**Imagerie par
Médecine Nucléaire
et cancer du Sein**

Dr David Groheux, MD, PhD. Hôpital Saint-Louis – APHP

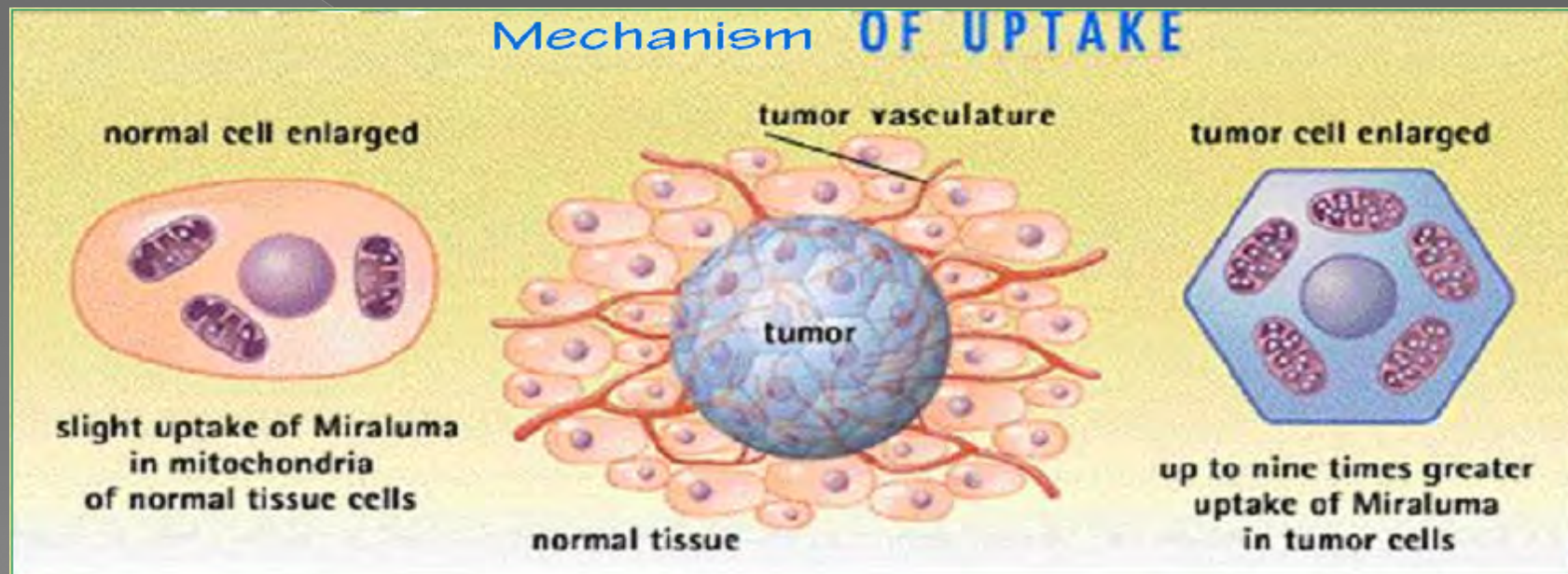
Introduction

- **Scintimammographie (SMM)^{99m}Tc Sestamibi**
- **I.M.S avec des Acm marqués**
- **Scintigraphie osseuse**
- **Ganglion Sentinelle**
- **TEP/TDM au ¹⁸FDG et autres traceurs**
- **MammoTEP**

La Mammo-Scintigraphie dédiée

**"Breast Specific Gamma Imaging
(BSGI)"**

Rappel du principe de fonctionnement du radio-pharmaceutique Sesta-Mibi



Les mitochondries des cellules cancéreuses ont une absorption jusqu'à 9 fois plus importante que les cellules du tissu normal

Exemple de machine: La station Dillon 6800 permet de reproduire toutes les vues mammographiques.



Crânio-Caudale

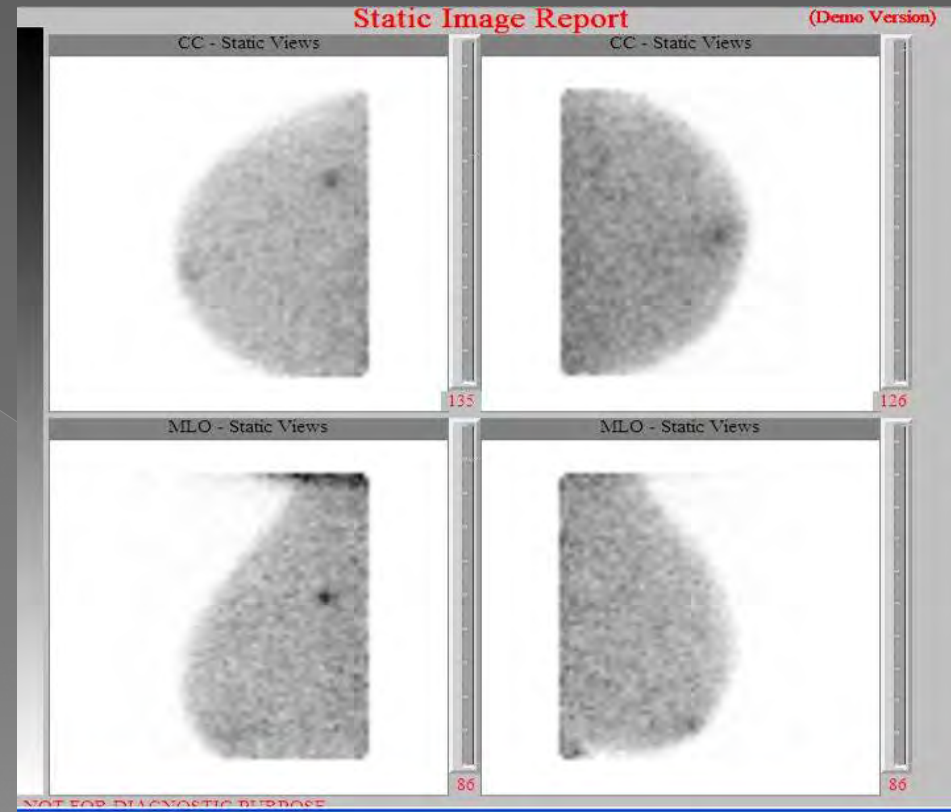
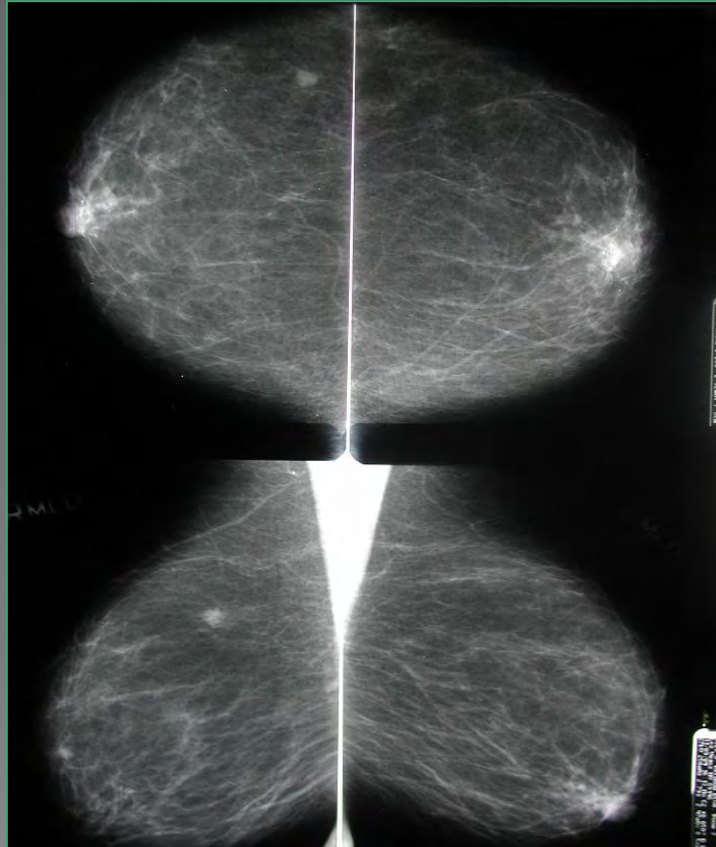


Médiale

Oblique



Carcinome Canalaire – BSGI Positive



La bSgi peut détecter des lésions de petite taille tel que ce carcinome canalaire infiltrant infra-centimétrique

La résolution spatiale est d'environ 3mm.

Noter que la fixation bilatérale du mamelon est normale.

Remerciements De West Valley Imaging

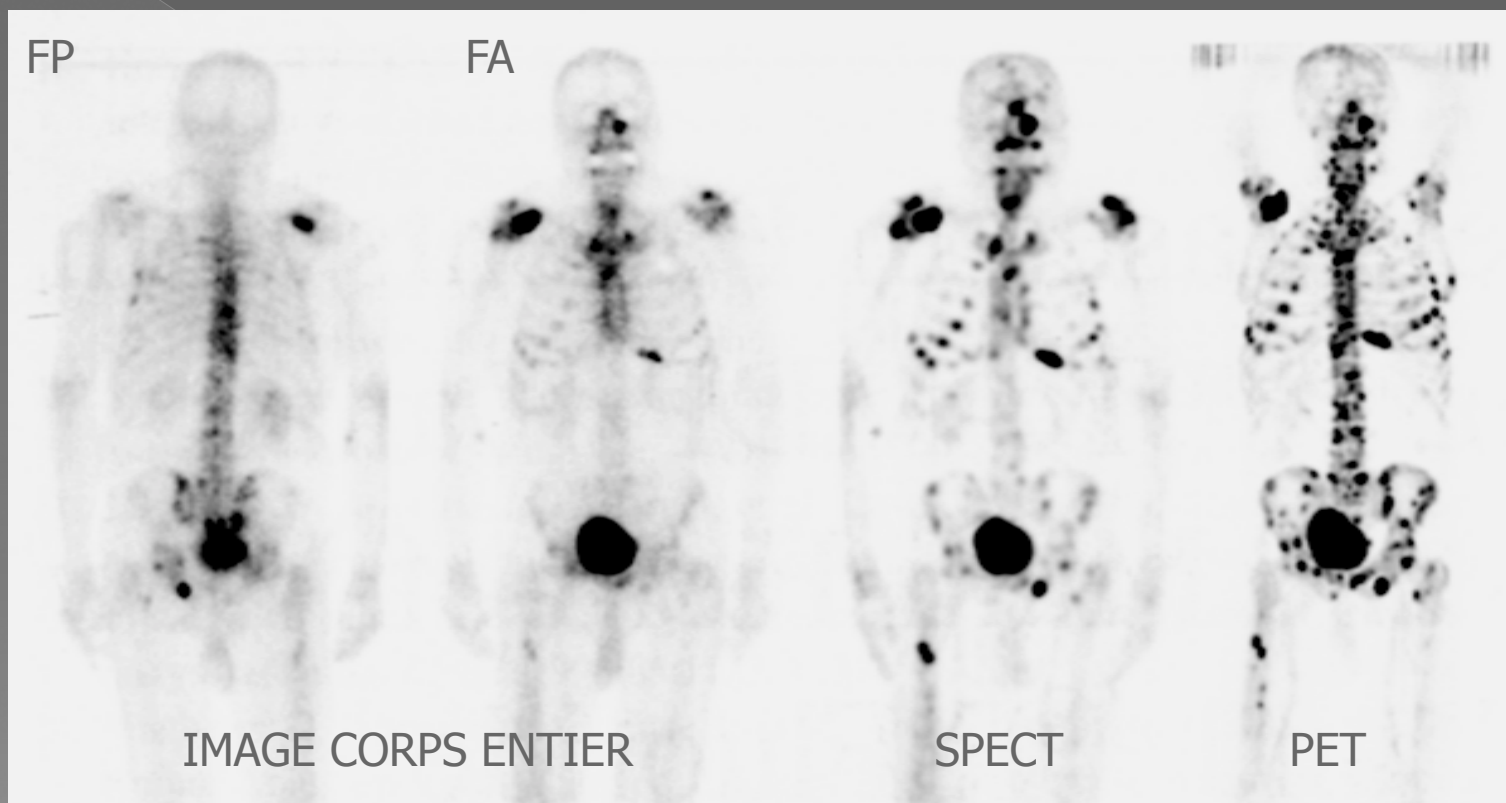
Exemples d'indications

- Seins denses et difficiles à imager.
- Implants.
- Evaluation des zones équivoques ou indéterminées, préalablement identifiées à la mammographie et/ou à l'échographie.
- Evaluation de changements tissulaires post-chirurgicaux ou post-thérapeutiques.
- Mieux diriger la biopsie.
- Les masses palpables non détectées ni en mammographie ni en échographie.
- Chez les patientes où l'IRM est indiquée mais se révèle impossible (Pacemaker, claustrophobie, etc...).

Métastases osseuses et Imagerie Nucléaire

- . Os: site le plus fréquent des métastases du cancer du sein**
- . Scintigraphie osseuse (SO) aux bisphosphonates de ^{99m}Tc : marqueur de la matrice osseuse**
- . Les traceurs TEP permettent aussi de rechercher des métastases osseuses: ^{18}F FDG, ^{18}F Na, ^{18}F ES**

SCINTIGRAPHIE OSSEUSE: DIFFERENTES TECHNIQUES , DIFFERENTS TRACEURS



← MDP Tc99m →

18F Na

La scintigraphie osseuse planaire corps entier

- . Bonne sensibilité, mauvaise spécificité**
- . FN : lésions lytiques pures, lésions intra-médullaires pures.**
- . FP : arthrose, tassements, fractures, Paget...**
- . Tomographie SPECT-CT améliore la sensibilité et surtout la spécificité (rachis++)**

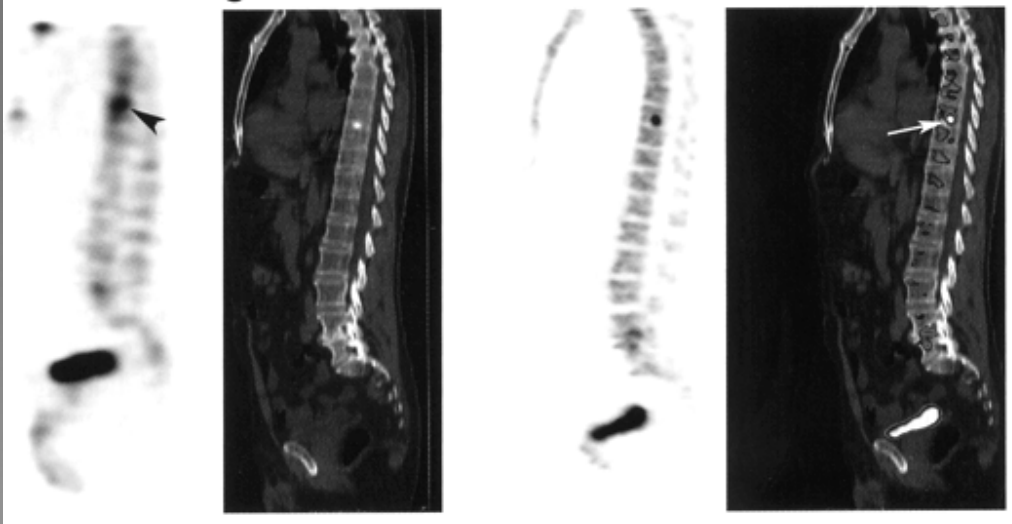
Intérêt clinique de la SPECT/CT

- La SPECT/CT contribue à diminuer la proportion des résultats indéterminés de la scintigraphie osseuse (de 60 à 70 %)
- La SPECT/CT réduit la nécessité de recourir à des explorations radiologiques complémentaires
- L'exactitude de la scintigraphie osseuse est augmentée avant tout par l'identification fiable des arthropathies dégénératives du rachis



**MDP Tc99m
BALAYAGE PLANAIRE
CORPS ENTIER
NORMAL**

**Meilleure contraste et Sensibilité
des méthodes tomographiques
couplées à la TDM**



SPECT-CT MDP Tc99m

PET-CT 18F Na

Métastase isolée de T 8

Scintigraphie Osseuse et bilan initial du cancer du sein

. Stades I et II: SO controversée

. Coleman : 1267 patientes M+ os

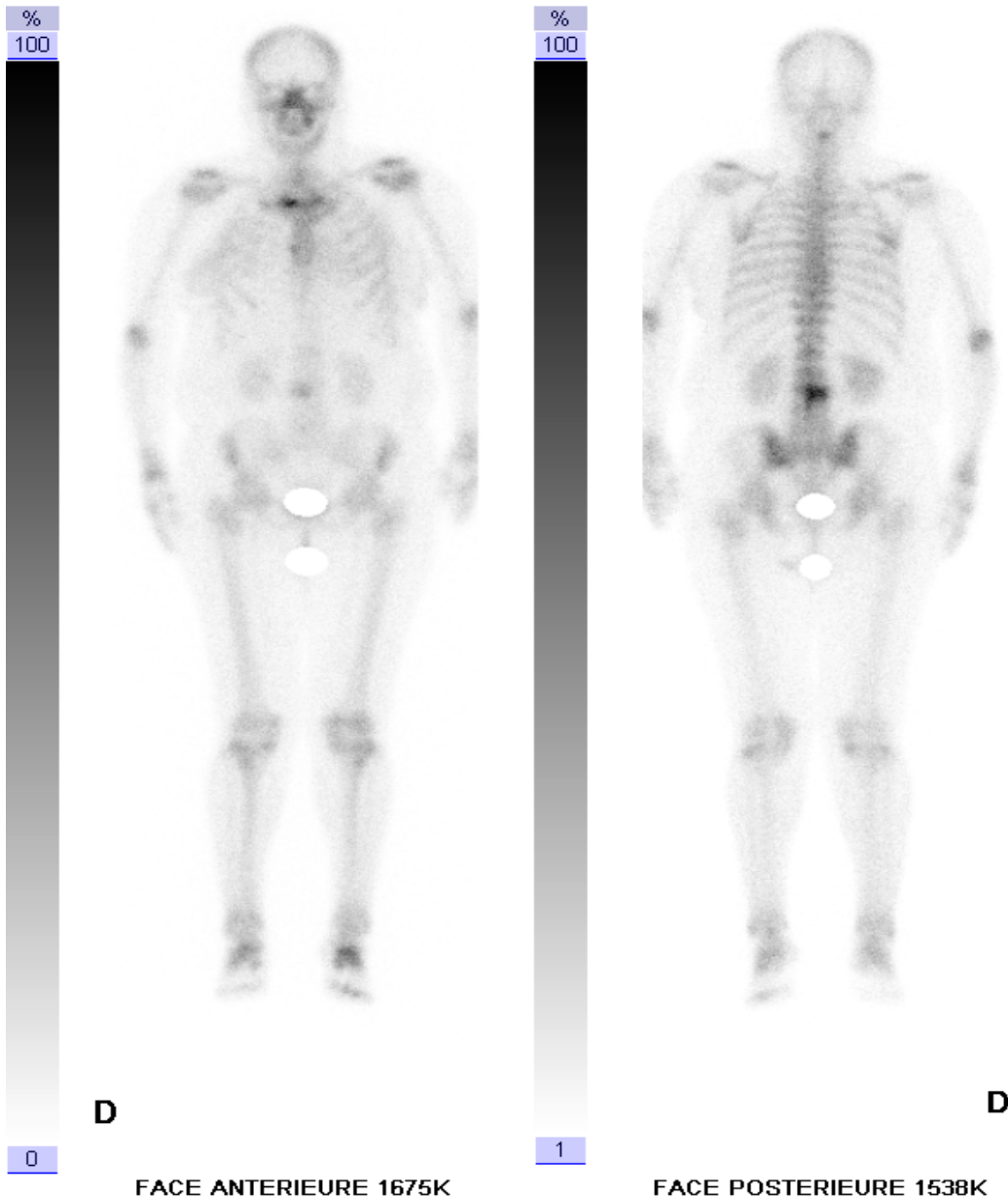
stade I	0 %	stade II	1,3 %
stade III	7 %	stade IV	47 %

. Place de la scintigraphie osseuse vs la TEP-TDM au FDG.
Etude rétrospective de Morris : 163 femmes bénéficient de TEP et SO. 31 discordances (19%) parmi lesquelles 12 ont des métastases prouvées, 9 TEP+/SO-, 1 TEP+/SO indéterminé et 2 TEP indéterminé/SO-.

Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3154-9.

SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

23-Feb-09



Contexte clinique

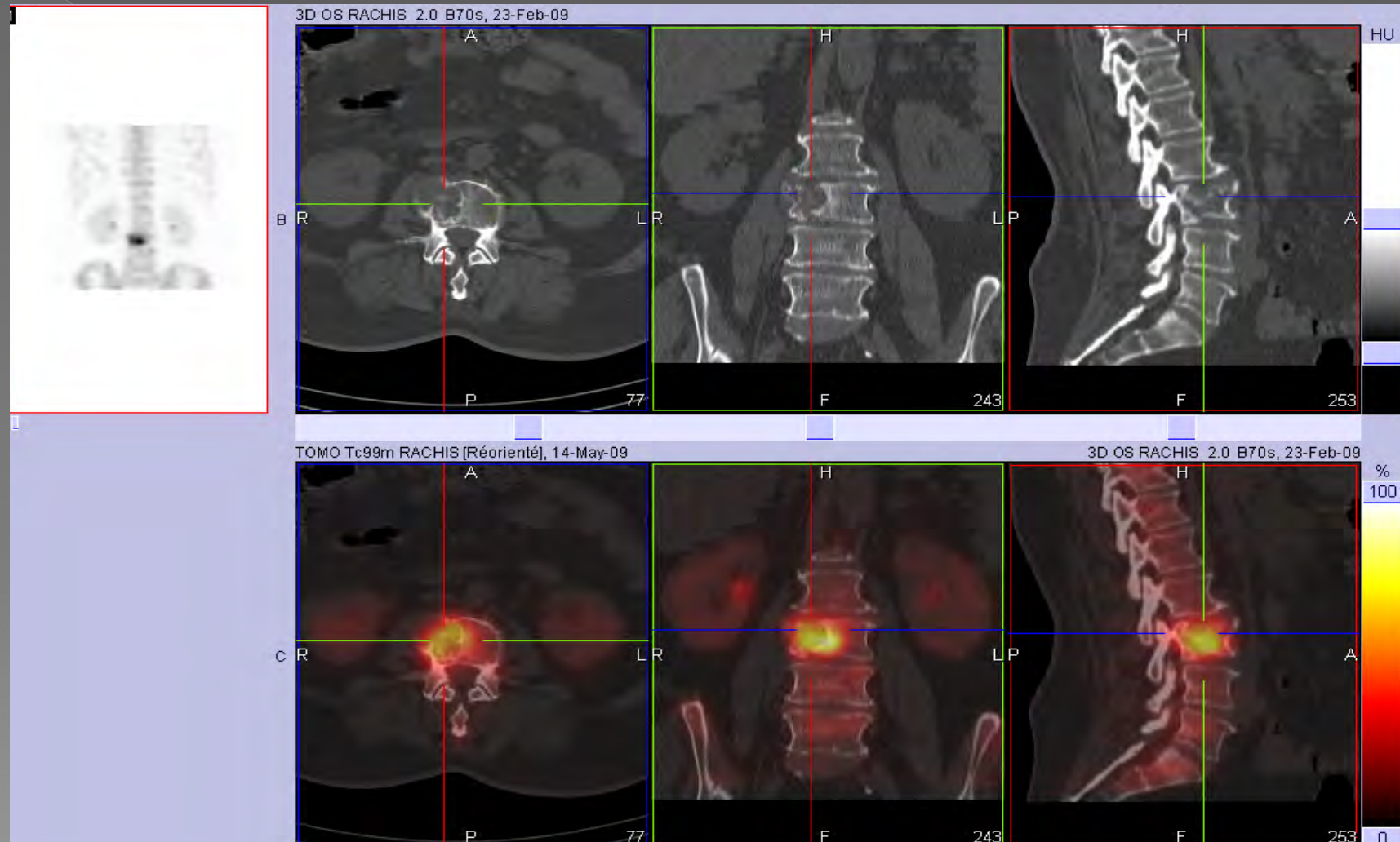
- F, 59 ans
- Carcinome lobulaire infiltrant 6 cm de diamètre N+ opéré
- Bilan d'extension initial
- Lombo-fessalgies droites peu gênantes

Scintigraphie osseuse balayage corps entier

- Foyer hyperfixant solitaire indéterminé en L3 ?

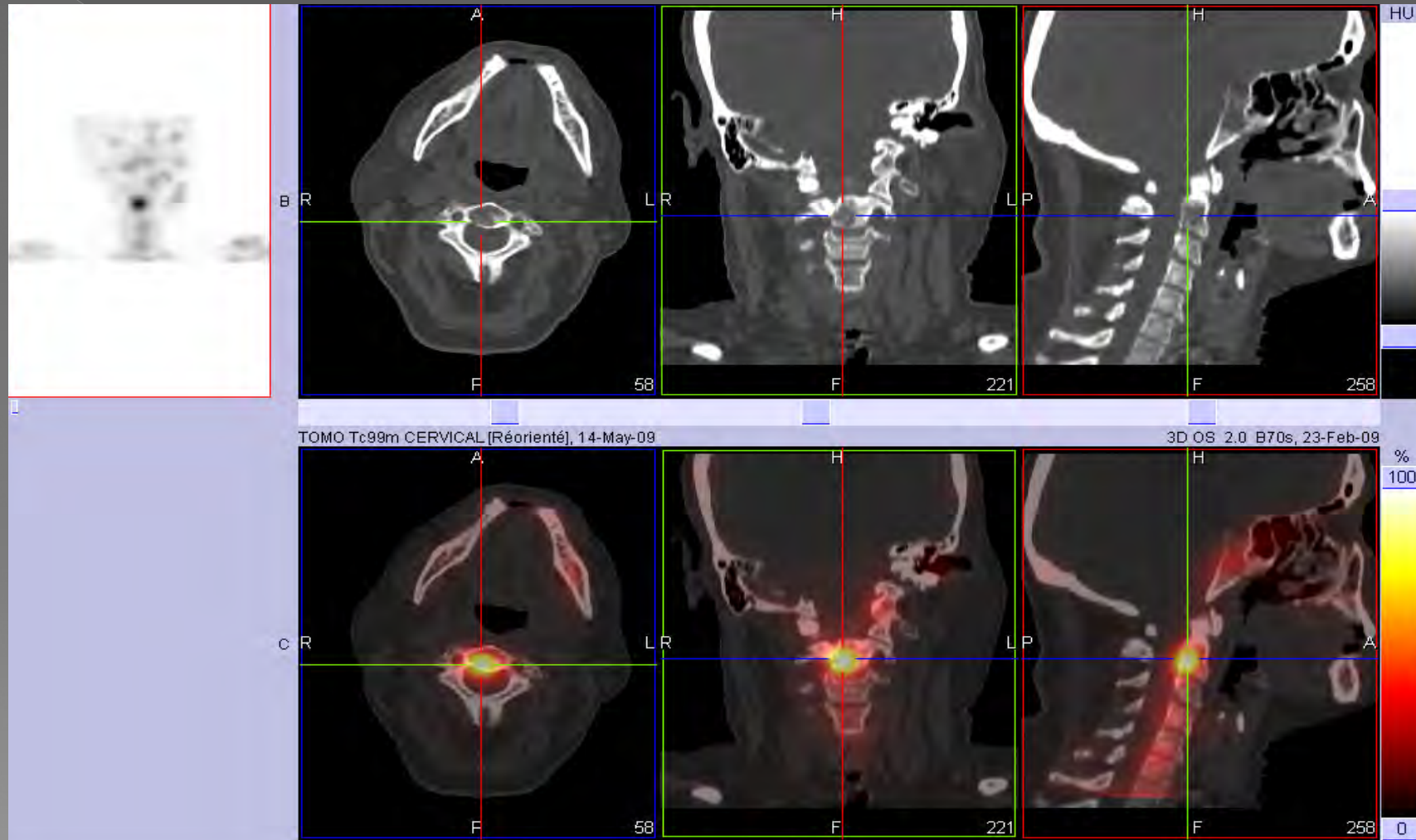
(dossier Dr Paycha)

TEMP/TDM du rachis lombaire



Hyperfixation scintigraphique + ostéolyse 1/2 D du corps de L3 + masse tissulaire en TDM

TEMP/TDM rachis cervical



Hyperfixation du corps + ostéolyse de la dent de C2

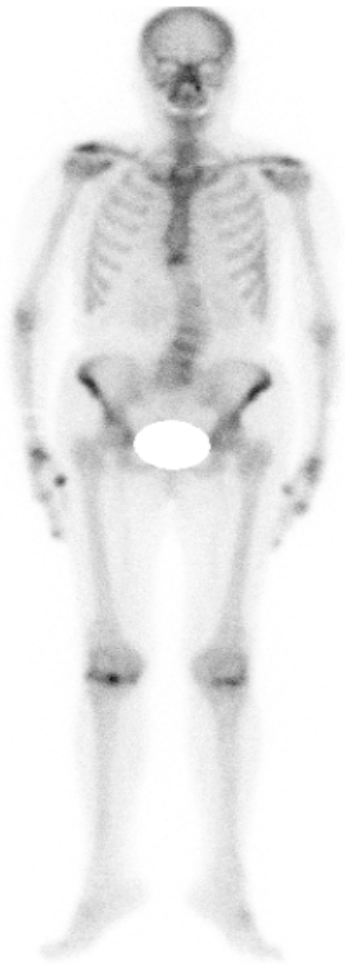
Scintigraphie osseuse et recherche de récurrence

→ Signes cliniques, biologiques, radiologiques...

SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

12-Jan-09

%
100



D

FACE ANTERIEURE 2282K

%
100



D

FACE POSTERIEURE 2091K

Contexte clinique :

Patiente âgée de 85 ans; lombalgies chroniques

Antécédents :

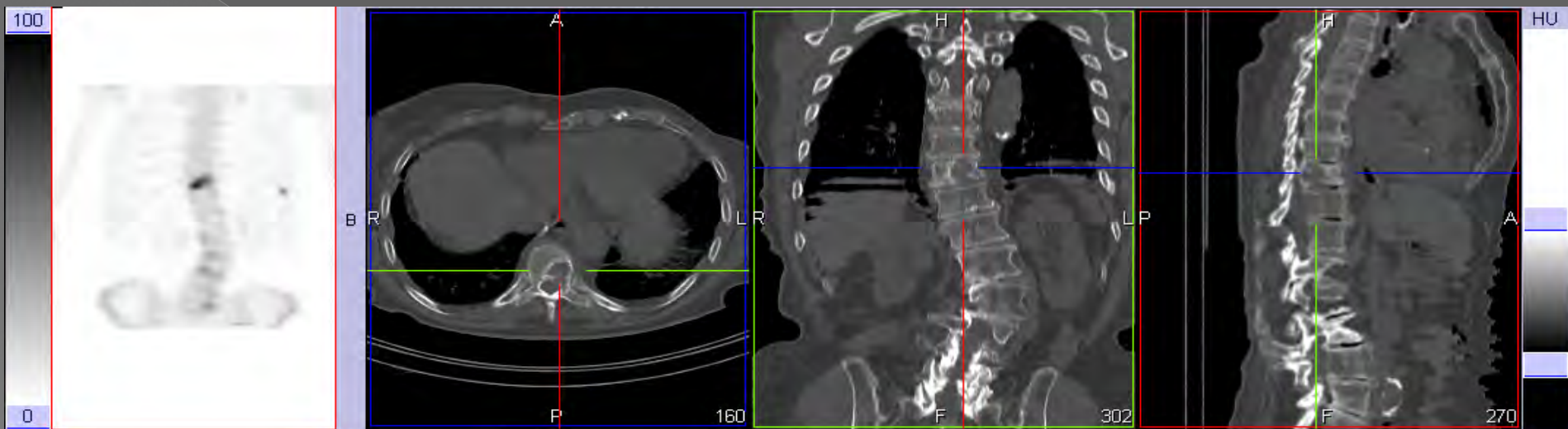
- Scoliose dorso-lombaire sévère ancienne
- carcinome mammaire gauche opéré 5 ans auparavant.

Adressée en raison d'une aggravation récente isolée des lombalgies.

Taux de CA 15-3 à la limite sup de la norme

Dossier Dr Paycha

Axiales + MPR + MIP



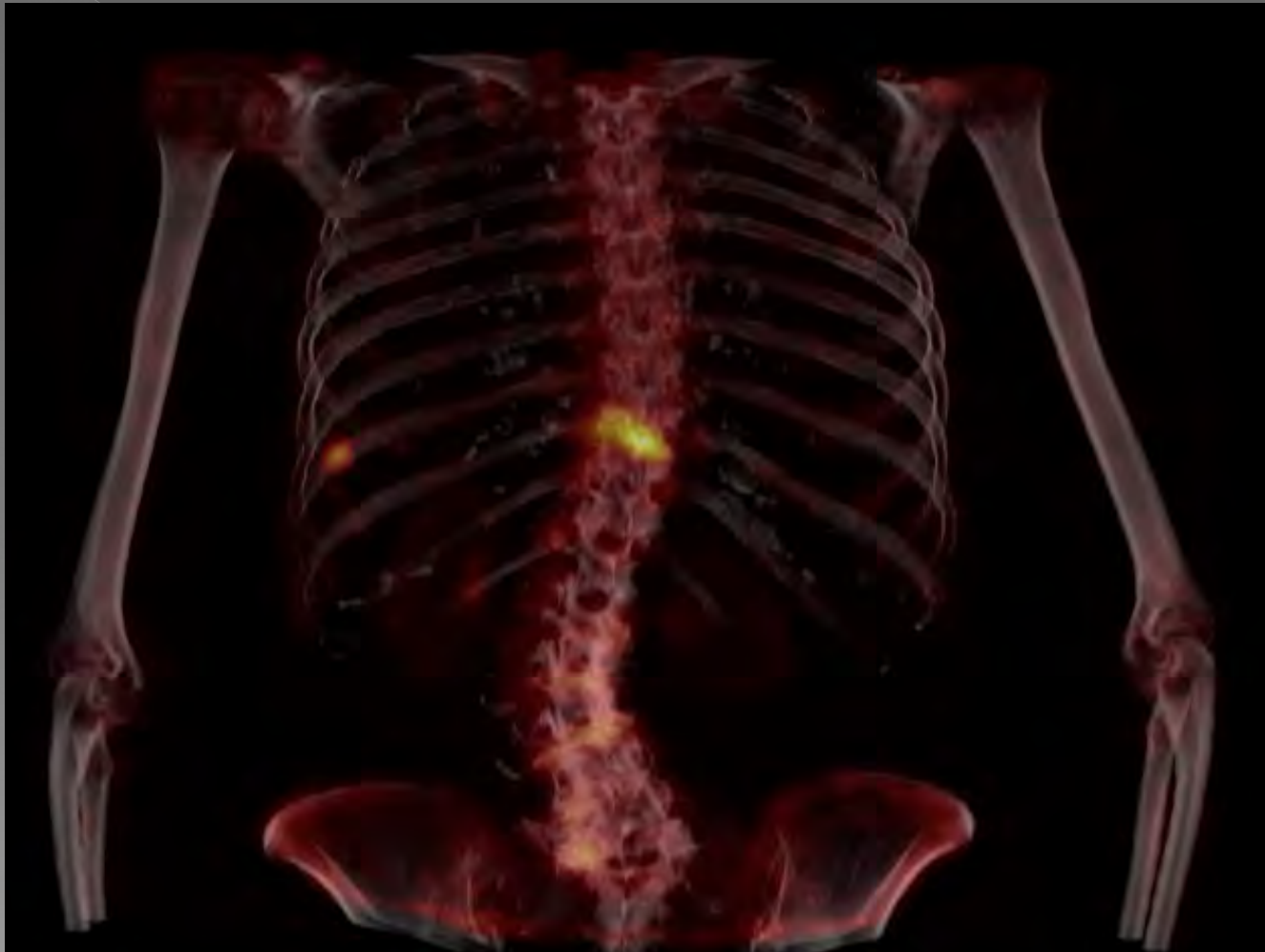
TOMO Tc99m RACHIS [Réorienté], 16-Apr-10

3D OS RACHIS 2.0 B70s, 12-Jan-09

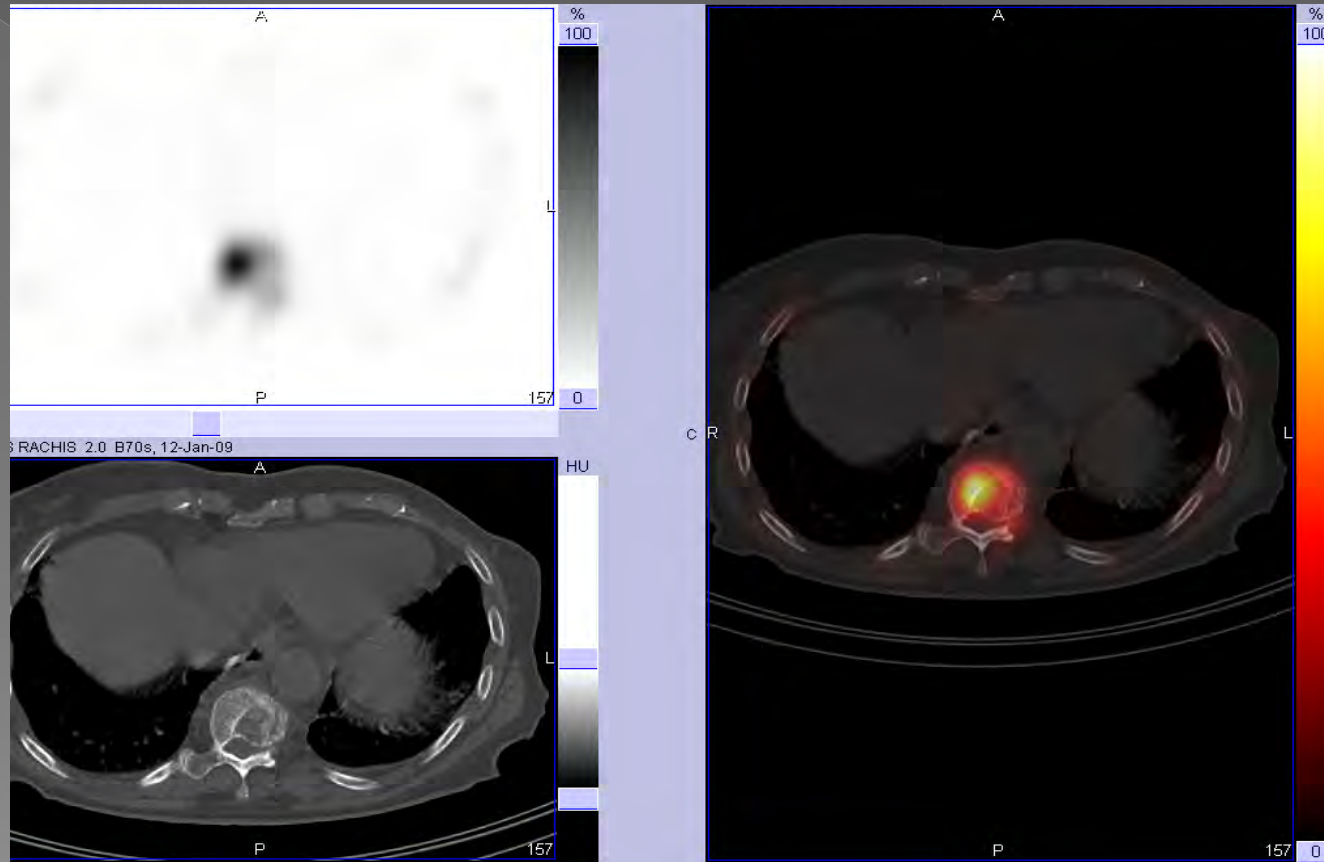


Dossier Dr Paycha

Fused VRT « TAP »



Coupes axiales réorientées



Configuration scano-scintigraphique montrant une métastase ostéolytique solitaire de T10

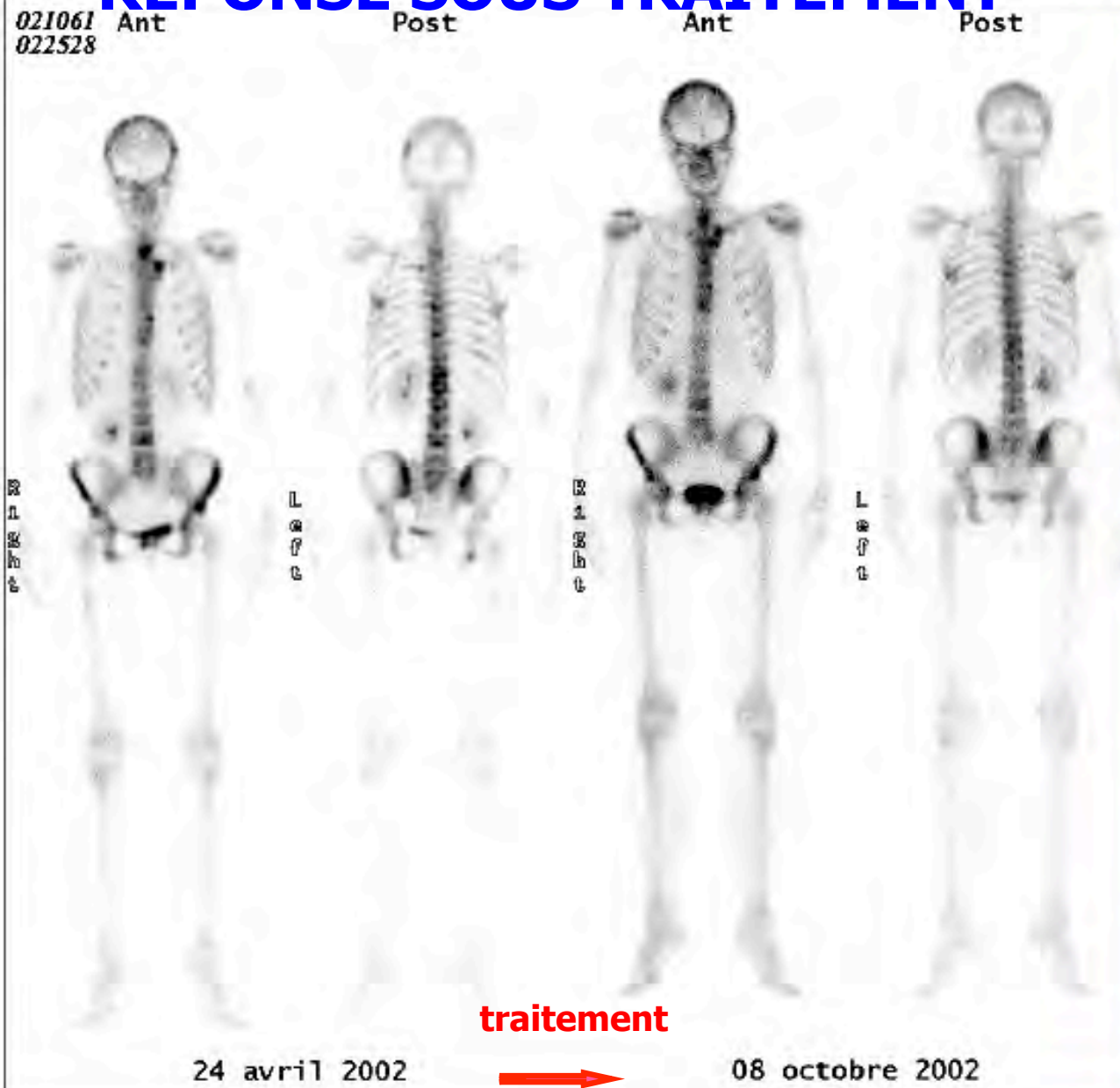
(l'hyperfixation de l'arc postérieur de la 9ème côte gauche correspond à une fracture de fatigue)

Dossier Dr Paycha

SO et évaluation de la réponse thérapeutique

- . La persistance d'une hyperfixation doit être interprétée avec prudence car la SO montre le remodelage osseux et non pas directement la métastase**
- . Fréquence des réactivations post-thérapeutiques durant les mois qui suivent la fin du TTT (**Flare response**)**
- . ↗ de la fixation sous TTT, ne signe pas forcément une aggravation**

REPONSE SOUS TRAITEMENT



Patiente, 35 ans
ATCD:

ADK mammaire D
opéré en 1997

Problème posé :

- Avril 2002 :
douleurs costales et
sacro-coccyg. +
ascension CA 15-3

- Octobre 2002 :

Contrôle sous
Carboplatine +
Herceptin:

Douleurs: 0

SO: Nle/

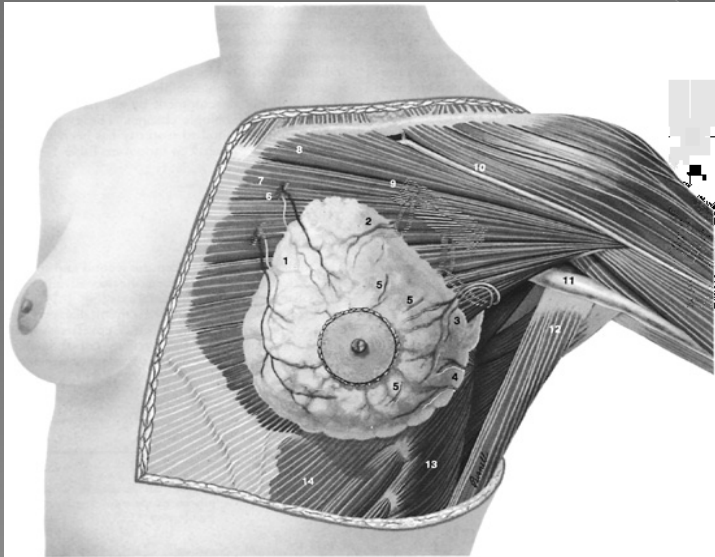
CA 15-3: idem

- Novembre 2005 :

RC



Technique du ganglion sentinelle et cancer du sein



- » Rappel du principe
- » Quelques données de la littérature
- » Méthodes pour optimiser la technique
- » Questions diverses

« Sentinel lymph nodes and breast cancer » = environ 7000 références sur Pubmed

Concept

- progression ordonnée de l'invasion ganglionnaire, qui suit l'ordre de drainage à partir du site tumoral.
- permet de prédire l'absence de métastases ganglionnaires si le premier relais ganglionnaire est indemne.

Objectif

Eviter aux patientes la morbidité d'un curage axillaire lorsque celui-ci est inutile

Tout en maintenant l'information pronostique et décisionnelle concernant la présence ou l'absence d'envahissement ganglionnaire.

INDICATIONS

A l'heure actuelle, dans le cancer du sein, cette technique est surtout utilisée pour les tumeurs infiltrantes à faible prévalence d'atteinte ganglionnaire, essentiellement les T1N0 clinique (et T2 de petite taille)

Identification du ganglion sentinelle

L'identification du premier relais ganglionnaire peut se faire en injectant à proximité du lit tumoral (ou en périphérie du mamelon)

- un colorant (bleu isosulfan, bleu patenté, bleu de méthylène)
- et/ou un radio-colloïde
- méthode basée sur la fluorescence...

Suite à la migration des particules au niveau des voies lymphatiques, le (ou les) ganglion(s) appartenant au premier relais ganglionnaire est identifié par le chirurgien

- visuellement par leur coloration
 - et/ou par la radioactivité détectée à l'aide d'une sonde per-opératoire.
- **il est courant dans le cancer du sein d'associer les deux techniques.**

Les radio-pharmaceutiques utilisés

Les radio-traceurs du système lymphatique sont des radiocolloïdes dont la taille doit idéalement être voisine de 50 nm

Après leur passage au travers des collecteurs lymphatiques, et leur migration dans les canaux lymphatiques vers les sinus périphériques des ganglions, ils sont phagocytés par les cellules histio-monocytaires.

Les radiotraceurs les plus utilisés sont :

- **Le sulfure de rhénium colloïdal** marqué au technétium-99m. Le diamètre est dépendant des techniques de chauffage utilisées pendant la préparation.
- **Les nanocolloïdes d'albumine humaine** marquées au technétium-99m. Granulométrie stable, mais produit dérivé du sang (nécessité de traçabilité individuelle).

Scintigraphie préopératoire

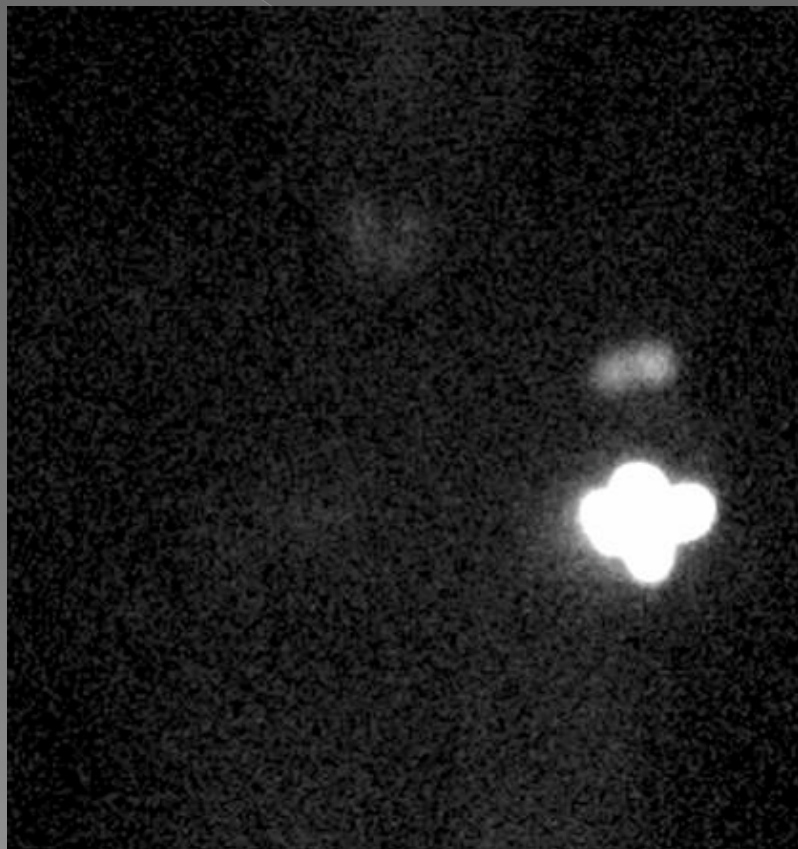
Le traceur radioactif permet un repérage préopératoire «scintigraphie» et «un marquage cutané», fournissant ainsi au chirurgien une cartographie du (ou des) ganglion(s) sentinelle(s).

La scintigraphie peut être réalisée la veille de l'intervention ou le jour même

Acquisitions des images

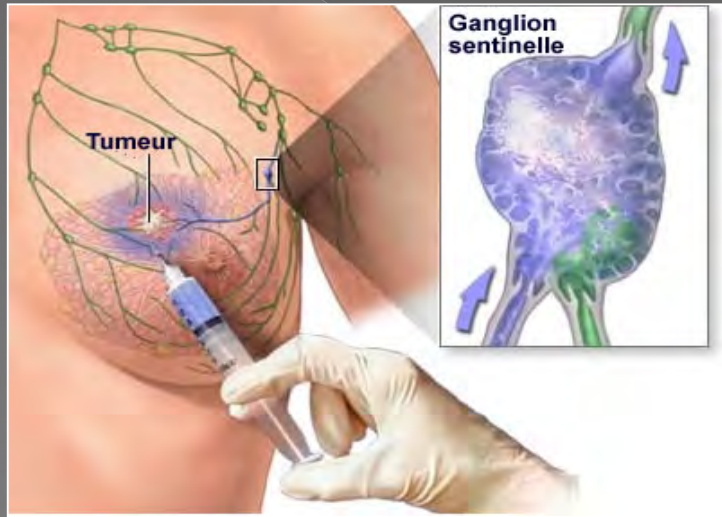


Scintigraphie 2 vues planaires : FA, profil



Hindié E, Groheux D, Espie M, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer.
Bull Cancer 2009;96:713-25.

Injection du Bleu patenté et chirurgie



Examen anatomopathologique

En fonction des résultats de l'examen pathologique du « ganglion sentinelle » (fournis pendant l'intervention, ou le plus souvent après l'intervention), la patiente sera soumise ou non au curage ganglionnaire axillaire.

Nécessité d'une bonne coordination

- La technique du ganglion sentinelle nécessite une bonne coordination entre le chirurgien, le médecin nucléaire, l'anatomopathologiste et le clinicien spécialiste en cancérologie mammaire.
- Les performances de la technique varient grandement selon les équipes (Kim 2006).

Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16

L'introduction de la technique du ganglion sentinelle a réduit la morbidité opératoire.

Etude de Mansel (2006)

- **1031** patientes ont été randomisées pour subir
 - soit un curage axillaire d'emblée
 - soit la technique du ganglion sentinelle suivie d'une réintervention (ou d'une radiothérapie) si ganglion positif.
- A 12 mois, le risque de **lymphoedème** était de **13%** dans le groupe curage axillaire d'emblée et de **5%** pour le groupe avec technique du ganglion sentinelle.
- Le risque de **dysesthésies** était de **31%** dans le groupe curage axillaire d'emblée et de **11%** pour le groupe avec technique du ganglion sentinelle.
- Les auteurs notent aussi une amélioration de différents autres paramètres (temps opératoire, utilisation de drains, temps d'hospitalisation, retour à l'activité, « qualité de vie » et « scores fonctionnels »).

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.

J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 599-609.

Quel taux de rechute axillaire ?

- D'une part, même dans les équipes les plus entraînées, et utilisant une double détection (colorimétrique et radioactive), il existe un faible pourcentage de faux-négatifs.
- D'autre part, la technique du ganglion sentinelle permet de porter l'attention de l'anatomopathologiste sur le (les) ganglion(s) le(s) plus suspect(s) d'envahissement lui permettant ainsi de compléter l'observation morphologique *minutieuse* par une recherche en immunohistochimie ou par une analyse en RT-PCR.

Ceci s'est traduit par un pourcentage plus élevé de patientes avec envahissement ganglionnaire, essentiellement du à la détection des micrométastases.

L'introduction de la technique du ganglion sentinelle et le taux de rechute axillaire.

Pourcentages de rechute axillaire, parmi les patientes traitées par gg sentinelle, sans curage complémentaire :

0,6% (2/335) à 33 mois (Palesty. J Surg Oncol 2006)

1,2% (27/2246) à 37 mois (Bergkvist. Ann Surg 2008)

0,6% (1/180) à 47 mois (Haid. Eur J Surg Onco 2006)

2,7% (4/149) à 65 mois (de Kanter. Eur J Surg Oncol 2006)

1.2% (2/167) à 95 mois (Veronesi. Ann Surg 2010)

0.7% (14/2011) à 8 ans (Krag. Lancet Oncol. 2010)

Les patientes avec un ganglion sentinelle négatif sans curage complémentaire ne présentent pas de risque accru de rechute axillaire en comparaison à des séries de patientes avec curage classique négatif.

L'introduction de la technique du ganglion sentinelle et la survie des patientes

NSABP B-32

5611 femmes, 80 centres

Groupe 1 = gg sent + curage

Groupe 2 = gg sent et curage si gg positif

Survie sans récurrence à 8 ans = 82.4% pour le groupe 1

81.5% pour le groupe 2

A 8 ans de suivi, la survie globale, la survie sans récurrence et le contrôle régionale sont statistiquement équivalents entre les 2 groupes.

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):927-33.

L'introduction de la technique du ganglion sentinelle et la survie des patientes

ACOSOG Z0011 (Alliance)

891 femmes (856 suivis), 115 centres

Groupe 1 = GG sent (446 femmes)

Groupe 2 = curage axillaire (445 femmes)

Survie sans récurrence à 10 ans =

80.2% pour le groupe 1

78.2% pour le groupe 2 (P = 0.32).

Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al . Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep12;318(10):918-926.

◎ **Comment optimiser la technique du ganglion sentinelle ?**

Quel site d'injection est préférable pour le radiotracteur ?

2 sites d'injection possibles : **subaréolaire** (ou à la jonction aréolo-cutanée) et **péritumorale**.

La première permet une plus grande reproductibilité, un taux plus élevé de radioactivité au niveau du ganglion, moins de gêne pour la détection scintigraphique et peropératoire lorsque la tumeur est située dans le quadrant supéro-externe.

La deuxième donne en théorie un meilleur reflet du drainage de la tumeur et surtout c'est la technique qui permet le mieux d'identifier la présence de voies de drainage autre que axillaire, et notamment vers la chaîne mammaire interne.

Essai randomisé FRANSENODE

Rodier JF, et al. J Clin Oncol. 2007;25:3664-3669.

- ◎ Taux d'identification avec la sonde
 - > 96% après injection péri-tumorale
 - > 98.2% après injection péri-aréolaire ($p = 0.16$; NS)
 - > **99.1% en associant radiotracteur et bleu (que les 2 injections soient faites en péri-tumorale ou en péri-aréolaire)**
- ◎ Taux de faux-négatif non mesuré (*pas de curage systématique*)

Associer les deux techniques colorimétrique et radio-isotopique

La combinaison des deux techniques augmente le taux global d'identification et réduit le taux de faux-négatif.

Goyal (*Breast Cancer Res Treat* 2006) : Etude prospective multicentrique (essai ALMANAC) portant sur 815 patientes et associant les deux techniques. Le **taux d'identification** était de **85,6%** par le bleu, **85,6%** par le radioisotope, et de **96%** par les deux techniques combinées.

Parmi les 276 patientes avec envahissement ganglionnaire, le **taux de faux-négatif** était de **9%** pour le bleu, **11%** pour l'isotope, et **6,5%** en prenant en compte les deux techniques.

Mêmes conclusions dans l'étude de Takei et al. (Breast Cancer 2006)

Intérêt de la scintigraphie

Elle permet de se préparer aux situations inattendues (ganglions multiples, localisation inhabituelle du gg...). Elle permet de repérer un gg de la CMI dans environ 20% des cas (si injection péri-T)

Le repérage scintigraphique préopératoire avec marquage cutané, fournit au chirurgien une cartographie du nombre et de l'emplacement des ganglions sentinelles permettant de mieux orienter l'incision et de réduire l'étendue de la dissection.

L'utilisation de la scintigraphie préopératoire semble s'accompagner d'un gain supplémentaire en diminuant la morbidité en comparaison avec la seule utilisation de la sonde comme le montre l'article de Kim.

Kim SC, Kim DW, Moadel RM, et al. Using the intraoperative hand held probe without lymphoscintigraphy or using only dye correlates with higher sensory morbidity following sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2005;3:64.

L'absence de visualisation d'un ganglion sentinelle en scintigraphie est une information utile

Etude de Brenot-Rossi et al. : l'envahissement ganglionnaire était de 31.6% pour l'ensemble de la série et de 63% pour le sous groupe de patientes où la scintigraphie ne permettait pas de visualiser le ganglion.

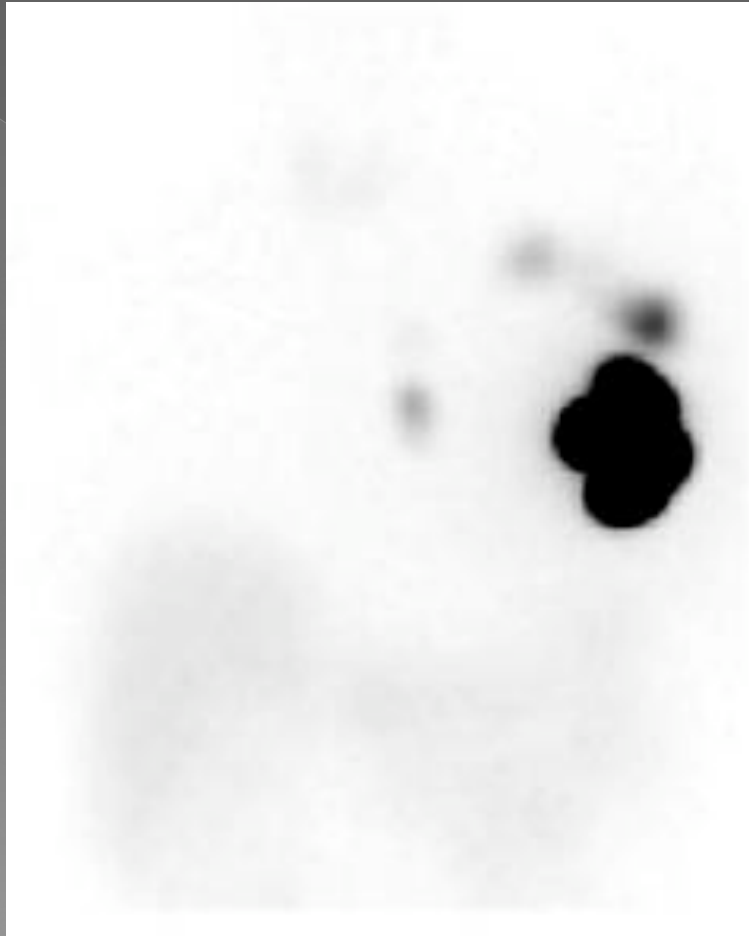
En pratique, devant une scintigraphie négative faite par une équipe expérimentée, il est souhaitable d'effectuer une échographie du creux axillaire, et probablement d'envisager un curage d'emblée.

Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med.* 2003;44:1232-1237.

La SPECT-CT est-elle utile ?

- L'utilisation des gamma caméras équipées d'un scanner « SPECT-CT » pourrait améliorer les performances de la technique du ganglion sentinelle notamment dans les tumeurs de la sphère ORL, le cancer du col utérin, etc..

L'intérêt pour le cancer du sein en pratique courante est plus limité.



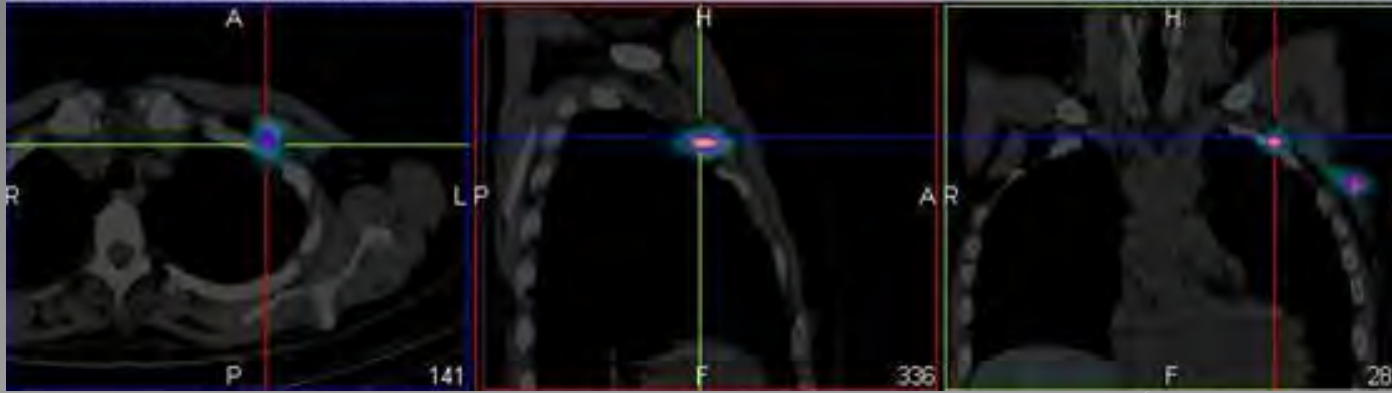


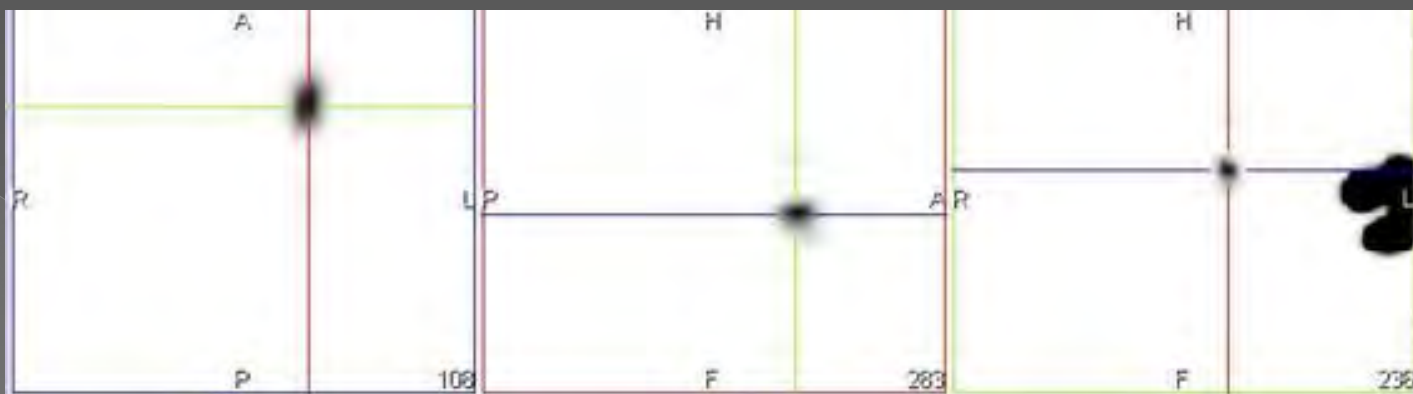
3D Mediastin 3.0 B30s, 14/04/2010



FOMO 99mTc [Transformed Object], 25/06/2010

3D Mediastin 3.0 B30s, 14/04/2010



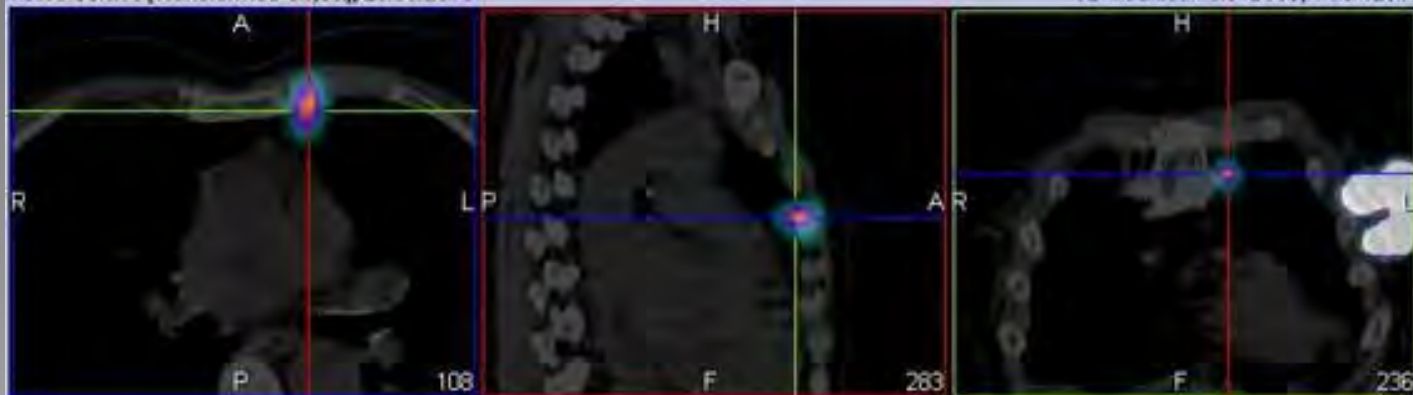


3D Mediastin 3.0 B30s, 14/04/2010



TOMO 99mTc [Transformed Object], 25/06/2010

3D Mediastin 3.0 B30s, 14/04/2010



◎ **Questions diverses**

Tous les ganglions bleus ou chauds doivent-ils être retirés ?

Dans l'étude de Goyal, parmi 62 patientes avec ganglions métastatiques détectés par le radio-isotope, six (10%) auraient été considérés négatifs si l'on s'était limité au ganglion le plus chaud, alors que le deuxième ganglion en niveau d'activité était atteint (1).

Plusieurs études montrent qu'il semble **raisonnable de se limiter à 4 ganglions**, ce qui permet d'identifier **environ 99% des envahissements axillaires** (2,3).

1. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, et al. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99:203-208.
2. Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough? *J Surg Oncol* 2007;96:554-9.
3. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008;113:30-7.

Faut-il élargir la technique aux tumeurs de plus grande taille et aux tumeurs multicentriques ?

- Le risque d'envahissement ganglionnaire (et donc de faux négatif) augmente avec la taille de la tumeur primitive.
- Effectuer la technique du ganglion sentinelle en cas de tumeur de trop grande taille expose un pourcentage substantiel de patientes à une deuxième intervention.
- Consensus de St Paul de Vence (2011): taille élargie à 5cm.
- Le pourcentage de patientes N+ est élevé en cas de multicentricité (61 % dans l'étude de Knauer) et donc le curage axillaire d'emblée est préférable (1).

1. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy: a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3374-80.

Faut-il effectuer un gg sentinelle en cas de tumeur in situ ?

- En théorie, un carcinome in situ ne peut pas être à l'origine d'un envahissement axillaire; si une composante infiltrante est découverte sur une pièce de mastectomie, la méthode du gg sentinelle ne peut pas être appliquée dans un 2nd temps.
- Une méta-analyse (1) portant sur 22 études a montré une incidence de 7.4% d'atteinte axillaire dans un groupe de patientes initialement traitées pour un carcinome in situ. Une autre étude a montré un envahissement axillaire dans 11% (20/177) des cas (2).
- Certains auteurs préconisent d'effectuer un gg sentinelle pour les « Carcinomes in situ à haut risque » et/ou systématiquement en cas de mastectomie.

1. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, et al. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. Br J Surg 2008;95:547–54.

2. Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 2008;15:268–73.

GGs et sein déjà opéré

- Pour certains le gg sentinelle ne doit pas être effectué sur un sein préalablement opéré car le drainage lymphatique risque d'être altéré.
- Plusieurs équipes ont néanmoins obtenu des taux d'identification élevés (95-99%) chez des patientes qui avaient déjà bénéficié d'un GGS (1,2).
- Le taux d'identification semble moins élevé lorsque la chirurgie initiale est plus extensive et en cas d'antécédent de chirurgie plastique (3).

- Luini A, Galimberti V, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:159–63.
- Ruano R, Ramos M, Garcia-Talavera JR, et al. Staging the axilla with selective sentinel node biopsy in patients with previous excision of non-palpable and palpable breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1299–304.
- Cheng G, Kurita S, Torigian DA, et al. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Mar;38(3):562-75.

Problématique des micrométastases et des CTI

- ⦿ L'examen des coupes sériées du ganglion sentinelle permet de révéler des métastases inférieurs à 2 mm
- ⦿ pN1mi si $0,2 \text{ mm} < T < 2 \text{ mm}$ (micrométastases)
- ⦿ pN0 i+ si $T < 0,2 \text{ mm}$ (CTI)
- ⦿ Intérêt des nomogrammes ? (modèle prédictif de l'envahissement des GGs non sentinelles).

Valeur pronostique des micrométastases et des CTI

- Dans l'étude de Hansen (N=790), les patientes avec des micrométastases et des CTI ont une survie semblable aux patientes N0. (Hansen NM et al., *J Clin Oncol.* 2009;27:4679-4684)
- Dans le travail rétrospectif de Bilimoria (N=2203), le curage complémentaire augmente la survie en cas de macrométastases mais pas en cas de métastases < 2 mm. (Bilimoria KY et al., *J Clin Oncol.* 2009;27:2946-2953)
- A l'opposé, dans l'étude de Cox (N=2381), le curage axillaire complémentaire montre un envahissement chez 15.5% des femmes avec micrométastases. La survie est plus courte parmi les patientes qui ont des micrométastases en comparaison à celles qui ont un gg sentinelle négatif. (Cox CE et al., *J Am Coll Surg.* 2008;206:261-268)
- De même, dans la travail de De Boer (N=856), la présence de micrométastases est associé à un moins bon pronostic. (de Boer M et al., *N Engl J Med.* 2009; 361: 653-663)
- Dans une étude rétrospective française, parmi 2009 femmes, le risque de récurrence est augmenté et la survie globale est écourtée en cas de micrométastases mais pas en cas de CTI (Houvenaeghel G, et al. *Eur J Cancer.* 2016 Nov;67:106-118)

GG sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes initialement N+ ?

- Essais prospectifs ayant évalué le GGS après CNA
 - Essai Américain ACOSOG-Z1071 (1) : taux de faux négatif = 12,6% chez des patientes initialement cN1
 - Essai Allemand/Autrichien SENTinel NeoAdjuvant (SENTINA) (2) : taux FN= 14,2,% chez des patientes initialement cN1 (et cN0 après la CNA)
 - Essai canadien (SN FNAC) (3) : taux FN= 8,4% et 13,3% selon qu'on utilise ou pas l'IHC et qu'on considère ou pas les cellules tumorales isolées.
- Donc le taux de FN > 10%
- Dans les 3 études, l'utilisation de 2 traceurs (colorant + microsphères radio-marquées) et l'exérèse de plus de 2 GGS diminuait le taux de FN.
- Dans certaines études d'autres techniques permettait d'augmenter les performances : utilisation de l'échographie du creux axillaire, marquage pré-thérapeutique des GG+ et résection post-op de ces GG.

1. Ansari B, Boughey J, Suman V, Mittendorf E, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61.
2. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18.
3. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258–64.

GG sentinelle et drainage mammaire interne

Team (city)	Patients	Tumor size	Axilla Positive	% with IM drainage	Successful IM biopsy (%)	positive IM biopsy	% IM positivity when axilla negative	% IM positivity when axilla positive
Estourgie (47) (Amsterdam)	691	Median 1.8 cm	34% (222/659)	22% (n=150)	130 (87%)	17% (n=22)	8.4% (9/107) §	56% (13/23) §
Paredes (48) (Barcelona)	323	< 3cm	NA	17% (n=55)	32 (58%)	16% (n=5)	4.3% (1/23)	44% (4/9)
Leidenius (49) (Helsinki)	984	T1-T2 (T1: 73%)	41% (n=400)	14% (n=138)	121 (88%)	15% (n=18)	8.7% (8/92) §	35% (10/29) §
Madsen (50) (Utrecht)	506	T1-T2 (T1: 63%)	42% (n=210) (1-3 in 174)	22% (n=109)	85 (78%)	24% (n=20)	7% (4/57) §	57% (16/28) §
Heuts (51) (Maastricht)	764	T1: 52% T2: 42% T3: 6%	46% (n=351)	22% (n=166)	115 (69%)	24% (n=28)	13% (7/53)	34% (21/62)
Bourre (52) (Grenoble)	608	T1 only (73% ≤1cm)	25% (n=150)	28% (n=174)	161 (93%)	11% (n=18)	5.4% (7/129) §	34% (11/32) §
Total	3876		~38% (1333/3521)	20.4% (792/3876)	644 (81.3%)	17.2% (111/644)	7.8% (36/461)	41 % (75/183)

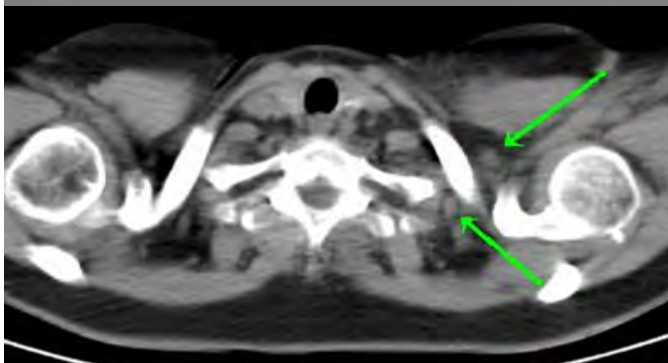
Internal Mammary Visualization Rate and Biopsy Results: Data from Six Prospective Studies

Lymphoscintigraphy Can Select Breast Cancer Patients For Internal Mammary Chain Radiotherapy.

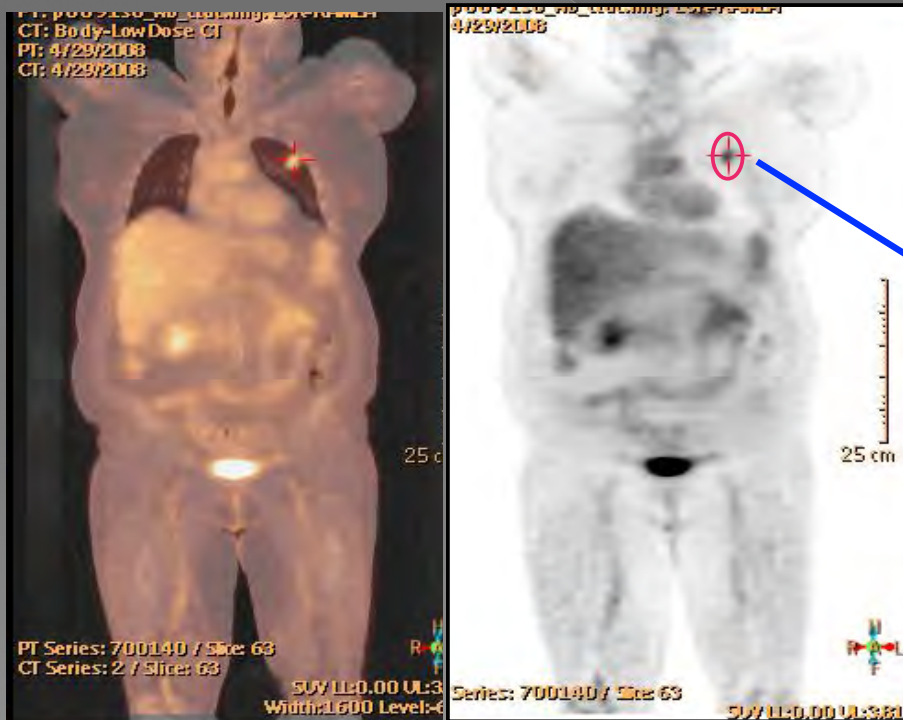
Hindié E, Groheux D, Hennequin C, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 15;83(4):1081-8.

**TEP-TDM au ^{18}F FDG
et CANCER DU SEIN**

L'imagerie hybride TEP-TDM



SUV « Standardized Uptake Value »



- $SUV = \frac{A_{vol} \text{ (kBq/mL)}}{A_{inj}(\text{kBq}) / \text{poids(g)}}$
- $SUV = 1 \Rightarrow$ distribution homogène
- SUV_{max} (valeur du voxel le plus intense),
- SUV_{peak} (moyenne du voxel SUV_{max} et de ses 26 voisins, en 3D)
- SUV_{moy} (moyenne dans la zone d'intérêt).
- SUV normalisé au délai, à la glycémie...

Quantification de la fixation du ^{18}F FDG en TEP/TDM

CANCER DU SEIN ET TEP-TDM AU ¹⁸FDG

**Facteurs influençant la valeur du SUV de la tumeur
mammaire primitive**

Diagnostic positif d'une lésion mammaire

Références	Nb patientes	sensibilité	Spécificité	Exactitude
Adler 1993	28	96%	100%	~~
Dehdashti 1995	32	88%	100%	91%
Avril 1996	72	83%	84%	83%
Palmedo 1997	20	92%	86%	90%
Hubner 2000	35	96%	91%	94%
Yutani 2000	40	79%	~~	80%
Schirrmeister 2001	117	93%	75%	89%
Samson 2002	606	88%	79%	~~
Heinisch 2003	36	68%	~~	~~
Kumar 2006 [1]	111	48%	97%	61%

[1] Kumar R, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006;98:267-74.

Correlation of high ^{18}F -FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer

David Groheux • Sylvie Giacchetti • Jean-Luc Moretti • Raphael Porcher •
Marc Espié • Jacqueline Lehmann-Che • Anne de Roquancourt • Anne-Sophie Hamy •
Caroline Cuvier • Laetitia Vercellino • Elif Hindié

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38:426–435

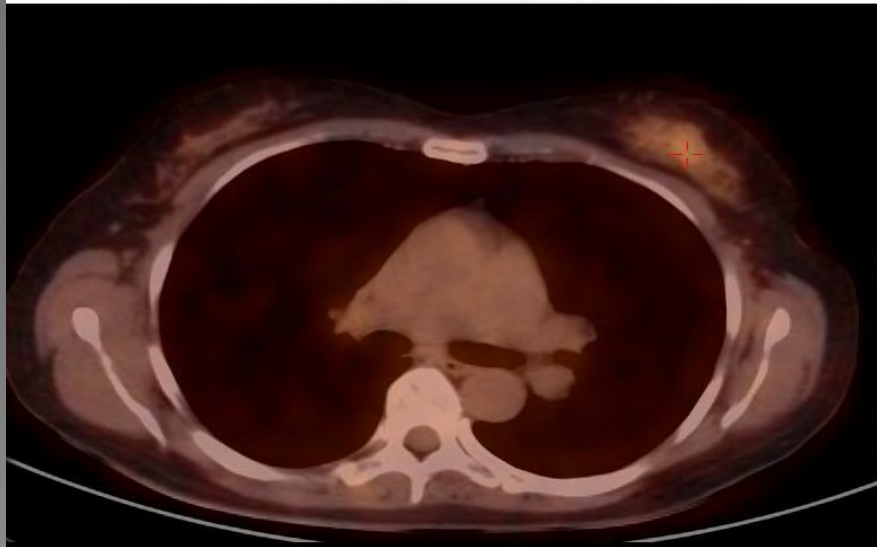
- **Objectif** : déterminer l'interaction entre SUV tumoral et différents facteurs caractérisant la tumeur.
- Étude prospective.
- 132 patientes avec cancer du sein >2cm et/ou localement avancé.
- Le type histologique, le grade et les paramètres biologiques ont été évalués à partir de la biopsie.

Résultats

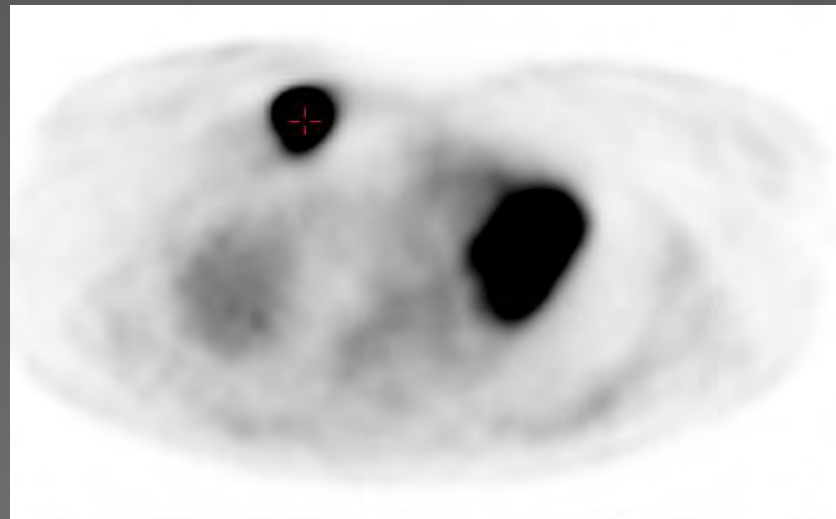
Variables		%	Médiane du SUVmax	P
Ménopause	non	54	6.7	0,008
	oui	46	5.5	
T	T2	44	6.3	0,073
	T3	28	5.3	
	T4	28	7.6	
Statut ganglionnaire	N0	31	5.7	0,43
	N1, N2, N3	69	6.6	
Histologie	CCI	82	6.6	<0,0001
	CLI	11	3.4	
	métaplasique	5	12.9	

Résultats (suite)

Variables		%	Médian du SUVmax	P
Grade histologique	1-2	59	4,8	<0,0001
	3	41	9,7	
RO	-	38	7,6	0,003
	+	62	5,5	
RP	-	64	7,0	0,003
	+	36	5,2	
c-erbB2	-	82	6,2	0,76
	+	18	6,7	
Triple négativité	TN	27	9,2	0,0005
	non-TN	73	5,8	
p53	fonctionnel	54	5,0	<0,0001
	muté	46	7,8	



CCI du sein gauche de 52mm,
SBR-1, RE +++, RP +++, c-erbB2-,
p53 fonctionnelle,
SUV max : 2,5

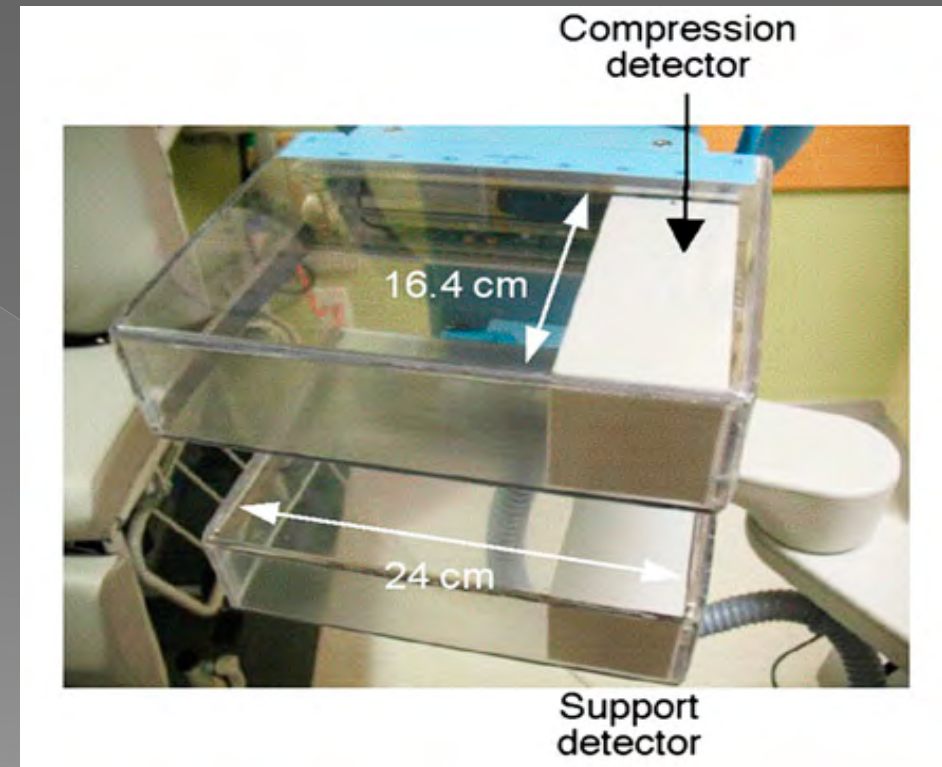


CCI du sein droit de 52mm,
SBR-3, triple négatif,
p53 muté,
SUV max : 12,9

Conclusions

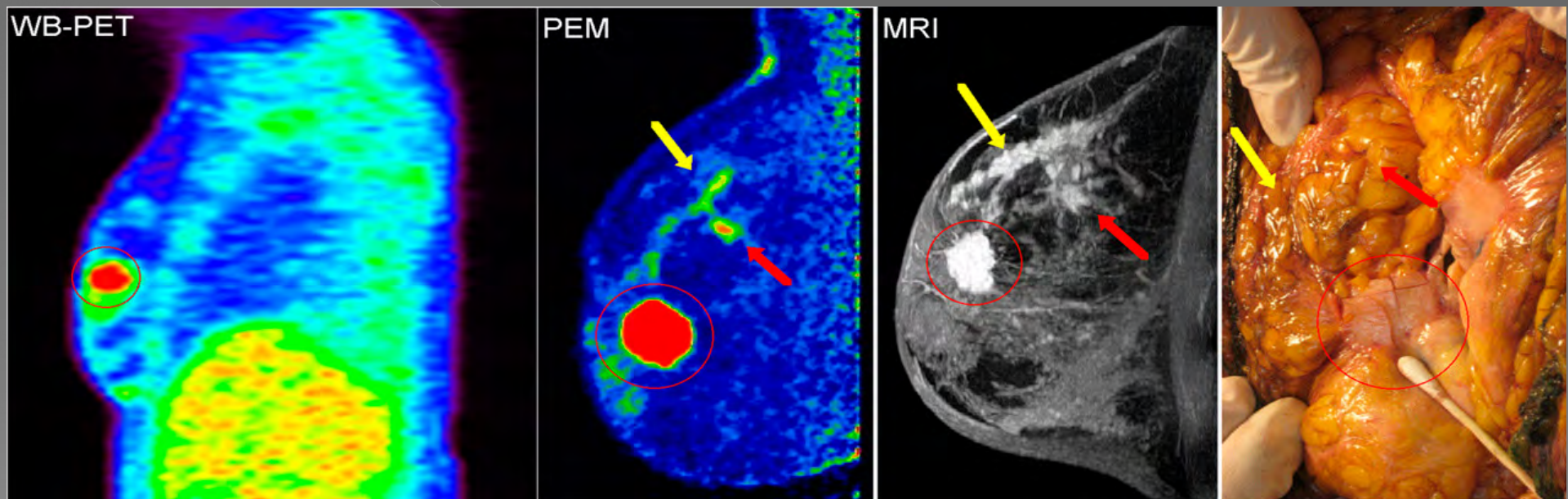
- Plusieurs marqueurs de mauvais pronostic (grade élevé, absence de récepteurs hormonaux, triple négativité, etc...) sont associés à des valeurs élevées du SUV.
- Sources d 'examens TEP faux-négatifs :
 - Carcinome invasif de type lobulaire.
 - Grade SBR 1 ± 2.
 - Récepteurs hormonaux positifs.
 - Petite taille de la lésion (T < 10-15mm) ++

Exemple de mammo TEP: le PEM Flex Solo II



MacDonald L, et al. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. J Nucl Med. 2009 Oct;50(10):1666-75.

PEM



MacDonald L, et al. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. J Nucl Med. 2009 Oct;50(10):1666-75.

CANCER DU SEIN ET TEP-TDM AU ¹⁸FDG

Place de la TEP-TDM au ¹⁸FDG pour le bilan initial du cancer du sein

Bilan d'extension initial

Cas d'une tumeur du sein
traitée par chirurgie première

Évaluation du creux axillaire

Table 1. Tabulated Summary of Studies Assessing Axillary Staging

Study	Year	No. of Patients	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
Veronesi et al ^{15*}	2006	236	37	96	88	66
Gil-Rendo et al ^{16*}	2006	245	84.5	98.5	98.4	85.6
Chung et al ^{18*}	2006	51	60	100	—	—
Kumar et al ^{19*}	2005	80	44	95	—	—
Zornoza et al ^{20*}	2004	200	84	98	62	79
Lovrics et al ^{21*}	2004	80	40	97	90	78
Fehr et al ²²	2004	24	20	93	67	62
Wahl et al ²³	2004	360	61	80	62	99
Barranger et al ^{24*}	2003	32	20	100	—	—
van der Hoeven et al ^{25*}	2002	70	25	97	63	95
Guller et al ^{26*}	2002	31	43	94	86	67
Kelemen et al ^{27*}	2002	15	20	90	50	69
Yang et al ²⁸	2001	18	50	100	—	—
Schirrmeyer et al ¹⁷	2001	117	79	93	82	79
Greco et al ¹⁴	2001	167	94	86	84	95
Yutani et al ²⁹	2000	38	50	100	100	100
Crippa et al ¹⁰	1998	72	85	91	—	—
Noh et al ³¹	1998	27	93	100	—	—
Smith et al ¹³	1998	50	90	97	95	95
Crippa et al ¹²	1997	82	84	85	—	—

*These studies included a comparison with sentinel lymph node biopsy.

Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging?
 J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):712-20.

Bilan initial: Cancer du sein de Stade I

○ La TEP/TDM au ^{18}F FDG n'a pas d'indications:

⇒ Performances de la TEP/TDM \ll GGS,

⇒ Groupe de patientes à faible prévalence de métastases à distance et risque d'examens TEP faussement positifs.

Bilan d'extension initial

Cas du cancer inflammatoire

18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT) Imaging in the Staging and Prognosis of Inflammatory Breast Cancer

Jean-Louis Alberini, MD^{1,6}; Florence Lerebours, MD, PhD²; Myriam Wartski, MD¹; Emmanuelle Fourme, MD³; Elise Le Stanc, MD⁴; E. Gontier, MD¹; O. Madar, PD¹; P. Cherel, MD⁵; and A. P. Pecking, MD¹

Cancer November 1, 2009

- 62 patientes (59 K inflammatoires et 3 mastites)
- Tumeur primitive: Se TEP=100% (2 FP parmi les 3 mastites)
- Atteinte axillaire: Se TEP >> Examen clinique
- Atteinte ganglionnaire extra-axillaire: détectée chez 33 patientes par la TEP contre 5 par l'EC.
- Métastases à distances détectées par la TEP chez 18 patientes (6 pour le bilan conventionnel)

Ce qui est bien établi:

La TEP-TDM au ^{18}F FDG **n'a aucun rôle pour les patientes classées cliniquement T1N0**, et elle ne peut pas se substituer à la technique du ganglion sentinelle¹

La TEP-TDM est utile en cas de **cancer du sein inflammatoire et/ou localement avancé**^{2,3}

1. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007;18:473-478.
2. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, et al. 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115:5038-5047.
3. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, et al. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med*. 2013 Jan;54(1):5-11.

Entre le cancer du sein T1 N0 clinique, et le cancer du sein inflammatoire, la TEP-TDM au ^{18}F FDG a-t-elle un intérêt?

SOR (veille 2006) « TEP »: En option avec un niveau de preuve B2.

INCA (Juillet 2012) « SEIN »: Un bilan d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ ; ce bilan peut être réalisé par la TEP-TDM au ^{18}F FDG ou par l'imagerie conventionnel.

NCCN (V2, 2017) « Breast cancer »: «The use of PET or PET/CT is not indicated in the staging of clinical stage I, II, or operable stage III breast cancer. FDG PET/CT is most helpful in situations where standard staging studies are equivocal or suspicious, especially in the setting of locally advanced or metastatic disease.»

INCA (en cours, 2018?) « TEP »: Recommandée ? Proposée ?

Que peut-on attendre de la TEP-TDM ?

- La détection des métastases distantes
- Le bilan de l'invasion ganglionnaire régionale

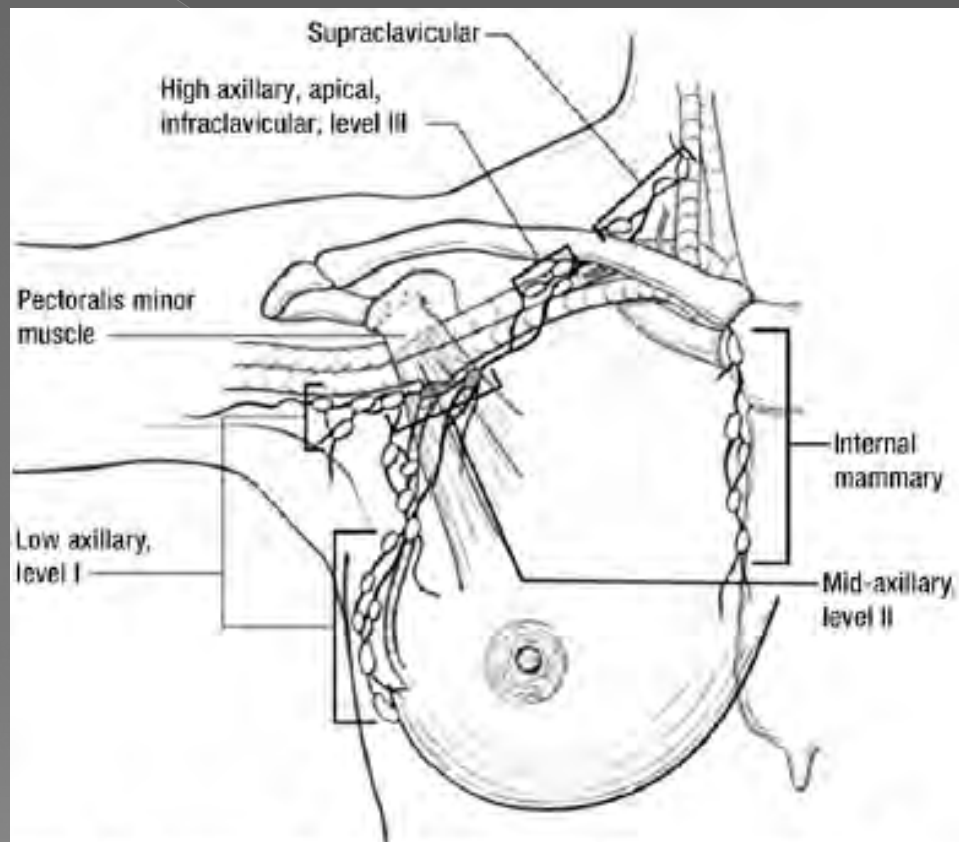
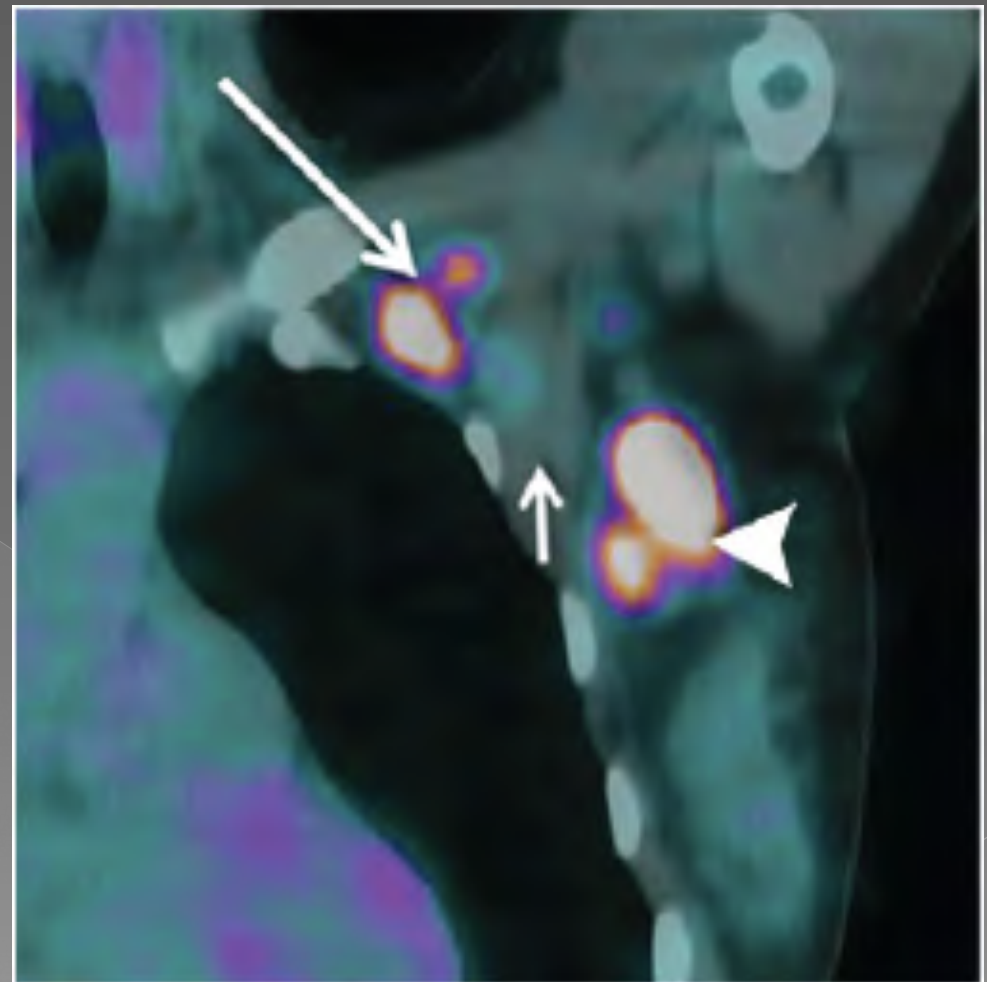


Figure 2: Schematic of the breast and regional lymph nodes according to the *AJCC Cancer Staging Manual* (36). (Reprinted, with permission, from reference 36)



Groheux D, Espié M, Giacchetti S et al. Performances of FDG PET/CT in the Clinical Management of Breast Cancer. *Radiology* 2013 Feb 266(2):388-405.

Prognostic Impact of ¹⁸F-FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer

David Groheux, Elif Hindié, Marc Delord, Sylvie Giacchetti, Anne-sophie Hamy, Cédric de Bazelaire, Anne de Roquancourt, Laetitia Vercellino, Marie-Elisabeth Toubert, Pascal Merlet, Marc Espié

J Natl Cancer Inst 2012;104:1879–1887

Patientes avec un cancer du sein, vues au Centre des maladies du sein de l'hôpital Saint-Louis

bilan initial basé sur l'examen clinique, la mammographie, l'échographie mammaire et axillaire et l'IRM du sein

254 Patientes avec un cancer de stade II ou III
(44 stade IIA, 56 IIB, 63 IIIA, 74 IIIB et 17 stade IIIC)

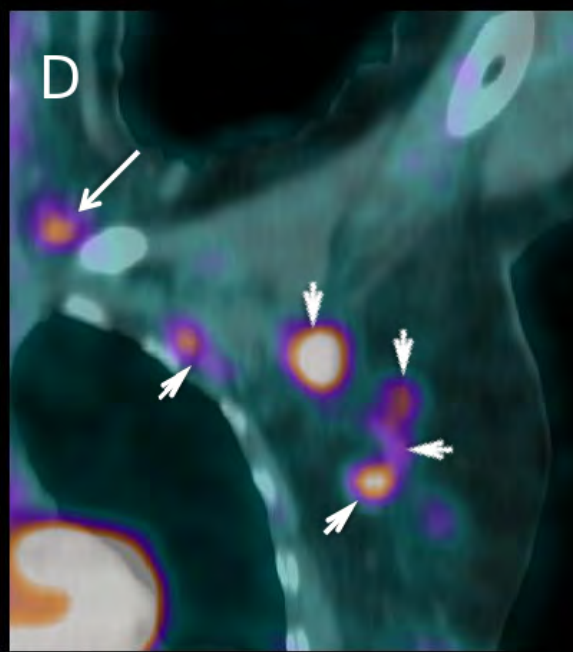
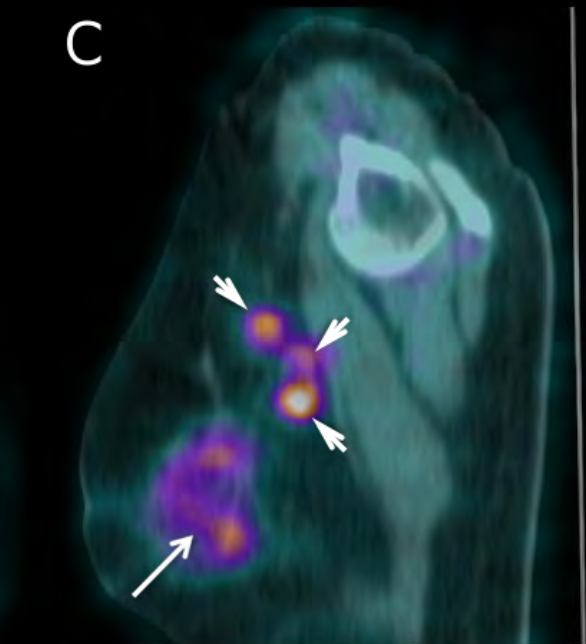
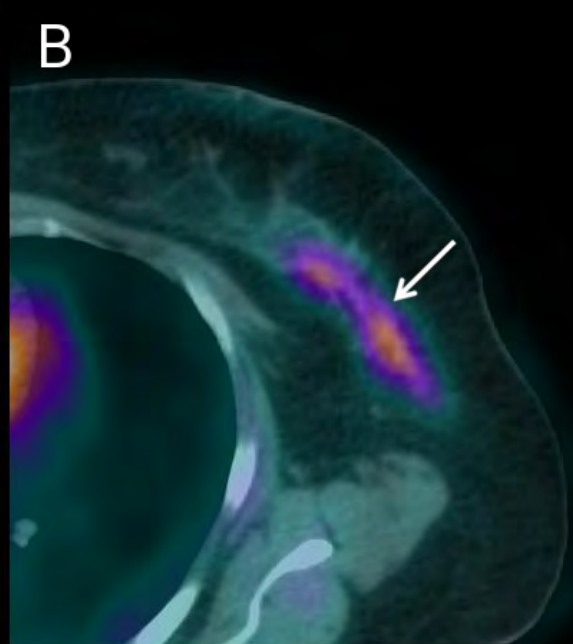
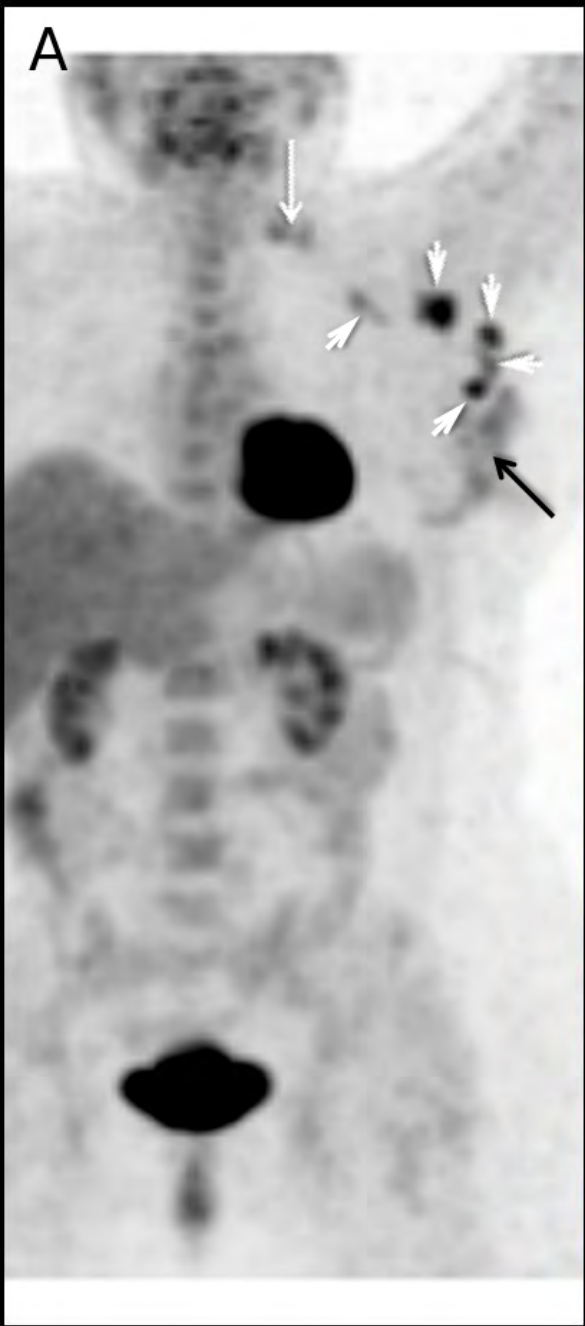
Bilan d'extension avec une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

Traitement : chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie, radiothérapie, ± chimiothérapie adjuvante ± trastuzumab ± hormonothérapie

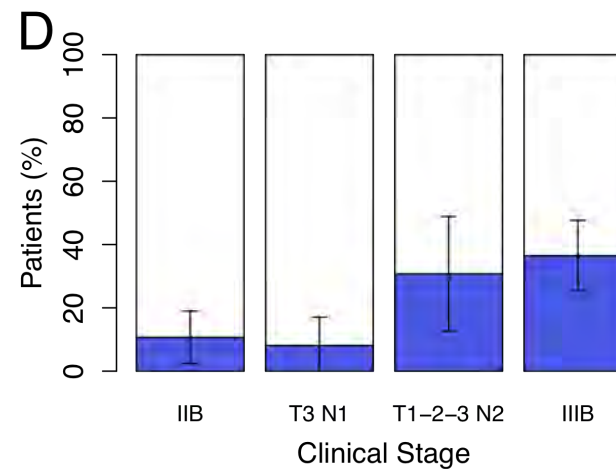
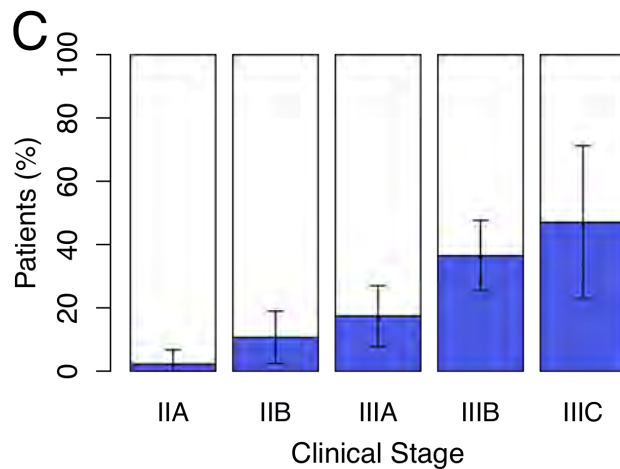
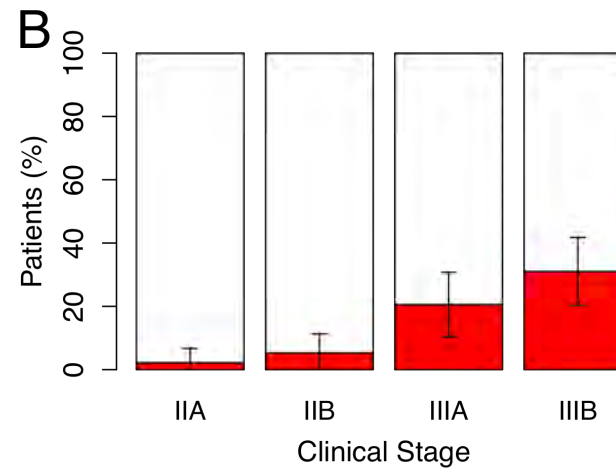
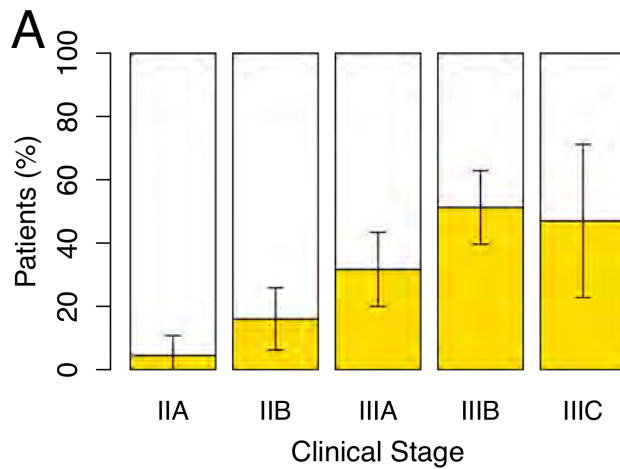
Surveillance tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois

Résultats: Performances globales de la TEP-TDM

- ◎ **Adénopathies de type N3** identifiées chez 57 / 254 patientes :
 - les 17 patientes cliniquement N3 (stade IIIC) avant la TEP,
 - 40 autres femmes parmi les 237 (16%) qui n'étaient pas classées N3 avant la TEP-TDM.
- ◎ **Foyers évocateurs de métastases à distance** chez 53 / 254 (21%) :
 - foyers osseux découverts chez 35/254 femmes (14%),
 - ganglions à distance 20/254 (8%),
 - foyers hépatiques 13/254 (5%),
 - nodules pulmonaires 9/254 (4%),
 - atteinte pleurale 2/254 (1%).



Résultats par sous groupes AJCC



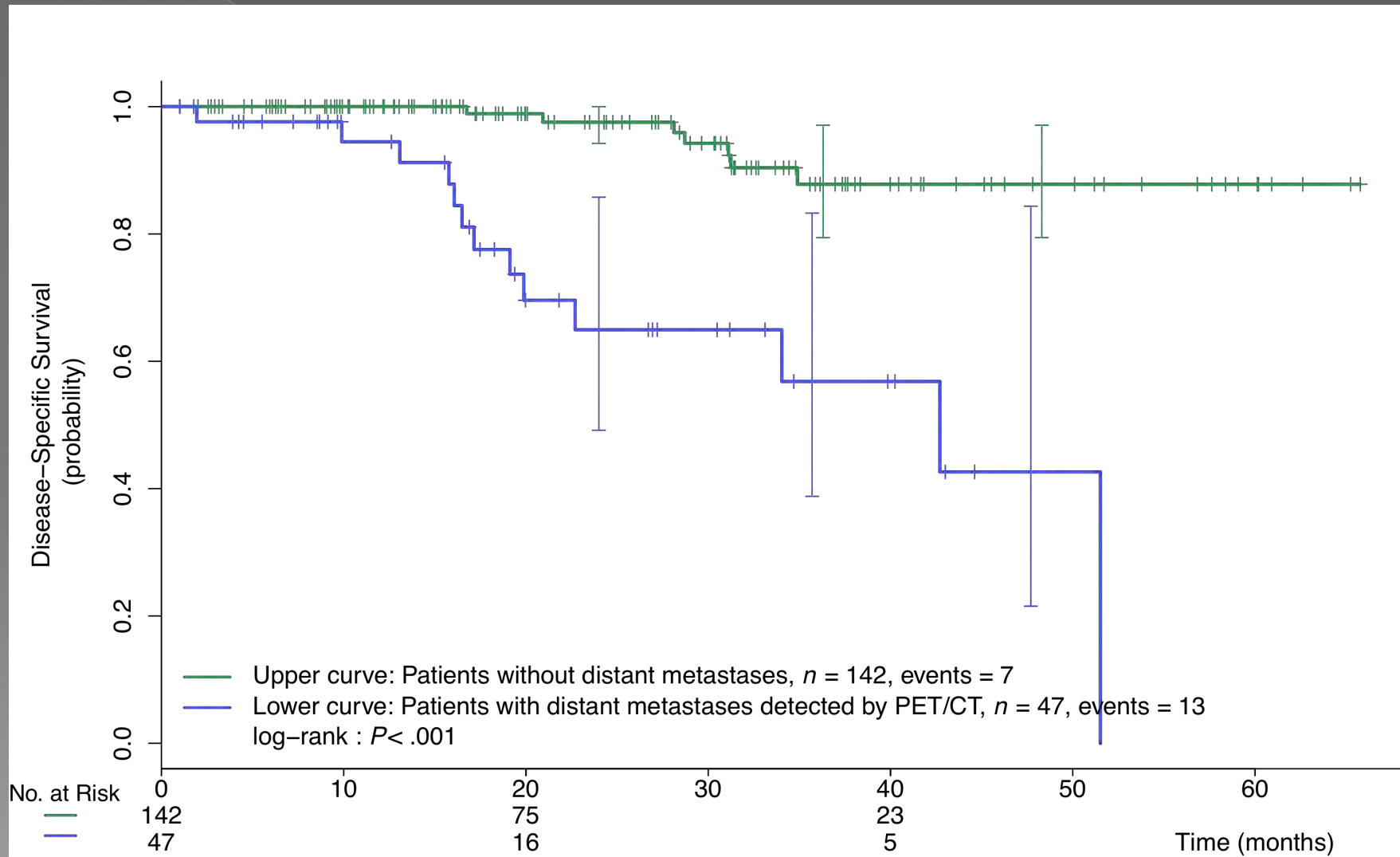
A = Pourcentage de modification de stade.

B = Pourcentage de patientes avec adénopathies N3 insoupçonnées cliniquement, découvertes par la TEP-TDM.

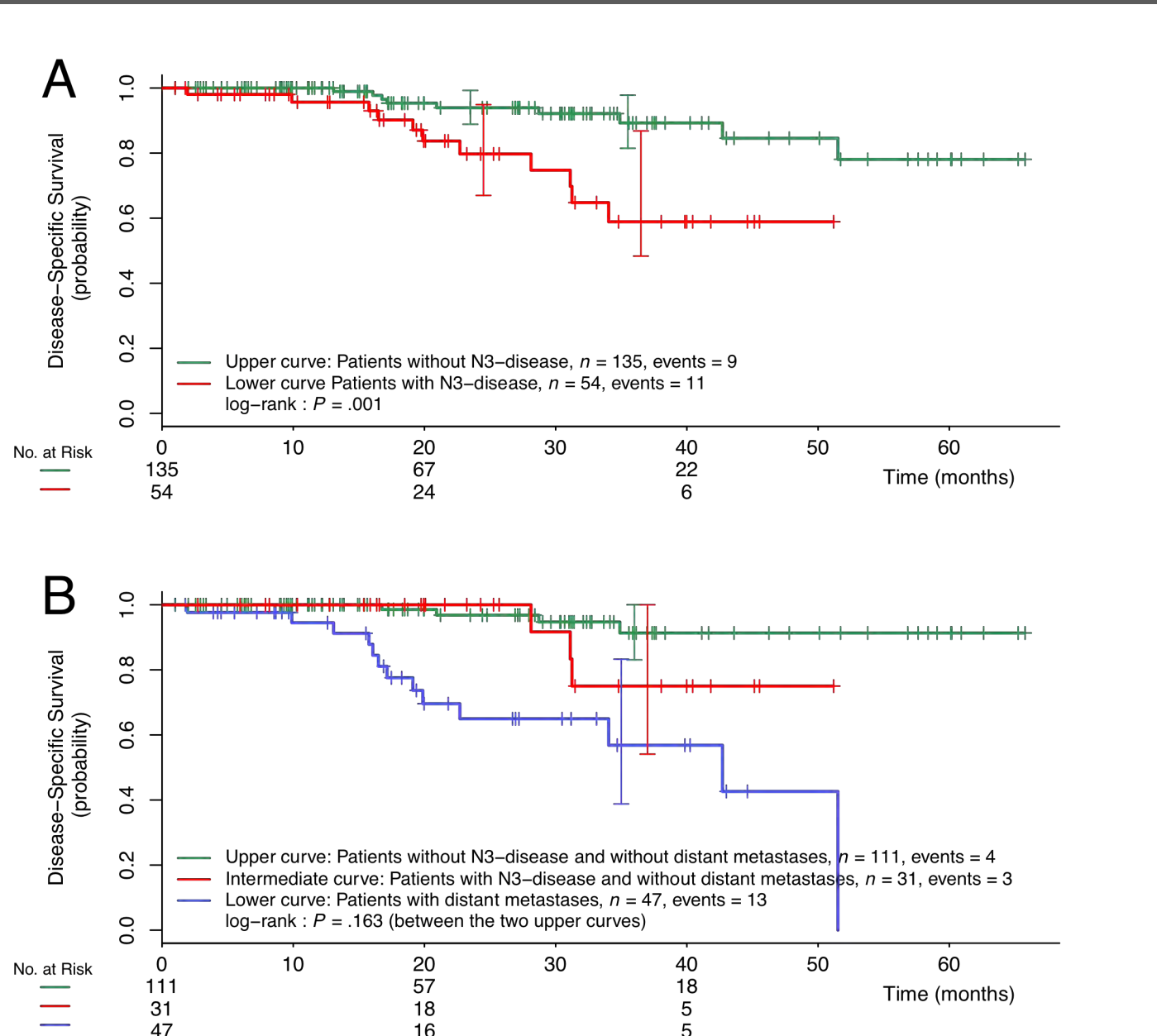
C et D = Pourcentage de patientes avec métastases à distance découvertes par la TEP-TDM.

Valeur pronostique du statut M+ en TEP-TDM parmi 189 femmes de stade clinique IIB-IIIA-IIIB-IIIC

(courbes Kaplan-Meier de survie spécifique)



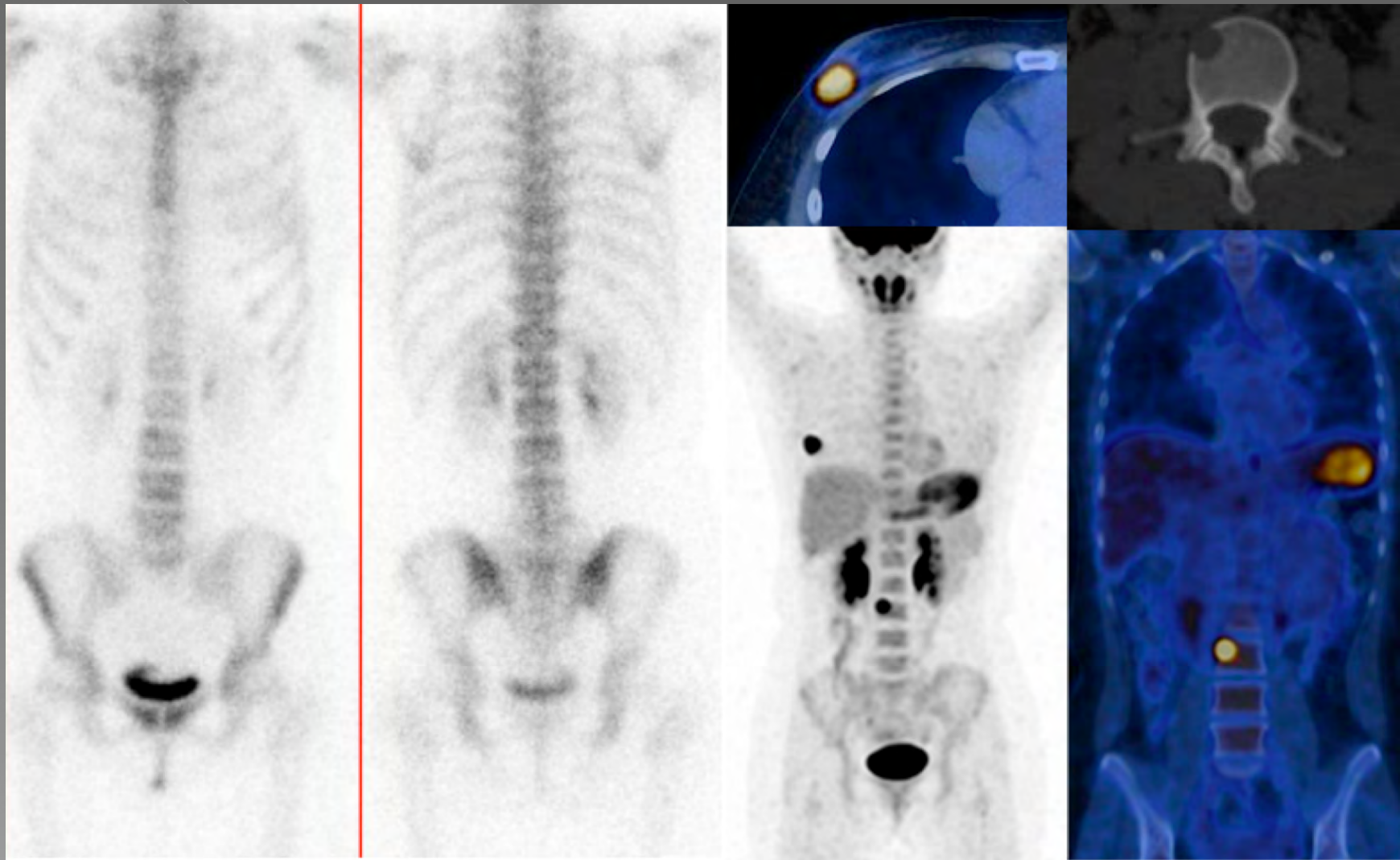
Valeur pronostique des adénopathies N3 en TEP-TDM



Performances de la TEP-TDM vs. le bilan d'imagerie conventionnel pour la détection des métastases à distance parmi les 117 femmes avec un cancer inflammatoire ou localement avancé

	TEP-TDM	Scintigraphie osseuse	Imagerie thoracique (RP et/ou TDM)	Imagerie abdominale (écho et/ou TDM)	Total
Métastases osseuses	30	23	--	--	30
Métastases pulmonaires	6	--	7	--	7
Métastases pleurales	2	--	1	--	2
Métastases ganglionnaires à distance	19	--	10	1	19
Métastases hépatiques	10	--	--	9	10

Comparaison des résultats de la TEP-TDM à ceux du bilan d'extension conventionnel



Conclusions

- ◎ **Conclusion-1** : La TEP-TDM au ^{18}F FDG révèle des informations importantes dans un pourcentage élevé de patientes avec un cancer de stade clinique II-B et III.
 - ◎ **Conclusion-2** : Les examens conventionnels (scintigraphie osseuse, écho hépatique, radio de thorax +/- TDM thoraco-abdominale) sont moins utiles lorsqu'une TEP-TDM a été réalisée.
- ⇒ Il reste à démontrer que l'information fournie par la TEP-TDM pourrait permettre de mieux traiter les patientes et de diminuer la mortalité du cancer du sein.
- ⇒ Il faudrait évaluer l'impact médico-économique du remplacement des examens conventionnels par la TEP-TDM au ^{18}F FDG.

Recherche et/ou Bilan d'une récidive

Diagnostic de récurrence

3 méta-analyses montrent le rôle majeur de la TEP dans cette indication

Isasi CR et al. Breast Cancer Research & Treatment 2005

Pennant M, et al. Health Technol Assess 2010

Pan L, et al. J Cancer Res Clin Oncol 2010

- ⇒ **Intérêts :**
- différencier modification post-thérapeutique et récurrence
 - permet de détecter les récurrences loco-régionales et à distance
 - devant l'augmentation des marqueurs, mais aussi devant une suspicion de récurrence sans augmentation des marqueurs (Evangelista et al. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2010).
 - en cas de récurrence connue, la TEP-TDM permet de confirmer ou non son caractère isolé (Grassetto et al. European Journal Radiology 2010).

- ⇒ **Limites :**
- métastases ostéocondensantes
 - métastases de petites tailles (poumon)
 - cerveau

Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer

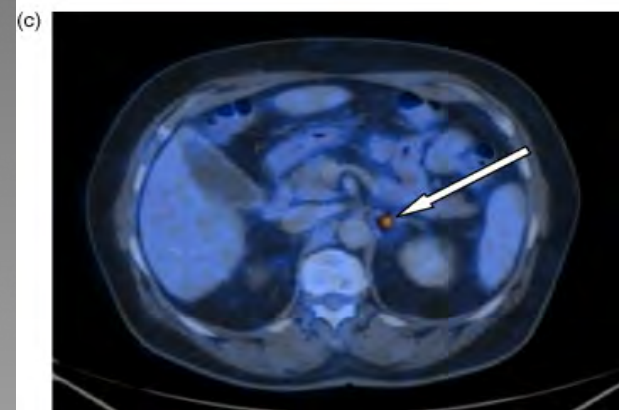
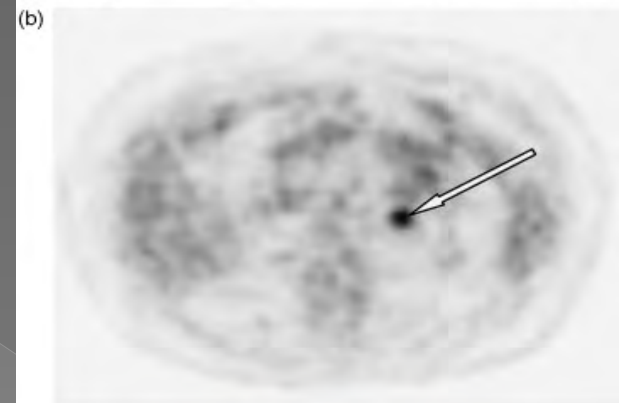
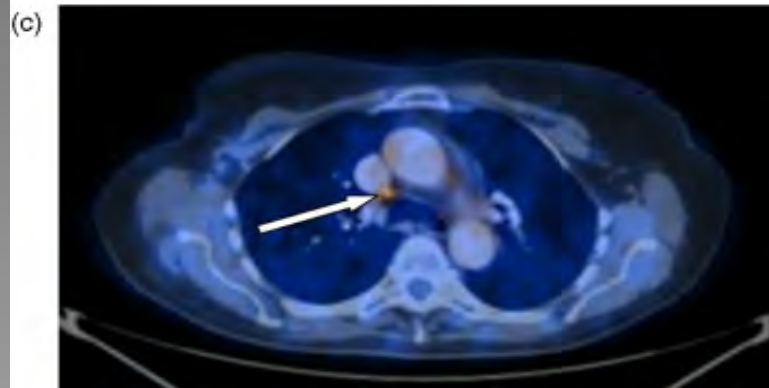
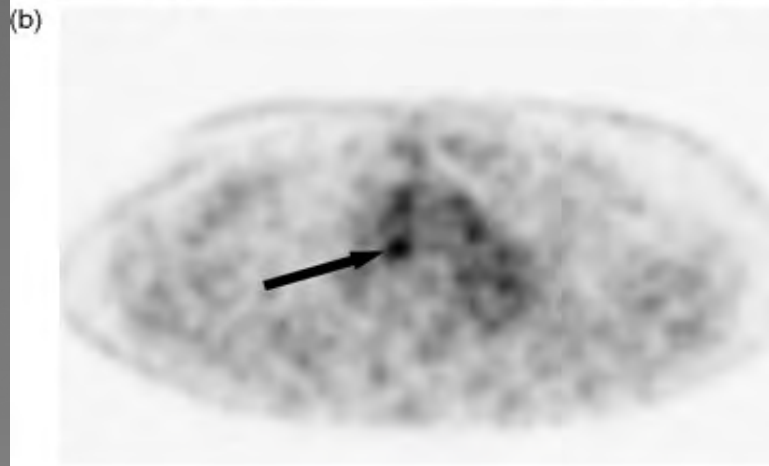
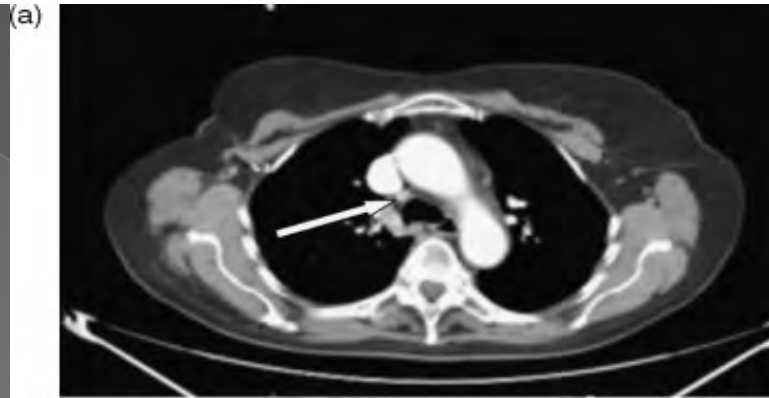
Dirisamer et al. European Journal of Radiology (fev 2010)

- 52 patientes

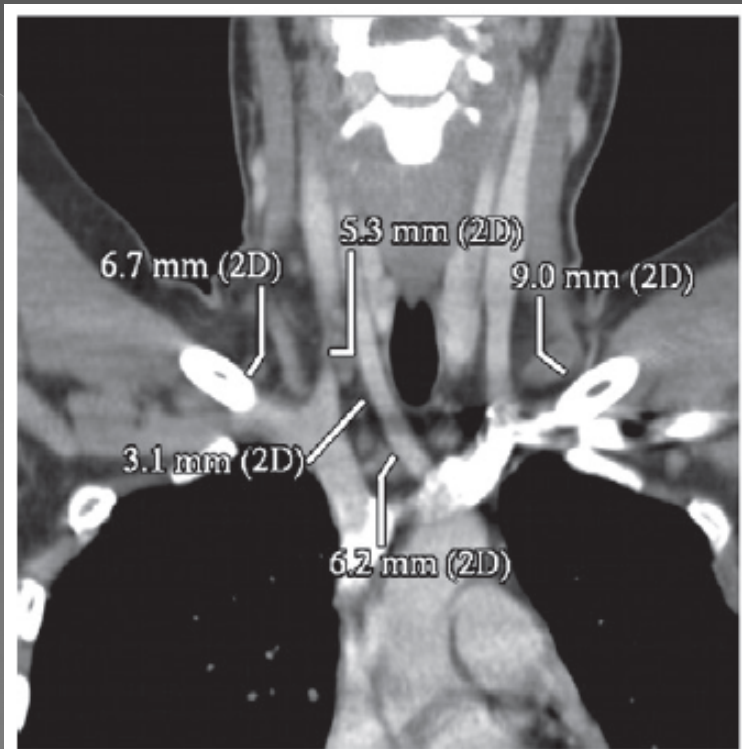
- PET Se = 84% Sp = 100%

- CT Se = 66% Sp = 92%

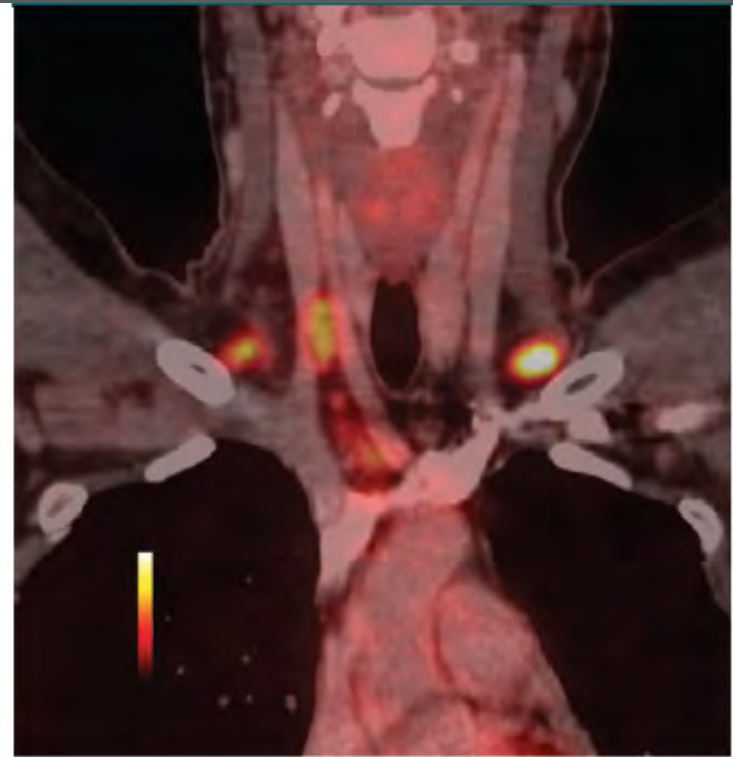
- PET/CT Se = 93% Sp = 100%



Dirisamer et al. European Journal of Radiology (février 2010)



a.



b.

Recherche d'une récurrence chez une patiente traitée 2 ans auparavant par mastectomie, chimiothérapie adjuvante, radiothérapie puis reconstruction mammaire. Les marqueurs tumoraux ne sont pas élevés.

(a) Le scanner montre des ganglions supra-claviculaires et jugulaires inférieurs pour lesquels le petit axe reste infracentimétrique.

(b) Les images de fusion TEP-TDM montrent que ces ganglions sont hypermétaboliques ce qui est évocateur d'une récurrence.

CANCER DU SEIN ET TEP-TDM AU ¹⁸FDG

TEP-TDM au FDG et évaluation précoce de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA)

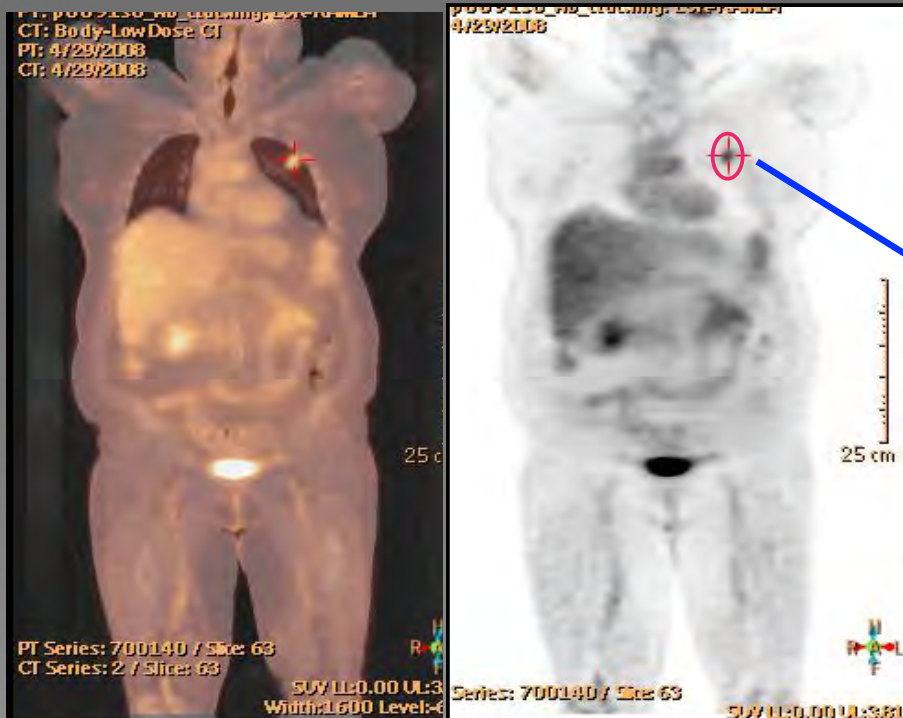
- La chimiothérapie première est réservée aux volumineuses tumeurs (> 3cm). Elle augmente les chances de réaliser une chirurgie conservatrice.¹
- Elle permet d'évaluer la sensibilité de la tumeur primitive au traitement systémique.

*l'absence de cellules cancéreuses résiduelles (réponse complète « pCR ») est associée à une survie prolongée, notamment pour les tumeurs TN et HER2+.*²

- Mais la réponse histologique n'est connue qu'à la fin de la CNA. Si le traitement pouvait être évalué en début de CNA, il pourrait alors être modifié précocement.³

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
3. Groheux D. Predicting pathological complete response in breast cancer early. Lancet Oncol. 2014 Dec;15(13):1415-6.

SUV « Standardized Uptake Value »



- $SUV = \frac{A_{vol} \text{ (kBq/mL)}}{A_{inj}(\text{kBq}) / \text{poids(g)}}$
- $SUV = 1 \Rightarrow$ distribution homogène
- SUV_{max} (valeur du voxel le plus intense),
- SUV_{peak} (moyenne du voxel SUV_{max} et de ses 26 voisins, en 3D)
- SUV_{moy} (moyenne dans la zone d'intérêt).
- SUV normalisé au délai, à la glycémie...

Quantification de la fixation du ^{18}F FDG en TEP/TDM

Exigences méthodologiques pour l'utilisation du SUV

Reproduire les mêmes conditions lors des deux examens (base et suivi)*

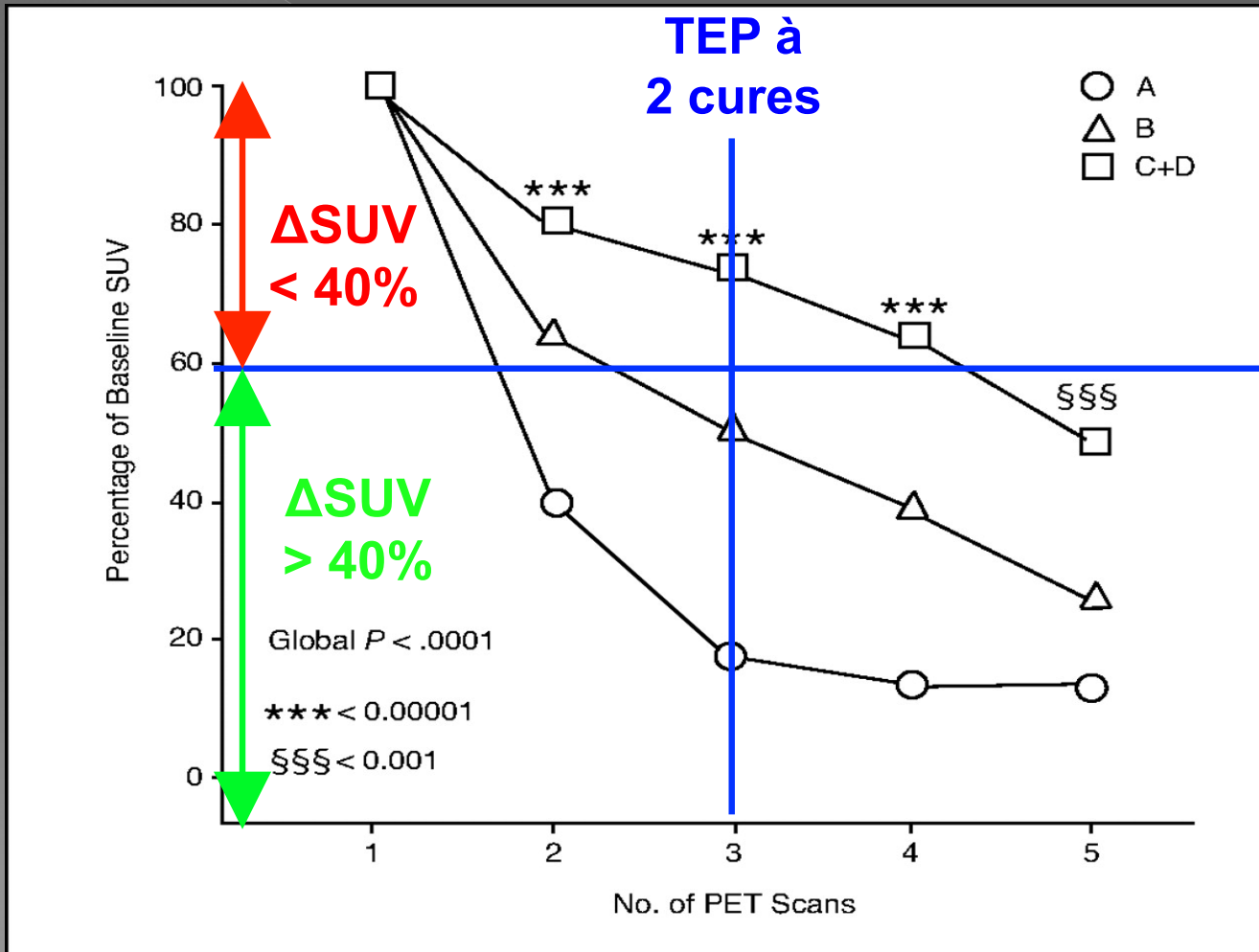
- ⦿ Temps entre l'injection et l'imagerie (en général 60 minutes).
- ⦿ Vérification de la glycémie.
- ⦿ Machine régulièrement calibrée.
- ⦿ Même machine, même logiciel de reconstruction.
- ⦿ Même méthode de quantification (SUVmax ou SUVmoyen, etc.)

...

* Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. J Nucl Med 2006 ;47:1059-1066.

* Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:181-200.

Evaluation précoce de la CNA par la mesure de la variation du SUV_{max} sous traitement



64 Patientes avec un cancer du SEIN stade II/III

Réponse histologique après 6 cures:

- 28 patientes avec une maladie résiduelle importante (Sataloff C+D)
- 36 patientes avec une maladie résiduelle minimale (B) ou sans maladie résiduelle (A)

Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2006;24:5366-5372.

Changes in ^{18}F -FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes

O. Humbert^{1*}, A. Berriolo-Riedinger¹, J. M. Riedinger¹, B. Coudert², L. Arnould³, A. Cochet^{1,5}, C. Loustalot⁴, P. Fumoleau^{2,5} & F. Brunotte^{1,5}

Departments of ¹Nuclear Medicine; ²Medical Oncology; ³Pathology; ⁴Surgery, Centre GF. Leclerc; ⁵LE2I, UMR CNRS 5158, Université de Bourgogne, Dijon, France

○ Objectifs

- Évaluer la capacité de la TEP au FDG à prédire la pCR après 1 cycle de CNA, en tenant compte du sous-groupe phénotypique :
Triple négatif, HER2+, RH+/HER2-

○ Patientes et Méthodes

- 115 patientes
- TEP initiale et TEP après 1 cycle
- Mesure de la variation du SUV_{max} ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$)
- Évaluation du taux de pCR à la fin de la CNA

Résultats : analyse de la réponse métabolique selon le sous-type de cancer du sein

- La variation moyenne du SUV_{max} à 1 cycle (ΔSUV_{max}) est différente selon le sous-type considéré:
 - Triple négatif: -45%
 - HER2+: -57%
 - Luminal: -19%

Résultats : taux de pCR selon le phénotype

- Triple négatif: 36%
- HER2+: 38%
- Luminal: 2%

Les paramètres TEP à appliquer pour évaluer précocement la CNA devrait tenir compte du phénotype tumoral

◎ Tumeurs RH+/HER2-

- ◎ Ces tumeurs fixent habituellement le ^{18}F FDG de façon faible à modérée.
- ◎ Chimiosensibilité variable, souvent limitée et pourtant meilleure survie.
- ◎ La pCR est rarement obtenue notamment pour les patientes lumineales A.

◎ Tumeurs TN

- ◎ Captent fortement le ^{18}F FDG.
- ◎ Un SUV initial élevé est associé à un taux de pCR plus important.
- ◎ La pCR, obtenue dans $\approx 35\%$, est associée à une meilleure survie.

◎ Tumeurs HER2+

- ◎ Un SUV initial bas est associé à un taux de pCR plus élevé.
- ◎ Taux de pCR en associant le trastuzumab $\approx 50\%$ avec impact sur la survie.

TEP-TDM et évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante

**Patientes avec un cancer du sein de
phénotype triple négatif**

Early assessment with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer

David Groheux^{a,b,*}, Elif Hindié^c, Sylvie Giacchetti^d, Anne-Sophie Hamy^{d,e},
Frederique Berger^e, Pascal Merlet^{a,b}, Anne de Roquancourt^f, Patricia de Cremoux^g,
Michel Marty^{d,h}, Mathieu Hattⁱ, Marc Espié^d

European Journal of Cancer. 2014;50:1864-1871

○ Objectifs

- identifier précocement les patientes qui n'obtiendront pas une **réponse histologique complète** en fin de CNA.
- évaluer la valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}F FDG.

○ Patientes et Méthodes

- 50 patientes avec une tumeur triple-négative, sans métastases à distance.

Cancers triples négatifs : prédiction de la pCR

Table 3

Associations between clinical, biological, histological variables and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ with response at completion of chemotherapy.

	N	Non-pCR (n = 31) (%)	pCR (n = 19) (%)	OR for pCR	95% CI	p*
T-stage**						
T3-T4	27	78	22	1		0.013
T2	23	43	57	4.55	[1.3–15.5]	
N-stage**						
N1, N2, N3	33	67	33	1		0.34
N0	17	53	47	1.77	[0.5–5.9]	
Inflammatory						
Inflammatory BC	8	75	25	1		0.69
Non-inflammatory BC	42	60	40	2.01	[0.3–22.7]	
Histology type						
Ductal	45	58	42	NA		0.14
Metaplastic	5	100	0			
Tumour grade						
2	8	100	0	NA		0.016
3	41	54	46			
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (cut-off 50%)						
Decrease <50%	23	96	4	1		<0.0001
Decrease \geq 50%	27	33	67	44	[5.1–380.7]	
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (cut-off 42%)						
Decrease <42%	18	100	0	NA		<0.0001
Decrease \geq 42%	32	41	59			

BC, breast cancer; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable (odds ratio calculation not applicable in the absence of pathology complete response (pCR) in the metaplastic and in the grade-2 tumour groups, as well as in the group of patients with <42% decrease in maximum standardised uptake value (SUV_{max})).

* Difference between pCR and non-pCR rate with the Chi2 test for T-stage, N-stage and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ and with the Fisher exact test for inflammatory, histology type and tumour grade. Bold numerals correspond to statistical significant *p* values.

** Clinical classification before ^{18}F FDG-PET/CT according to the seventh edition of the AJCC staging manual.

Cancers triples négatifs : valeur pronostique du SUV mesuré après 2 cures de chimiothérapie néoadjuvante (courbes de Kaplan-Meier)

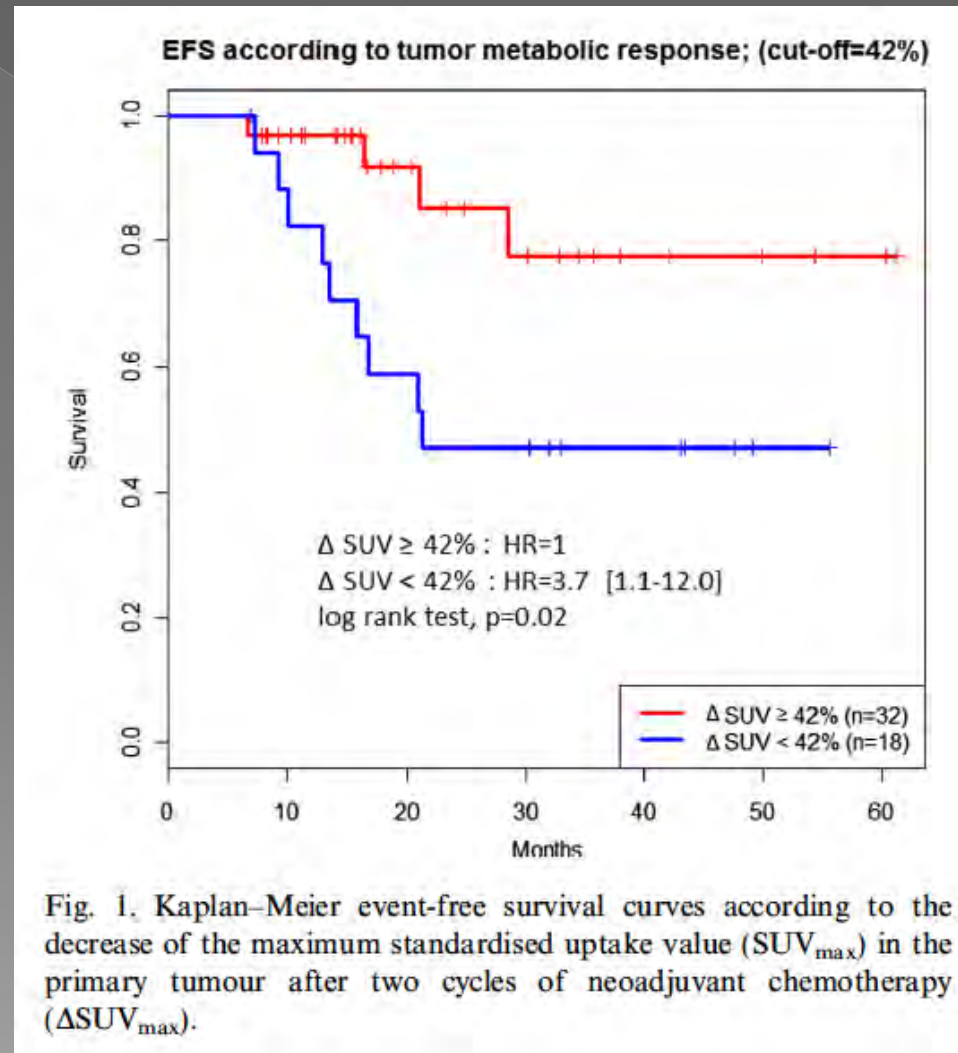


Fig. 1. Kaplan-Meier event-free survival curves according to the decrease of the maximum standardised uptake value (SUV_{max}) in the primary tumour after two cycles of neoadjuvant chemotherapy ($\Delta \text{SUV}_{\text{max}}$).

^{18}F -FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple-Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen

David Groheux^{1,2}, Lucie Biard³, Sylvie Giacchetti⁴, Luis Teixeira^{2,4}, Elif Hindié⁵, Caroline Cuvier⁴, Laetitia Vercellino¹, Pascal Merlet¹, Anne de Roquancourt⁶, Patricia de Cremoux^{2,7}, Matthieu Resche-Rigon³, and Marc Espié^{2,4}

THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 57 • No. 4 • April 2016

○ **Objectif**

- Evaluer l'association entre la réponse métabolique (après 2 cycles de CNA) et la pCR, chez des patientes recevant 2 régimes différents de CT à base d'anthracycline (conventionnel et intensifié).

○ **Patientes et Methodes**

- 78 patientes avec un cancer du sein triple négatif localisé
 - 23 traitées par EC-D (4 cycles de cyclophosphamide + épirubicine suivi par 4 cycles de docetaxel à doses conventionnelles)
 - 55 traitées par SIM (protocole dose-intensifié / dose-dense de 6 cycles de cyclophosphamide + épirubicine)
- 2 TEP/TDM : avant la CT et après 2 cycles.

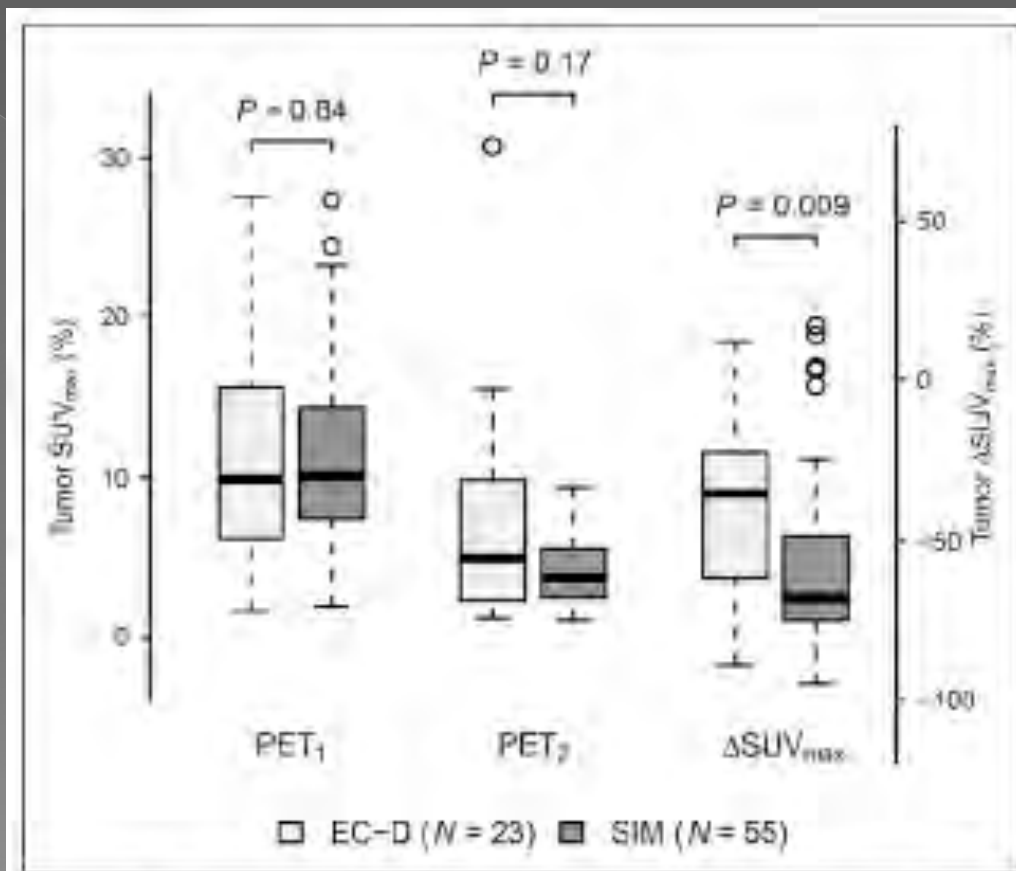


FIGURE 2. SUV_{max} of primary tumor at PET₁ and PET₂ and ΔSUV_{max} in EC-D and SIM groups.

TABLE 5
Performance of Various $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ Cut-Offs in Predicting Non-pCR in EC-D and SIM Groups

Cutoff	EC-D							SIM						
	R	NR	Acc	Se	Sp	PPV	NPV	R	NR	Acc	Se	Sp	PPV	NPV
-75	13	87	74	89	20	80	33	29	71	75	90	54	72	81
-70	17	83	70	83	20	79	25	47	53	82	81	83	86	77
-65	17	83	70	83	20	79	25	58	42	78	68	92	91	69
-60	30	70	74	78	60	88	43	62	38	78	65	96	95	68
-55	35	65	78	78	80	93	50	64	36	76	61	96	95	66
-50	39	61	83	78	100	100	56	69	31	71	52	96	94	61
-45	44	57	78	72	100	100	50	76	24	67	42	100	100	57
-40	48	52	74	67	100	100	46	82	18	62	32	100	100	53

TEP-TDM et évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante

Patientes avec un cancer du sein HER2+

Use of [¹⁸F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [¹⁸F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial

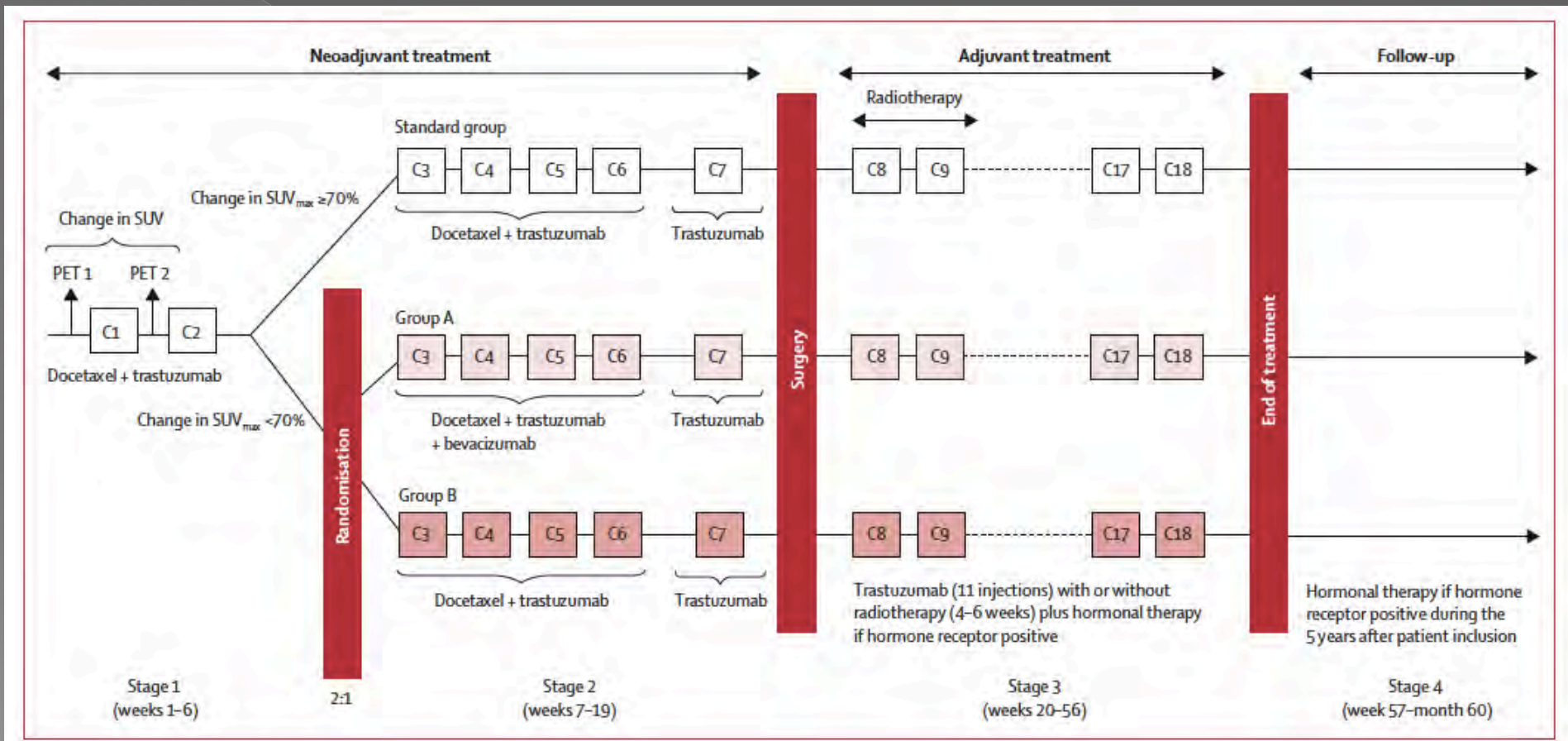
Bruno Coudert, Jean-Yves Pierga, Marie-Ange Mouret-Reynier, Kaldoun Kerrou, Jean-Marc Ferrero, Thierry Petit, Pierre Kerbrat, Pierre-François Dupré, Thomas Bachelot, Philippe Gabelle, Sylvia Giard, David Coeffic, Philippe Bougnoux, Jean-Briac Prevost, Gilles Paintaud, Gilles Thibault, Juana Hernandez, Mathieu Coudert, Laurent Arnould, Alina Berriolo-Riedinger

Lancet Oncology 2014 dec;15(13):1493-502.

◎ Objectifs

- ◎ Identifier précocement les patientes avec un cancer HER2+ qui n'obtiendront pas une **réponse histologique complète** en fin de CNA.
- ◎ Améliorer le taux de pCR en modifiant précocement la CNA chez les patientes considérées non répondeuses en TEP.
- ◎ Les données concernant la survie seront publiées ultérieurement.

Matériel et Méthode



Résultats

	PET responders	Group A	Group B
All patients (n)	69	48	25
Pathological complete response, n (% [95% CI])*†	37 (53.6% [41.2–65.7])	21 (43.8% [29.5–58.8])	6 (24.0% [9.4–45.1])
Patients with oestrogen receptor-negative and progesterone receptor-negative status (n)	29	19	10
Pathological complete response, n (% [95% CI])*†	20 (69.0% [49.2–84.7])	11 (57.9% [33.5–79.7])	4 (40.0% [12.2–73.8])
Patients with oestrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive status (n)	40	29	15
Pathological complete response, n (% [95% CI])*†	17 (42.5% [27.0–59.1])	10 (34.5% [17.9–54.3])	2 (13.3% [1.7–40.5])
Surgery performed	66 (96%)	43 (90%)	24 (96%)
Conservative surgery‡	56 (85%)	29 (67%)	15 (63%)

Data are n or n (% [95% CI]). *According to Chevallier classification,²¹ assessed by an independent committee. †Missing data judged as treatment failure. ‡Percentages calculated using the number of patients who had surgery as the denominator.

Table 4: Efficacy of treatment according to histological, surgical, and clinical outcomes

HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment

D Groheux^{*,1,2}, S Giacchetti³, M Hatt⁴, M Marty^{3,5}, L Vercellino^{1,2}, A de Roquancourt⁶, C Cuvier³, F Coussy³, M Espié³ and E Hindié⁷

British Journal of Cancer (2013) 109, 1157–1164

○ Objectif

- Identifier précocement les patientes qui n'obtiendront pas une **réponse histologique complète** en fin de CNA.

○ Patientes et Méthodes

- 30 patientes avec une tumeur HER2+, M0.

○ Résultats histologiques

- 16 patientes (53%) ont une pCR à l'issue des 8 cycles d'EC-TH.

Cancer surexprimant HER2: valeur prédictive de la TEP à 2 cures de CT néoadjuvante

Table 3. Associations between PET parameters with response at completion of chemotherapy

PET parameter	Mean \pm s.d. (median; min; max)			P-value ^a
	All patients (n = 30)	Non-pCR (n = 16)	pCR (n = 14)	
Primary tumour				
SUV _{max} PET ₁	7.9 \pm 4.5 (6.8; 2.4; 18.8)	10.5 \pm 5.3 (10.6; 3.2; 18.8)	5.7 \pm 2.0 (5.9; 2.4; 9.1)	0.006
SUV _{max} PET ₂	4.0 \pm 3.3 (2.4; 1.1; 14.1)	6.2 \pm 3.7 (5.9; 1.4; 14.1)	2.1 \pm 0.6 (2.3; 1.1; 3.6)	0.0001
Δ SUV _{max}	-50 \pm 24 (-57; -79; +2)	-39 \pm 24 (-49; -67; +2)	-59 \pm 20 (-65; -79; -8)	0.01
Target				
SUV _{max} PET ₁	9.4 \pm 5.3 (7.1; 2.4; 23.9)	11.2 \pm 5.4 (10.8; 3.2; 19.5)	7.9 \pm 4.8 (7.1; 2.4; 23.9)	0.08
SUV _{max} PET ₂	4.7 \pm 4.9 (2.5; 1.1; 24.1)	7.7 \pm 5.6 (6.1; 1.4; 24.1)	2.1 \pm 0.7 (2.3; 1.1; 3.6)	0.0001
Δ SUV _{max}	-51 \pm 29 (-60; -95; +24)	-33 \pm 30 (-42; -67; +24)	-66 \pm 18 (-71; -95; -34)	0.001

Abbreviations: pCR= pathologic complete response; PET=positron emission tomography; SUV= standardised uptake value.

^aDifference between pCR and non-pCR parameters' distributions with the t-test after log transformation of data.

**Après 2 cycles, Seuil du SUVmax = 3 au sein de la lésion cible
=> Exactitude = 90%**

TEP-TDM et évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante

Patientes avec un cancer du sein RO+ /HER2-

Le SUV_{max} n'est pas le seul paramètre quantitatif utilisable en TEP

⦿ Autres SUV

- ⦿ SUV_{peak} (moyenne du voxel SUV_{max} et de ses 26 voisins, en 3D)
- ⦿ SUV_{moy} (moyenne dans la zone d'intérêt)

⦿ **Le volume tumoral métaboliquement actif** (MATV) est le volume tumoral fixant le FDG.

⦿ **Le volume glycolytique total¹** (TLG) correspond au produit du MATV par le SUV_{moy} .

⦿ Récemment, différents paramètres caractérisant **la texture et l'hétérogénéité tumorale²** ont été proposés en TEP.

1. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. Clin Positron Imaging 1999;2:159-171.
2. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, et al. ¹⁸F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. J Nucl Med. 2015 Jan;56(1):38-44.

Original Article

Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Tumors

Early Prediction of Chemosensitivity With ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography During Neoadjuvant Chemotherapy

David Groheux, MD, PhD^{1,2}; Mathieu Hatt, PhD³; Elif Hindié, MD, PhD⁴; Sylvie Giacchetti, MD⁵; Patricia de Cremoux, MD, PhD⁶; Jacqueline Lehmann-Che, PharmD, PhD⁶; Antoine Martineau, PhD¹; Michel Marty, MD, PhD^{5,7}; Caroline Cuvier, MD⁵; Catherine Cheze-Le Rest, MD, PhD^{3,8}; Anne de Roquancourt, MD⁹; Dimitris Visvikis, PhD³; and Marc Espié, MD⁵

Cancer © 2013 American Cancer Society.

● Méthodes

- 64 patientes avec un cancer du sein RO+/HER2.
- 8 cures de CNA.
- 2 TEP (initial et après 8 cures).
- Bonnes répondeuses histologiques = réponse partielle ou complète (seins + ggs).
- paramètres TEP: SUV_{max} , SUV_{moy} , MATV et TLG.

● Résultats histologiques

- 27 réponses histologiques complète ou partielle (42%).
- Seulement 4 (6%) réponses complètes (pCR).

Valeur prédictive des paramètres TEP

Parameter	Median ± SD (Mean/Range)	Median ± SD		P
	All Patients n = 64	Nonresponders, n = 37	Responders, n = 27	
SUV_{max}				
PET ₁	6.4 ± 3.4 (7.0/2.1-15.8)	6.6 ± 3.5	5.9 ± 3.3	.8
PET ₂	3.8 ± 2.6 (4.4/1.1-13.6)	4.1 ± 2.9	2.8 ± 1.9	.05 ^a
Δ[PET ₁ , PET ₂], %	-40 ± 20 (-37/-83 to +6)	-31 ± 20	-48 ± 18	.002 ^a
SUV_{mean}				
PET ₁	3.8 ± 1.9 (4.1/1.4-10.0)	3.8 ± 2.0	3.4 ± 1.7	.8
PET ₂	2.5 ± 1.3 (2.7/1.0-7.9)	2.6 ± 1.5	2.4 ± 0.9	.1
Δ[PET ₁ , PET ₂], %	-34 ± 17 (-33/-78 to +5)	-29 ± 16	-38 ± 17	.02 ^a
MATV				
PET ₁	10.7 ± 49.0 (21.0/1.4-383.4)	10.6 ± 62.1	10.7 ± 20.7	1.0
PET ₂	5.8 ± 33.3 (13.9/0.0-254.4)	7.4 ± 42.0	4.1 ± 14.0	.07
Δ[PET ₁ , PET ₂], %	-35 ± 37 (-33/-100 to +77)	-21 ± 31	-57 ± 37	.0002 ^a
TLG				
PET ₁	37 ± 399 (117/4-3168)	34 ± 515	40 ± 126	.9
PET ₂	13 ± 251 (60/0-2007)	23 ± 327	11 ± 35	.07
Δ[PET ₁ , PET ₂], %	-58 ± 32 (-54/-100 to +51)	-49 ± 31	-73 ± 25	<0.0001 ^a

Abbreviations: MATV, metabolically active tumor volume; SD, standard deviation; SUV_{max}, maximum standard uptake value; TLG, total lesion glycosis.

^aStatistically significant P value.

TABLE 2. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET) Parameter Values at Baseline (PET₁), After 2 Cycles (PET₂), the Percentage Variation (Δ[PET₁, PET₂]) for All Patients, and Their Correlations With Pathologic Response Groups: Mann-Whitney U Test

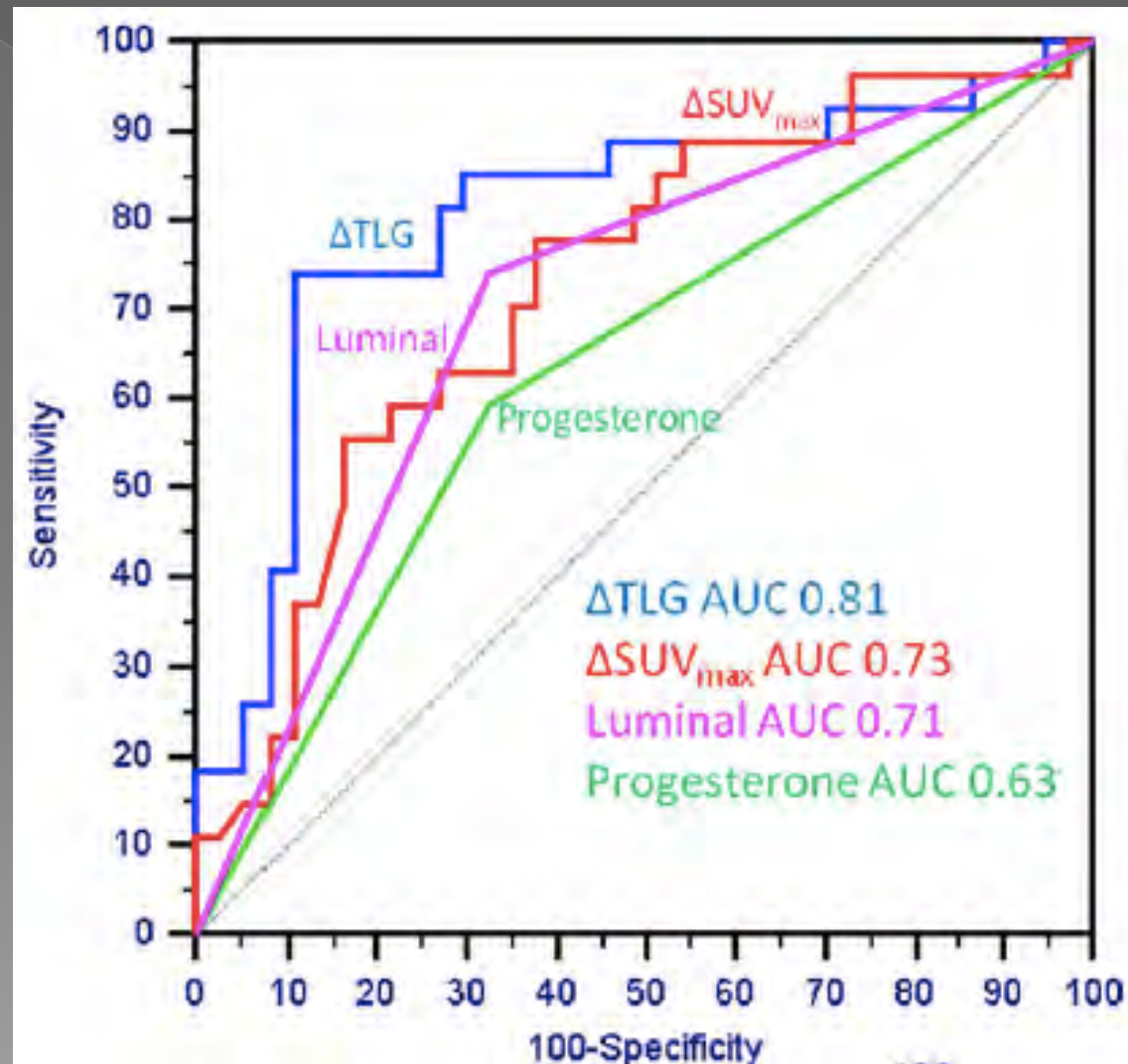
Valeur prédictive des paramètres cliniques, histologiques et biologiques

Variable	Nonresponders, n = 37, %	Responders, n = 27, %	P ^a
Patient age, y			
<50	50	50	.31
>50	65.6	34.4	
Menopausal status			
Menopausal	63.6	36.4	.6
Nonmenopausal	56.1	43.9	
Tumor classification			
T1-T2	59.1	40.9	1.0
T3-T4	57.1	42.9	
Lymph node classification			
N0	58.3	41.7	1.0
N+	57.5	42.5	
Histology type			
Ductal	52.7	47.3	.37
Lobular	80	20	
Tumor grade			
1-2	65.2	34.8	.078
3	37.5	62.5	
Progesterone receptor status			
Negative	42.9	57.1	.04 ^b
Positive	69.4	30.6	
Molecular subtypes			
Luminal A	78.1	21.9	.02 ^b
Luminal B	37.5	62.5	

^aFisher exact test.


^bStatistically significant *P* value.

Analyse ROC : valeur prédictive du Δ TLG, du Δ SUV_{max}, du sous-type luminal et de l'expression des récepteurs aux progestatifs





^{18}F FDG-PET/CT for predicting the outcome in ER+/HER2- breast cancer patients: comparison of clinicopathological parameters and PET image-derived indices including tumor texture analysis

David Groheux^{1,2*} , Antoine Martineau¹, Luis Teixeira^{2,3}, Marc Espié^{2,3}, Patricia de Cremoux^{2,4}, Philippe Bertheau⁵, Pascal Merlet¹ and Charles Lemarignier^{1,2}

Breast Cancer Research (2017) 19:3

○ Objectifs

- Étudier la valeur de paramètres clinico-pathologiques et d'indices TEP, y compris les caractéristiques de texture, pour prédire la survie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé RO+/HER2-.

○ Patientes et Méthodes

- 143 patientes avec un cancer du sein RO+/HER2- M0.
- 1 TEP pré-thérapeutique seulement (pas de TEP pdt la CNA).

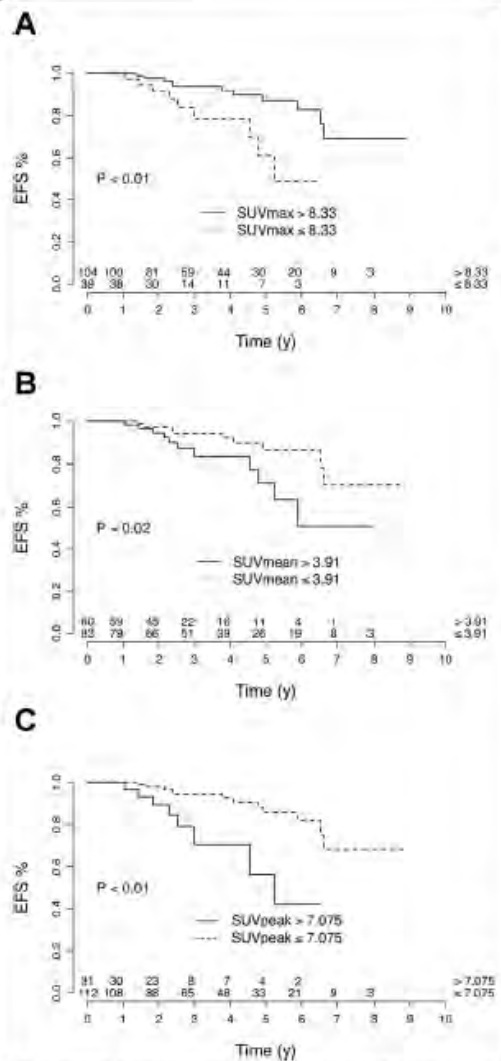


Fig. 2 Relation between event-free survival (EFS) and baseline tumor standardized uptake value (SUV_{max}) (a), SUV_{mean} (b), SUV_{peak} (c) in 143 patients with ER+/HER2- breast cancer

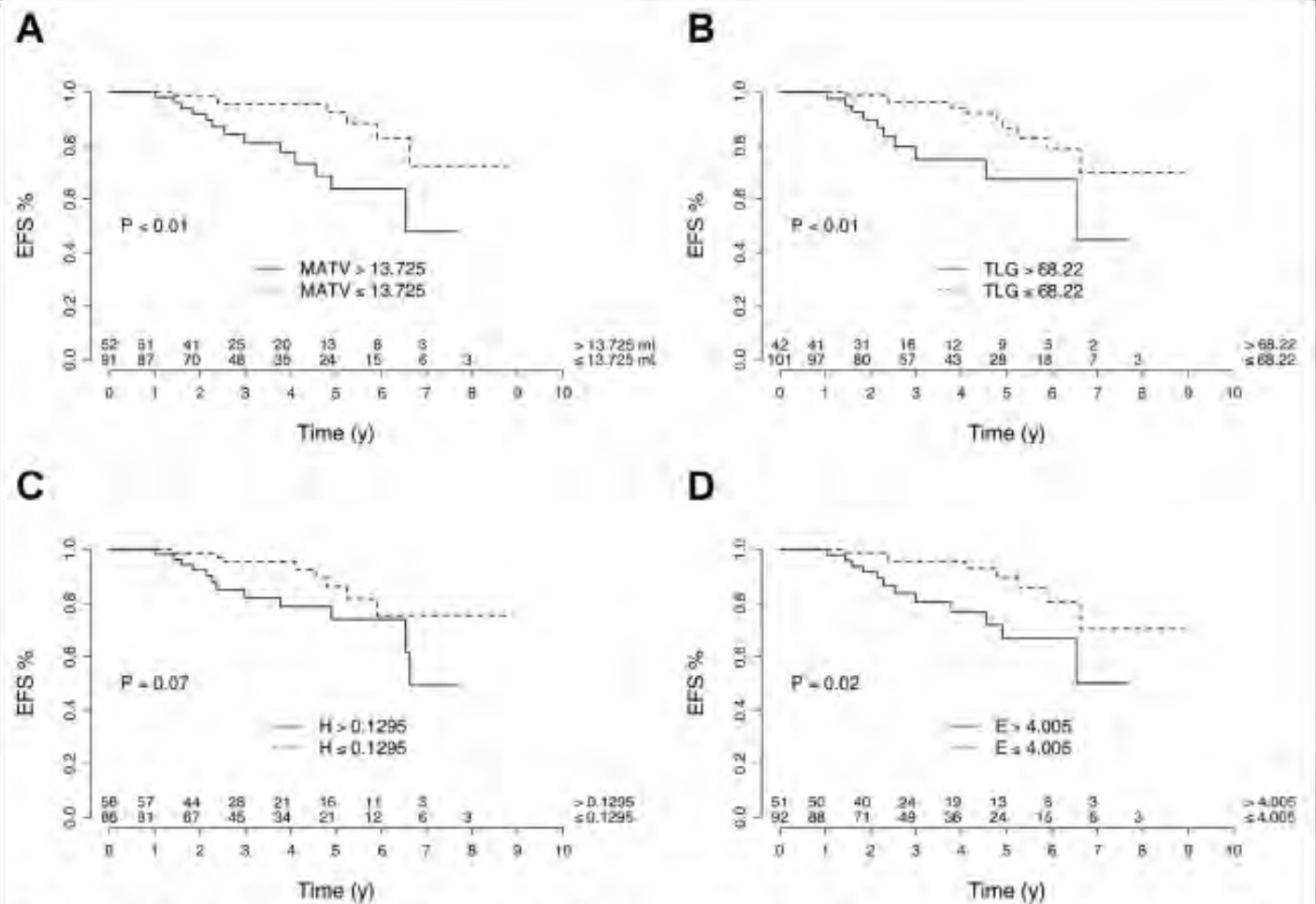


Fig. 3 Relation between event-free survival (EFS) and baseline tumor metabolically active tumor volume (MATV) (a), total lesion glycolysis (TLG) (b), homogeneity (H) (c), and entropy (E) (d) in 143 patients with ER+/HER2- breast cancer

Table 3 Uni- and multivariate analysis using metabolic PET parameters and clinicopathologic factors for EFS

Parameters	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	<i>P</i> value	<i>P</i> value	Hazard ratio (95% CI)
Age	0.10	Not included	
Histology	0.02	0.02	3.80 (1.22–11.80)
Grade	0.60	Not included	
PR expression	0.01	0.03	2.90 (1.12–7.49)
Tumor classification	0.09	Not included	
Lymph node classification	0.24	Not included	
Stage	0.05 ^a	Not included	
SUV _{max}	<0.01	Not retained in the final model	
SUV _{mean}	0.01	Not retained in the final model	
SUV _{peak}	<0.01	Not retained in the final model	
MATV	<0.01	<0.01	1.01 (1.00–1.02) ^b
TLG	<0.01	Not retained in the final model	
Entropy	0.02	Not retained in the final model	
Homogeneity	0.02	Not retained in the final model	

Évaluation de la réponse en phase métastatique et Intérêt pronostique de la TEP-TDM au FDG

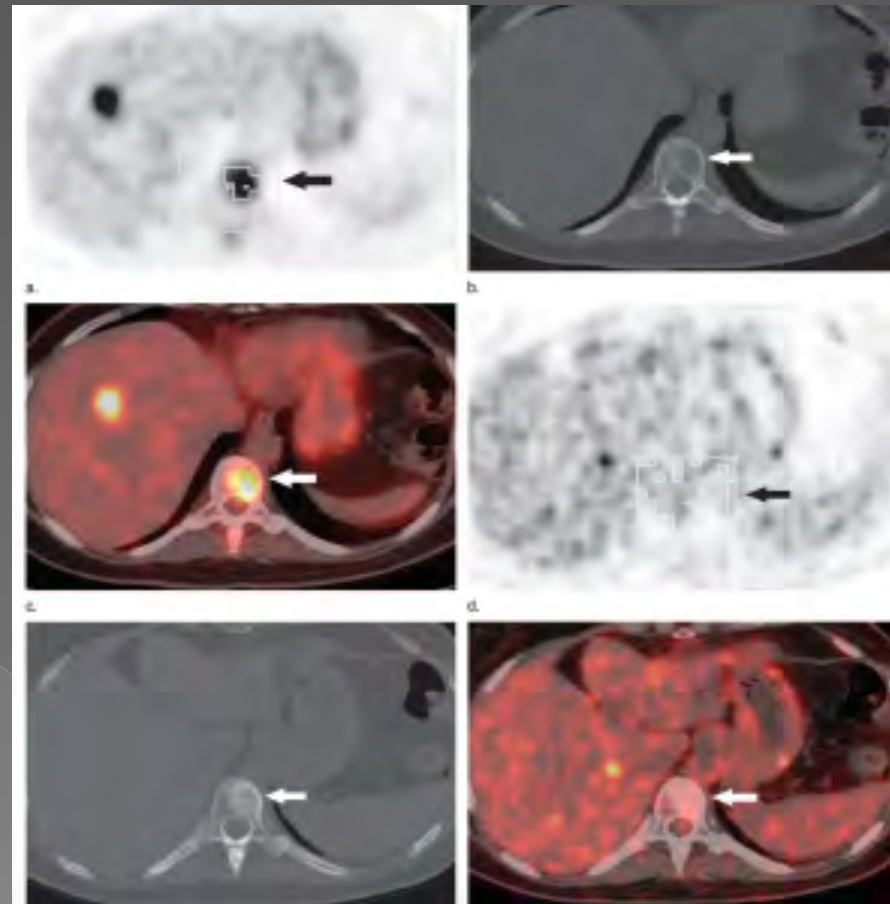
Bone Metastases in Patients with Metastatic Breast Cancer:

Morphologic and Metabolic Monitoring of Response to Systemic Therapy with Integrated PET/CT¹

Radiology. 2008 Apr;247(1):189-96.

Ukihide Tateishi, MD
Cristina Gamez, MD
Shaheenah Dawood, MD
Henry W. D. Yeung, MD
Massimo Cristofanilli, MD
Homer A. Macapinlac, MD

UH 268 → 309
Δ de +15%
SUV 7,9 → 2,8
Δ de -65%
Meilleur pronostic

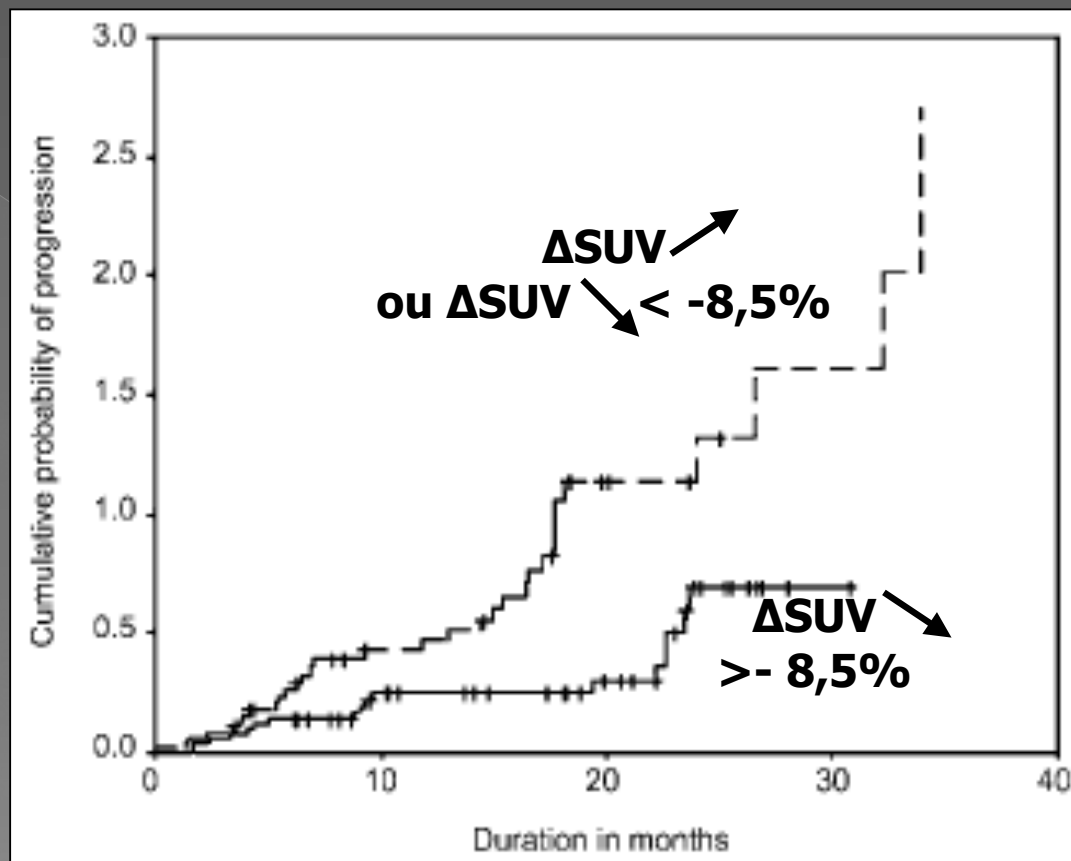


Bon répondeur

102 patientes. TEP-TDM avant et après traitement (CT ± HT).

Analyse de l'atténuation et du SUV.

Indicateur de pronostic indépendant: Une diminution de SUV de plus de 8,5% est significativement corrélée à une durée de réponse plus longue.

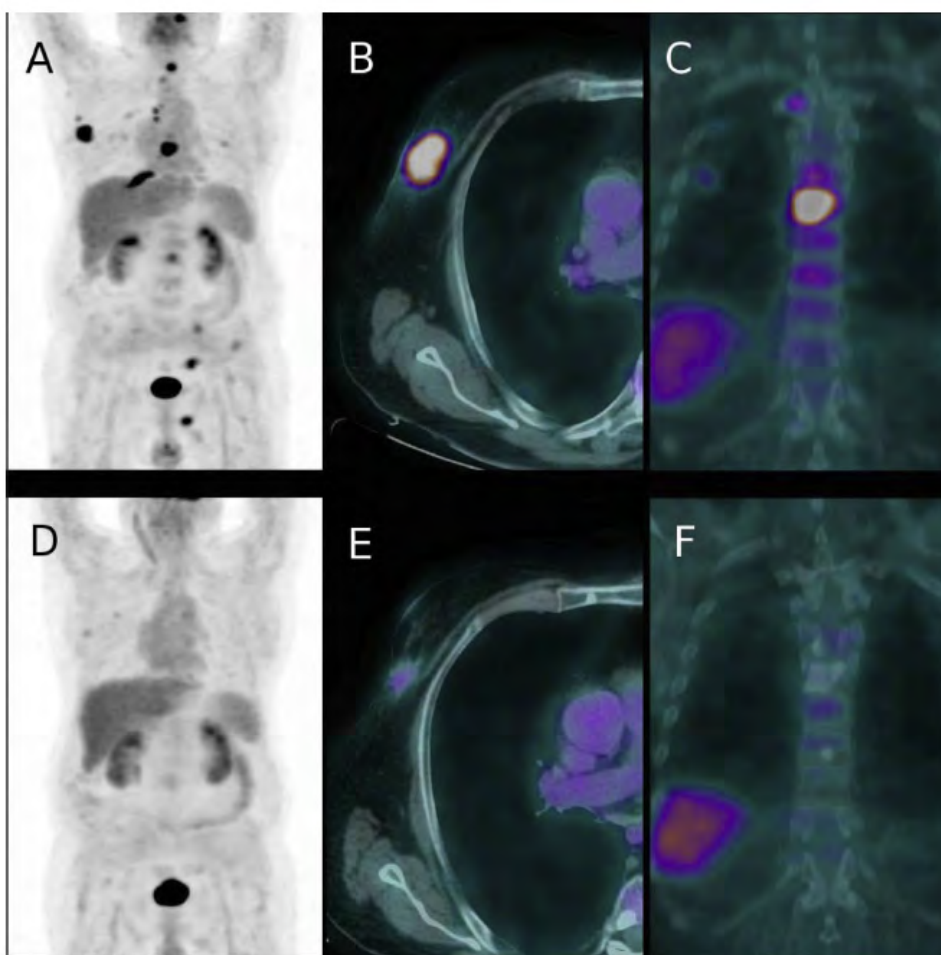


Tateishi et al. Radiology 2008

^{18}F -FDG-PET/CT in staging, restaging, and treatment response assessment of male breast cancer

David Groheux^{a,e,*}, Elif Hindié^b, Michel Marty^{c,f}, Marc Espié^c, Domenico Rubello^d,
Laetitia Vercellino^{a,e}, Guilhem Bousquet^{c,g}, Jessica Ohnona^a, Marie-Elisabeth Toubert^a,
Pascal Merlet^{a,e}, Jean-Louis Misset^c

European Journal of Radiology 83 (2014) 1925–1933



Bilan initial chez un homme présentant un carcinome canalaire infiltrant du sein droit :

A. TEP CE montrant de nombreuses métastases

B. TEP-TDM montrant la lésion primitive

C. TEP-TDM montrant une métastases osseuse active

Evaluation après chimiothérapie:

A. TEP CE montrant une nette régression des foyers métastatiques

B. Franche régression de la lésion primitive

C. La métastase osseuse a laissé place à une cicatrice sclérotique et non hypermétabolique

^{18}F FDG –TEP/TDM et K du Sein : Synthèse

- ◎ **Bilan initial** : Actuellement recommandée par l'INCA pour les tumeurs cliniquement T3 (>5cm) – T4 ou en cas de maladie N+ (ganglion axillaire palpable). En cours de modification.

Possibles faux négatifs : lésions de petites tailles, tumeurs peu prolifératives et de bas grades, formes histologiques lobulaires

- ◎ **Recherche de récurrences et bilan de récurrence** : intérêt +++
- ◎ **Évaluation des traitements**:
 - **Au stade néoadjuvant** : actuellement à l'étude (pas en routine)
 - **En phase métastatique** : couramment utilisée