



Centre René Gauducheau

Centre de Lutte Contre le Cancer

—Nantes Atlantique—

**Inserm**



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# TEP et cancer du sein

**Aujourd'hui (FDG)**  
**Demain (autres traceurs)**

Dr Caroline ROUSSEAU

Nantes

# TEP au 18FDG: intérêt ?

## 1. Détection lésion primitive ?

1. Staging axillaire ?

2. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ?

3. Evaluation de la réponse au traitement ?

- Chimiothérapie néoadjuvante
- Hormonothérapie
- Des récurrences

# La lésion primitive

## • Limitations du FDG

- Tumeur <1cm
- In situ (Sensibilité=25%)
- Tumeur de bas grade
- Lobulaire

} Faux négatifs +++

*Kumar et al. Breast Cancer Res Treat 2006*

## → Méta-analyse (13 études)

- Sensibilité de 88% et Spécificité 80%
- Faux négatif dans 12% des cas de cancer

*Samson et al. Acad Radiol 2002*

Peu d'intérêt face à la mammographie, échographie  
et biopsie

# TEP au 18FDG: intérêt ?

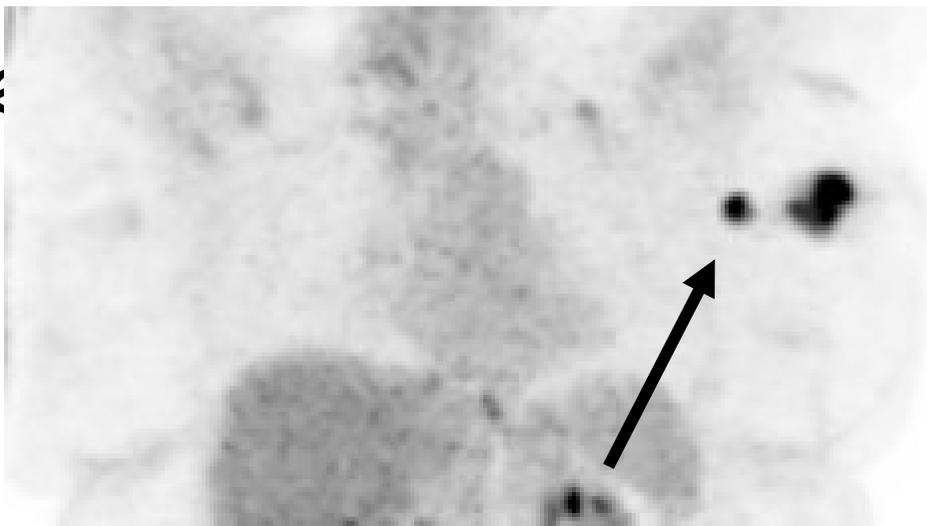
1. Détection lésion primitive ? NON
1. Staging axillaire ?
1. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ?
2. Evaluation de la réponse au traitement ?
  - Chimiothérapie néoadjuvante
  - Hormonothérapie
  - Des récurrences

1

# Staging loco-régional

## Axillaire en routine

- Sensibilité
- Spécificité
- Meilleure  
à 32% !



des tumeurs

mais sensibilité

*Wahl et al. JCO 2004*

## Confrontation au GAS du sein

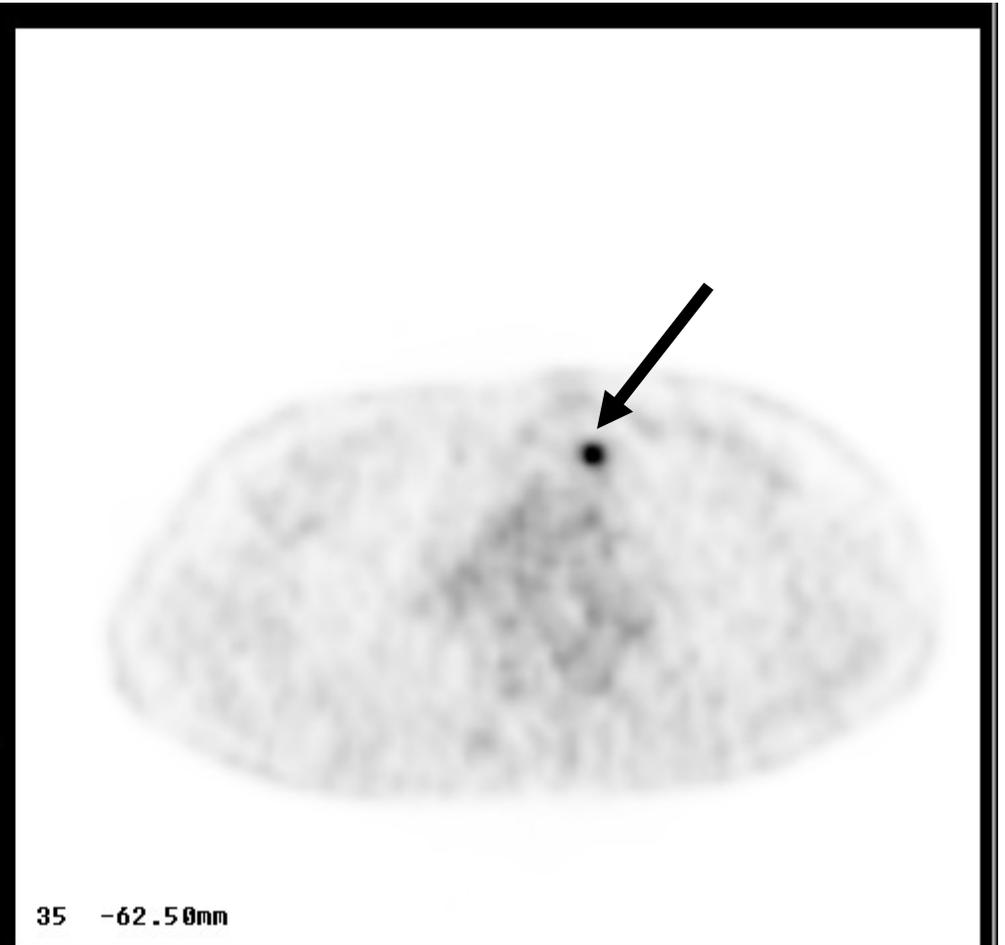
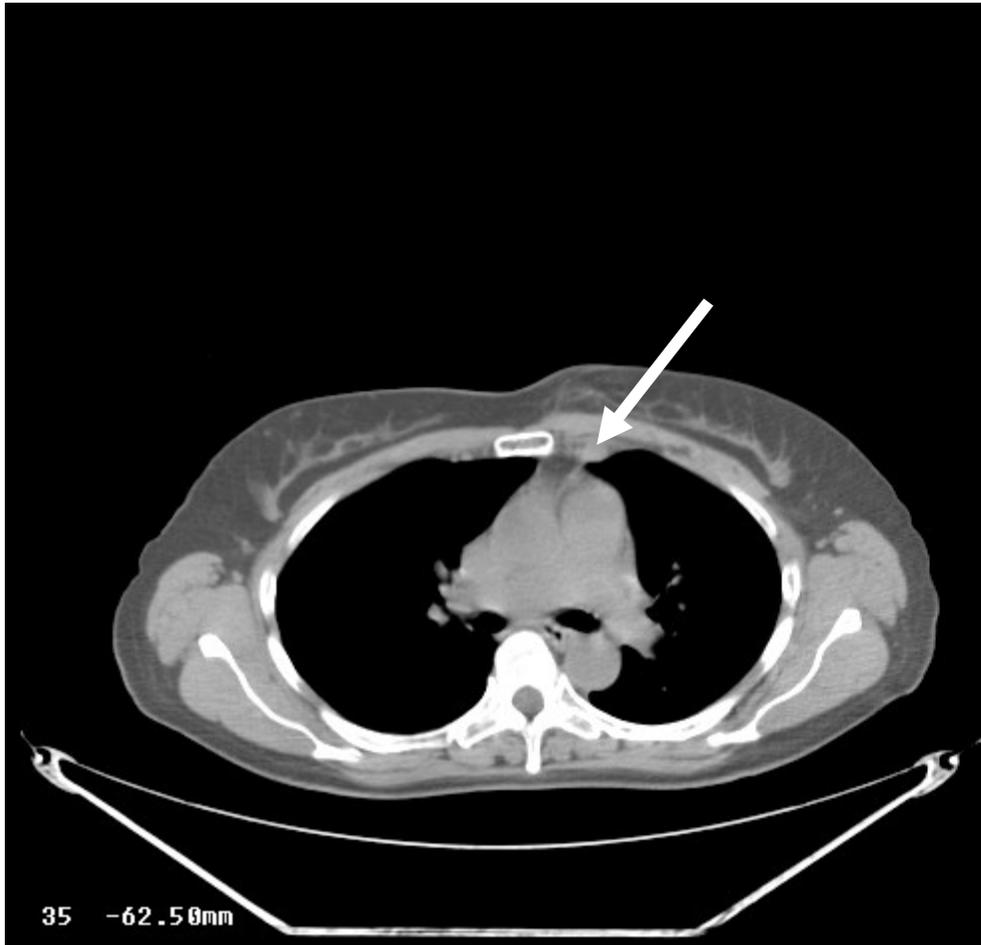
- . Sous estimation du nombre de gg / curage
- . Sensibilité=20-50%      FN: gg<1cm

*Gil-Rendo et al. Br J Surg 2006*

**Pas d'intérêt en routine ou avant la technique du GAS**

2

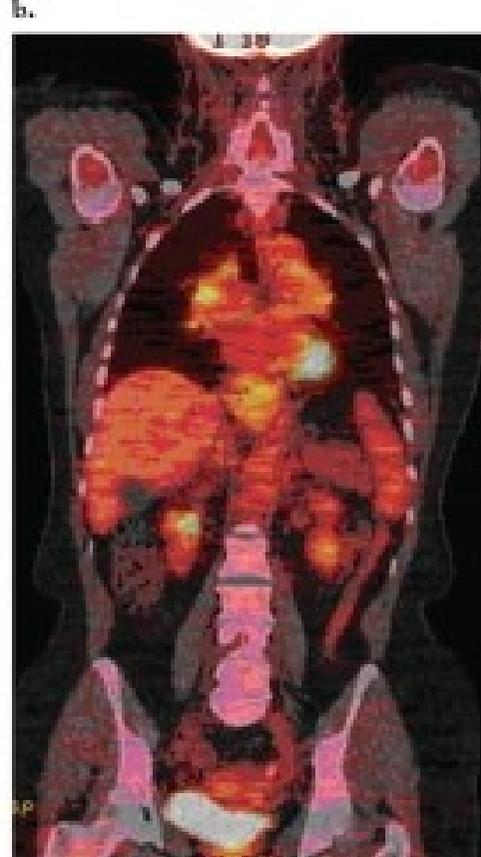
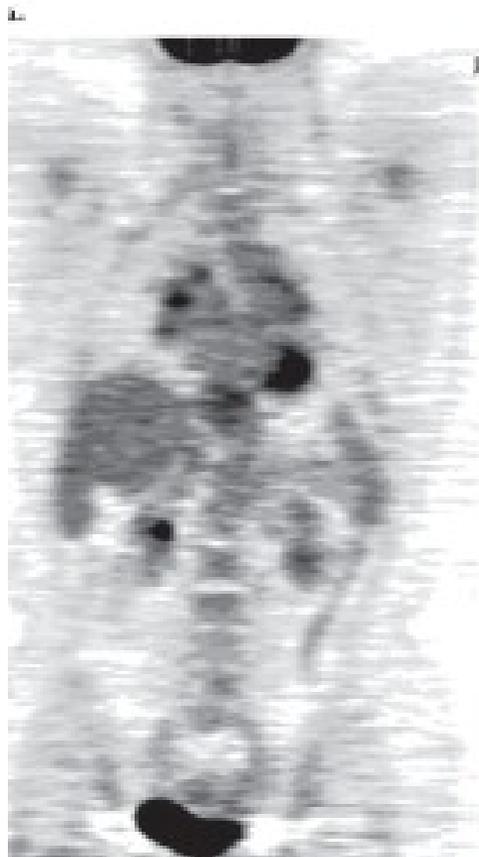
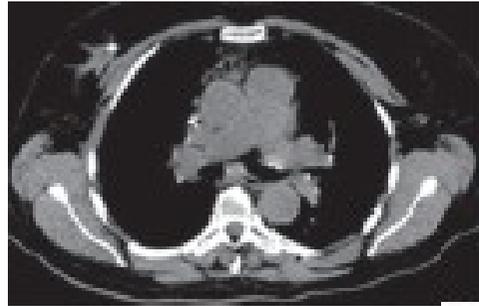
# Staging loco-régional



# TEP au 18FDG: intérêt ?

1. Détection lésion primitive ? NON
2. Staging axillaire ? NON
1. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ?
1. Évaluation de la réponse au traitement ?
  - Chimiothérapie néoadjuvante
  - Hormonothérapie
  - Des récurrences

# Bilan d'extension initial



# Les métastases osseuses

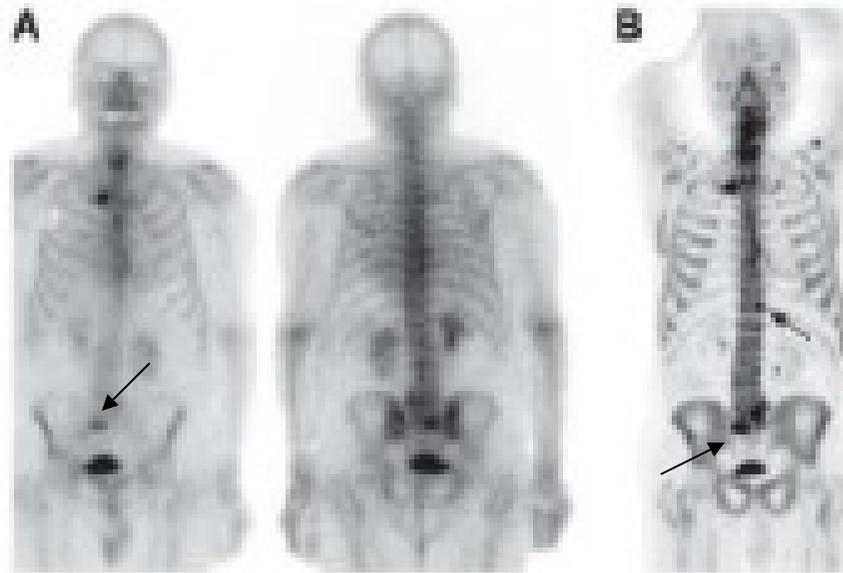
- Site le plus fréquent de métas (90%)
- Dans le sein: Lésions ostéoblastiques et/ou lytiques
- FDG complémentaire de la scinti os
- FDG > scinti os si ostéolyse ou site intramédullaire mais FN avec lésions ostéoblastiques

*Nakai et al. EJNM 2005*

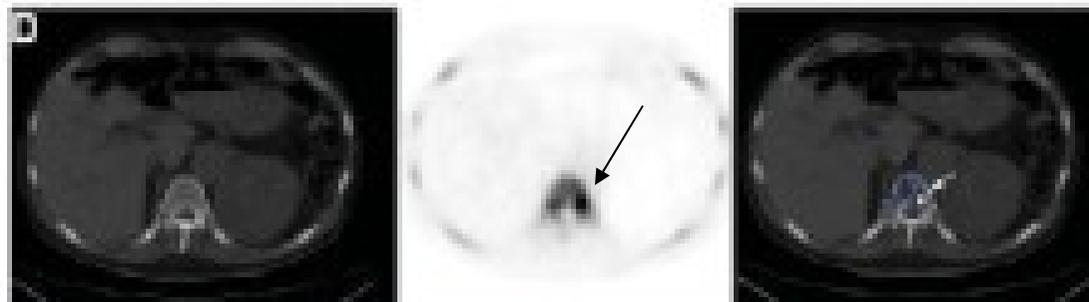
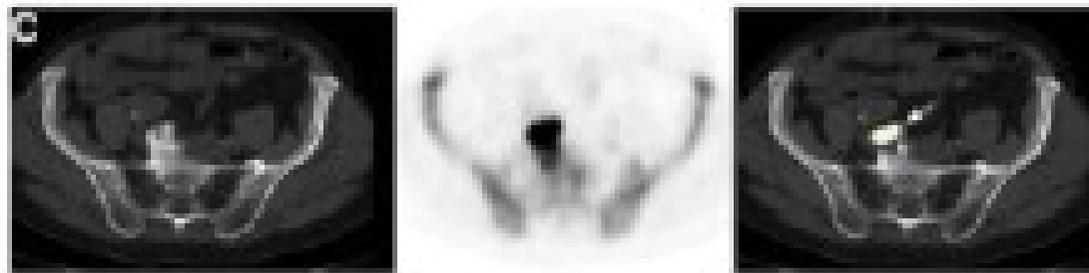
- **En pratique**

- Scinti os + CT restent le standard pour staging
- FDG pour clarifier les doutes
- Études à mener avec FDG en première intention
- Intérêt du  $^{18}\text{F}$ ?

# En images...



**$^{18}\text{F}$  Na**



# Détection des récurrences

- FDG couvre période de latence de 8-10 mois pendant laquelle l'élévation du Ca 15-3 prédit la récurrence avec une imagerie anatomique muette

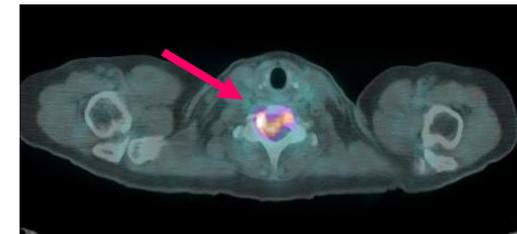
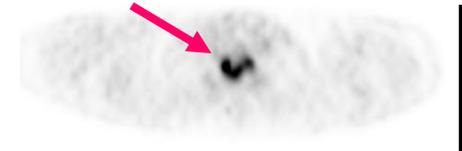
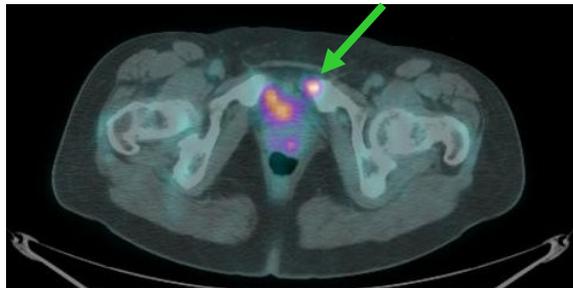
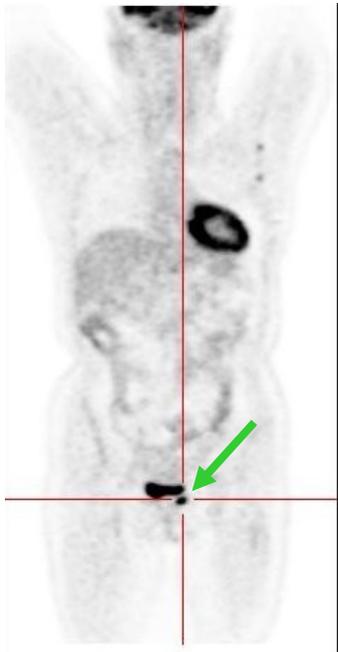
*Suarez et al. 2002*

- Intérêt de débuter le traitement plus tôt ??  
→ Amélioration de la survie des patients ?

Études à conduire...

# Augmentation des marqueurs

- Cancer du sein traité en 1991
- Récidive en juin 2001 (mastectomie G)
- ↑ du Ca 15-3
- Bilan conventionnel normal



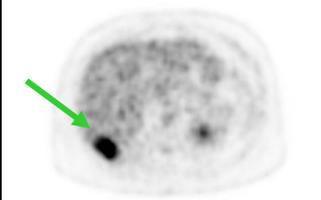
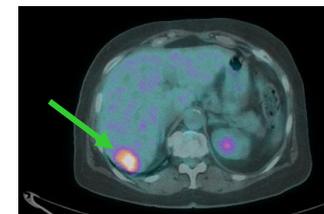
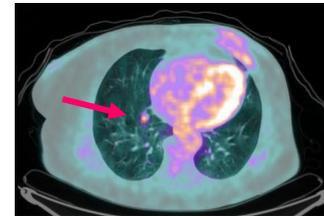
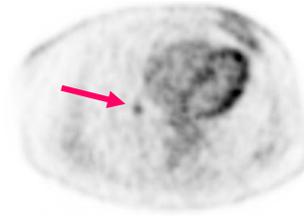
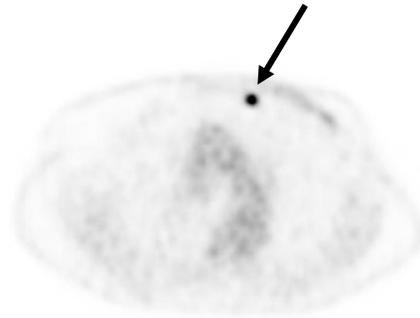
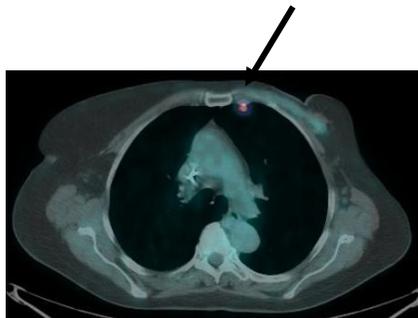
# Bilan d'extension des récidives

- Performances TEP-FDG supérieures au bilan conventionnel (TDM, IRM, US hépatique, scinti osseuse)
- Sauf pour exploration cérébrale, micro-nodules pulmonaires, ± localisations osseuses **ostéoblastiques**
- Adjonction TEP-FDG dans bilan des récidives :
  - Changement de stade : **67% des cas**
  - Modification de la prise en charge thérapeutique **20-40%**
  - Différence entre récidive locorégionale et maladie métastatique

*Eubank 2004*

# Suspicion récidive

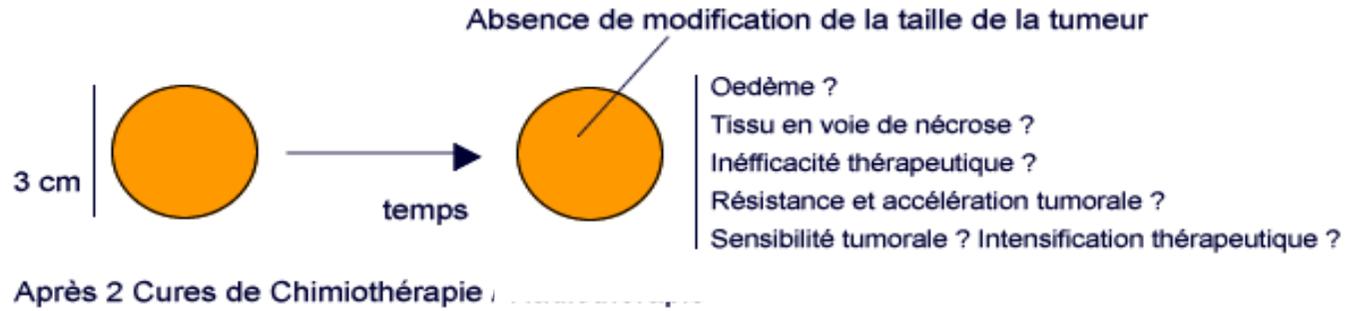
- Apparition nodule hépatique du segment VII
- ATCD néoplasie mammaire G en 1994
- Marqueur tumoral normal



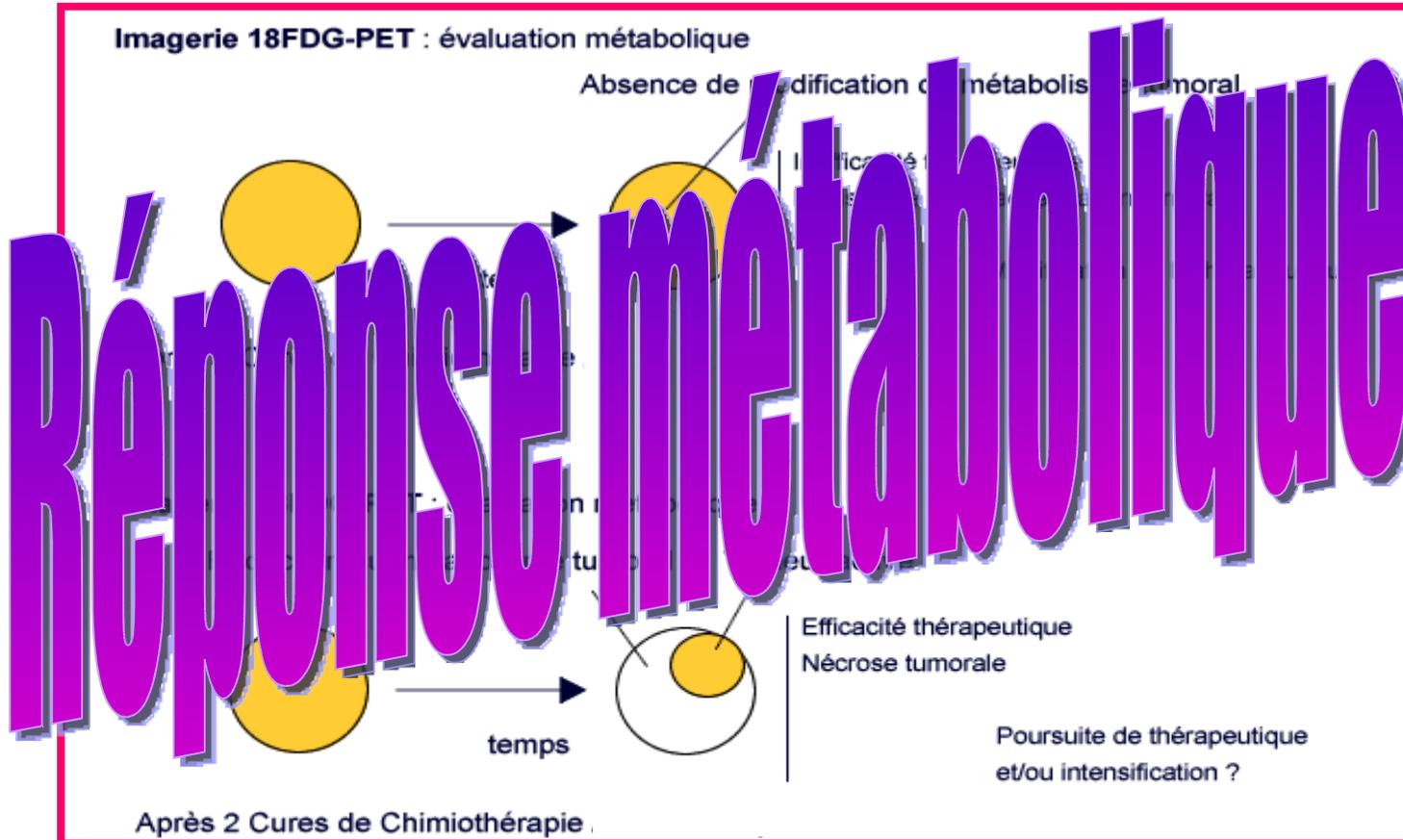
# TEP au 18FDG: intérêt ?

1. Détection lésion primitive ? **NON**
2. Staging axillaire ? **NON**
3. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ? **OUI**
  1. Evaluation de la réponse au traitement ?
    - Chimiothérapie néoadjuvante
    - Hormonothérapie
    - Des récurrences

**Imagerie Anatomique : évaluation morphologique**



**Imagerie 18FDG-PET : évaluation métabolique**



18FDG

# Revue de la littérature

Références	Nb de pts	Nb de TEP	Gold standard
Wahl 1993	11	5 (initial, 8j, 1 cycle, 2 cycles et 3 cycles)	Histologie
Bruce 1995	15	2 (initial, 2 cycles)	Histologie
Jansson 1995	16	3 (initial, 1 cycle, 3 cycles)	Clinique
Bassa 1996	16	3 (initial, mi-traitement, pré-chir)	Histologie
Smith 2000	30	4 (initial, 1 cycle, 4 cycles, pré-chir)	Histologie
Schelling 2000	22	3 (initial, 1 cycle, 2 cycles)	Clinique
Tiling 2001	7	4 (initial, 8j, 2 cycles, pré-chir)	Clinique
Mankoff 2003	35	2 (initial, mi-traitement)	Clinique
Kim 2004	50	2 (initial, pré-chir)	Histologie
Rousseau 2006	64	5 (initial, 1 cycle, 2 et 3 cycles et pré-chir)	Histologie
Berriolo-Riedinger 2007	47	2 (initial et après 1 cycle)	Histologie
Mc Dermott 2007	96	4 (initial, 1 cycle, 3 cycles, pré-chir)	Histologie

# Précocement...

**Table 7**  
**Results of Studies of Early Response Evaluation with FDG PET**

Authors and Year of Study	No. of Patients	Therapy*	Results†
Wahl et al 1993	11	AC	Response = 22% decrease in SUV, NR = no change
Schelling et al 2000	24	EC or ET	mCR = 54% decrease in SUV, no mCR = 19% decrease in SUV
Smith et al 2000	30	CVAP	mCR = 77% decrease in SUV, no mCR = 1% increase in SUV

\*AC = doxorubicin and cyclophosphamide; CVAP = cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisolone; EC = epirubicin and cyclophosphamide; ET = epirubicin and paclitaxel.

†mCR = macroscopic complete response, NR = no response.

# A mi-traitement...

**Table 6**  
**Results of Studies of Midtherapy Response Evaluation with FDG PET**

Authors and Year of Study	No. of Patients	Therapy*	Results†
Wahl et al 1993	11	AC	Response = 48% decrease in SUV, NR = 19% decrease in SUV
Bassa et al 1996	15	FAC	51% decrease in SUV for all patients
Schelling et al 2000	24	EC or ET	mCR = 46% decrease in SUV, no mCR = 8% decrease in SUV
Smith et al 2000	30	CVAP	mCR = 86% decrease in SUV, no mCR = 40% decrease in SUV
Mankoff et al 2003	35	FAC or AC (weekly)	mCR = 65% decrease in MRFDG, PR = 49% decrease in MR-FDG, NR = 40% decrease in MRFDG

\*AC = doxorubicin and cyclophosphamide; CVAP = cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisolone; EC = epirubicin and cyclophosphamide; ET = epirubicin and paclitaxel; FAC = fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide.

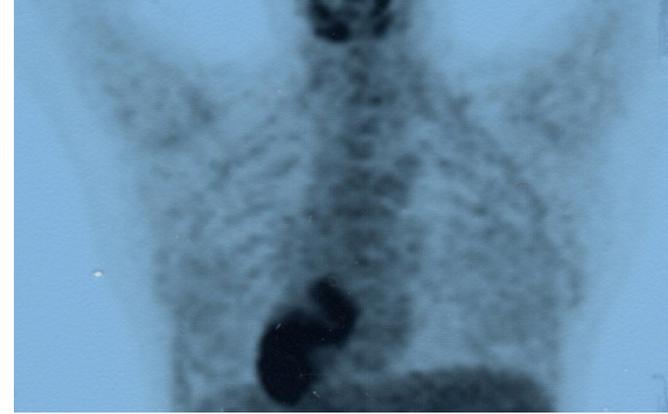
†mCR = macroscopic complete response, MRFDG = metabolic rate of FDG, NR = no response, PR = partial response.

# EXEMPLE

R

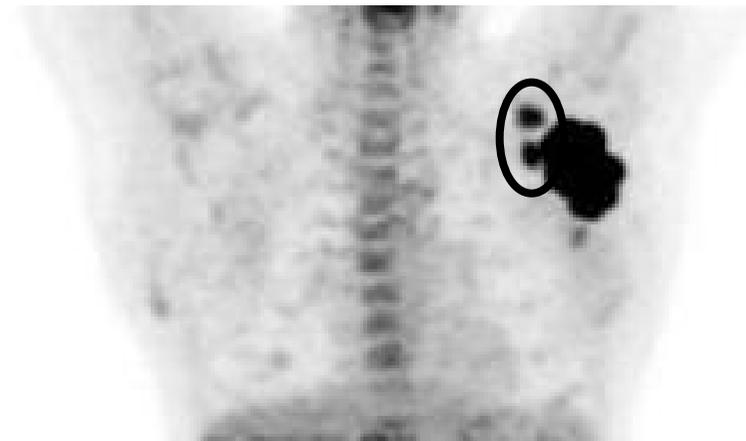
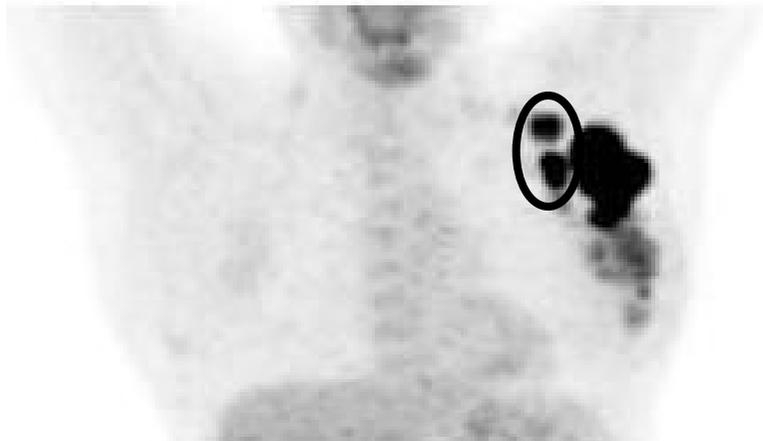


Avant traitement



Après 2 cures

NR



# TEP au 18FDG: intérêt ?

1. Détection lésion primitive ? **NON**
2. Staging axillaire ? **NON**
3. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ? **OUI**
4. Evaluation de la réponse au traitement ?
  - Chimiothérapie néoadjuvante **OUI**
  - **Hormonothérapie**
  - Des récurrences

# Problématique de l'hormonothérapie

- Important de déterminer la réponse au traitement par oestrogènes (55-60% des cancers ER+ seulement répondent au traitement hormonal)  
→ ER peuvent être présents mais non fonctionnels

*Guadagnoli et al. JCO 1997*

- Évaluation de la réponse: difficile cliniquement ou avec scinti os (~ progression maladie)

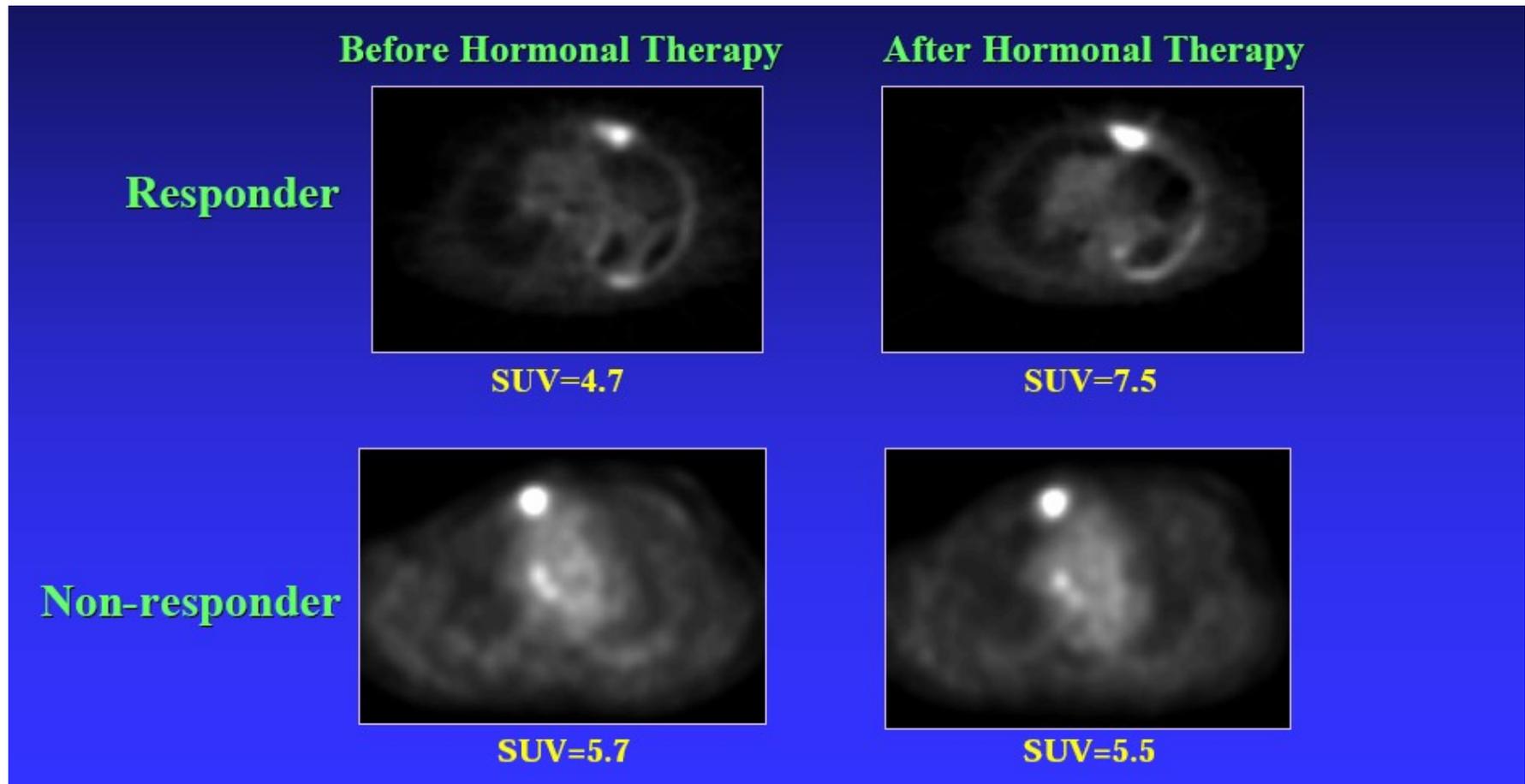
*Coleman et al. J Nucl Med 1997*

# Flare reaction

- **5-20%** des patients ont 7-14 jours après début hormonothérapie une « **Flare reaction** » au **FDG**
- **Prédictive** de la réponse à l'hormonothérapie (ER fonctionnels)
- **Hypothèse: Stimulation initiale** des récepteurs fonctionnels

*Mortimer et al. JCO 2001*

# « Metabolic Flare » au FDG



# TEP au 18FDG: intérêt ?

1. Détection lésion primitive ? NON
2. Staging axillaire ? NON
3. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ? OUI
4. Evaluation de la réponse au traitement ?
  - Chimiothérapie néoadjuvante OUI
  - Hormonothérapie OUI
  - Des récurrences

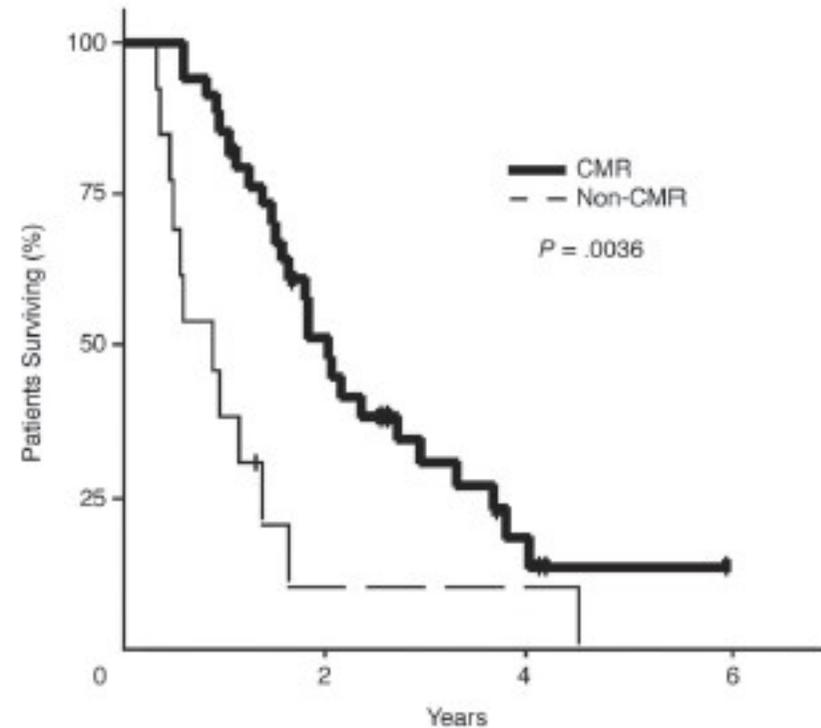
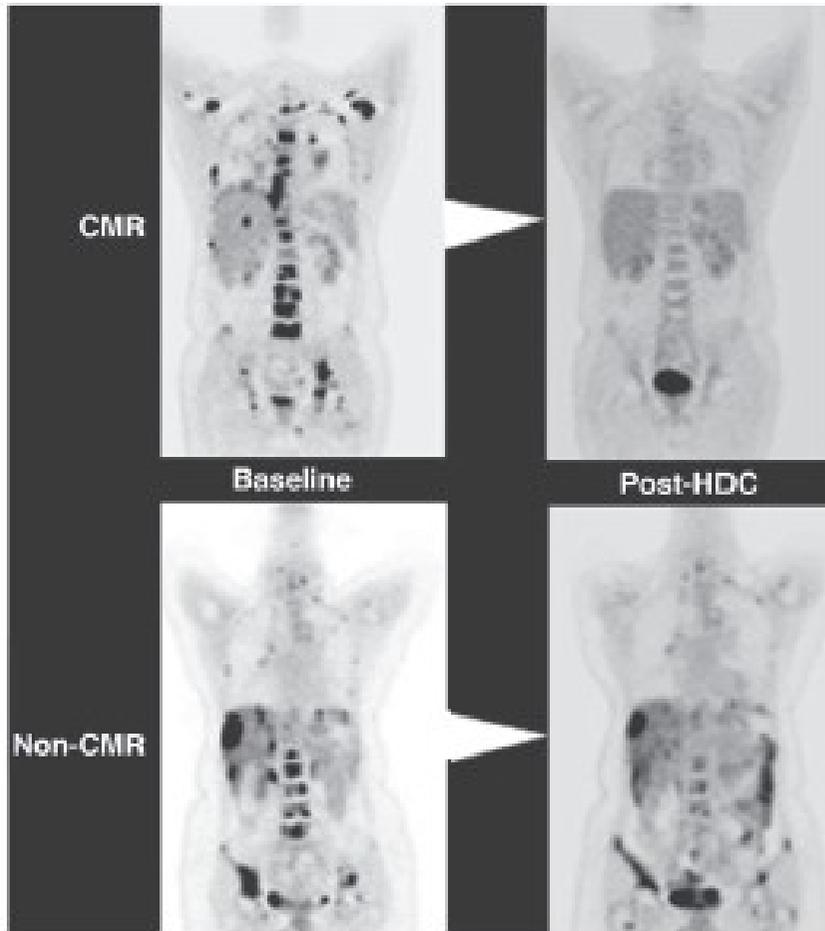
# Évaluation thérapeutique des sites métastatiques

- Thérapeutique permet une survie prolongée et une qualité de vie préservée
- Difficulté d'évaluation avec imagerie conventionnelle +++
- FDG permet d'évaluer la réponse au traitement
  - Avec diminution de plus de 50% de la SUV initiale
  - Dès le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie
  - Modification de la fixation du FDG est pronostic

*Gennari et al. Clin Breast cancer 2000*

*Cachin et al. JCO 2006*

# En image....



*Cachin et al. JCO 2006*

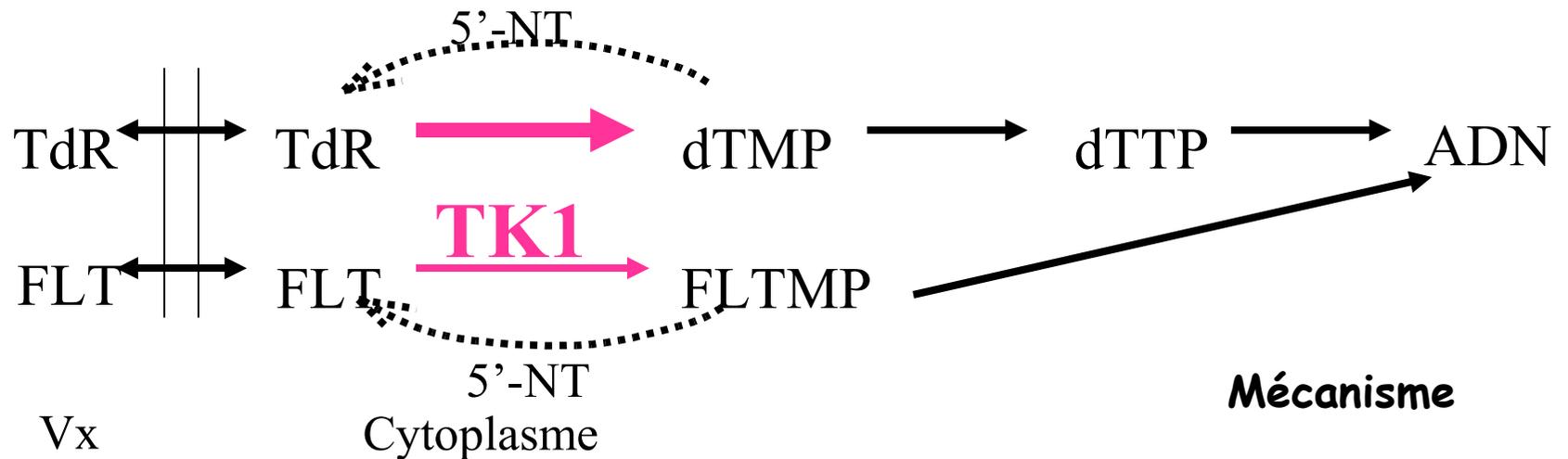
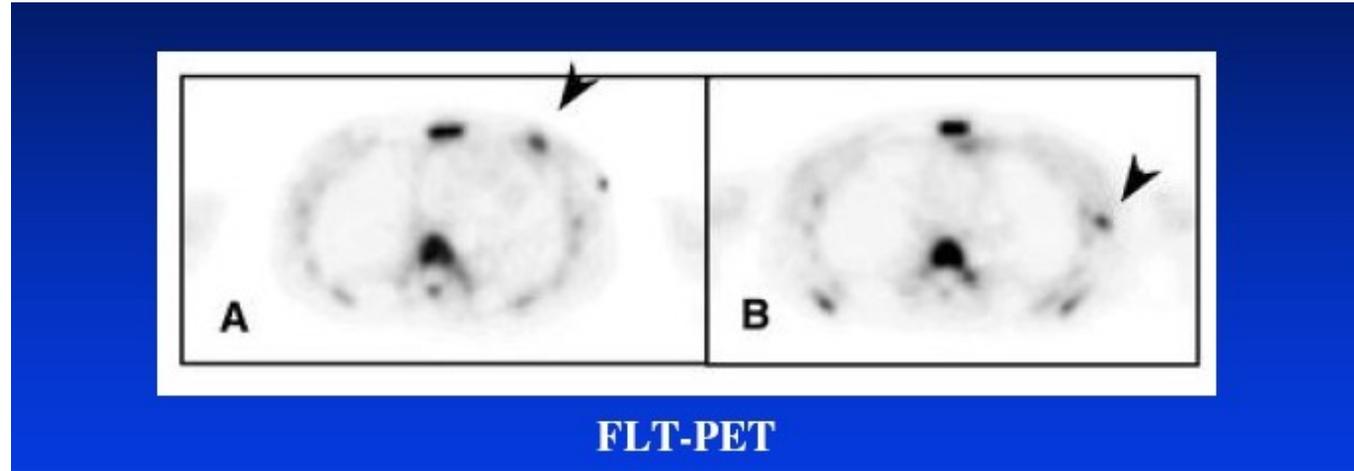
# TEP au 18FDG: intérêt ?

1. Détection lésion primitive ? **NON**
2. Staging axillaire ? **NON**
3. Bilan d'extension initial et bilan des récurrences ? **OUI**
4. Evaluation de la réponse au traitement ?
  - Chimiothérapie néoadjuvante **OUI**
  - Hormonothérapie **OUI**
  - Des récurrences **OUI**

# Challenge des nouveaux agents d'imagerie

- **Prédire et mesurer de la réponse au traitement**
  - Prolifération cellulaire (FLT)
  - Récepteurs tumoraux (FES)
- **Détecter la tumeur et la distinguer du tissu non tumoral**
  - Récepteurs tumoraux (FES)
- **Quantification de la cible thérapeutique**
  - Antigènes tumoraux (ImmunoTEP)

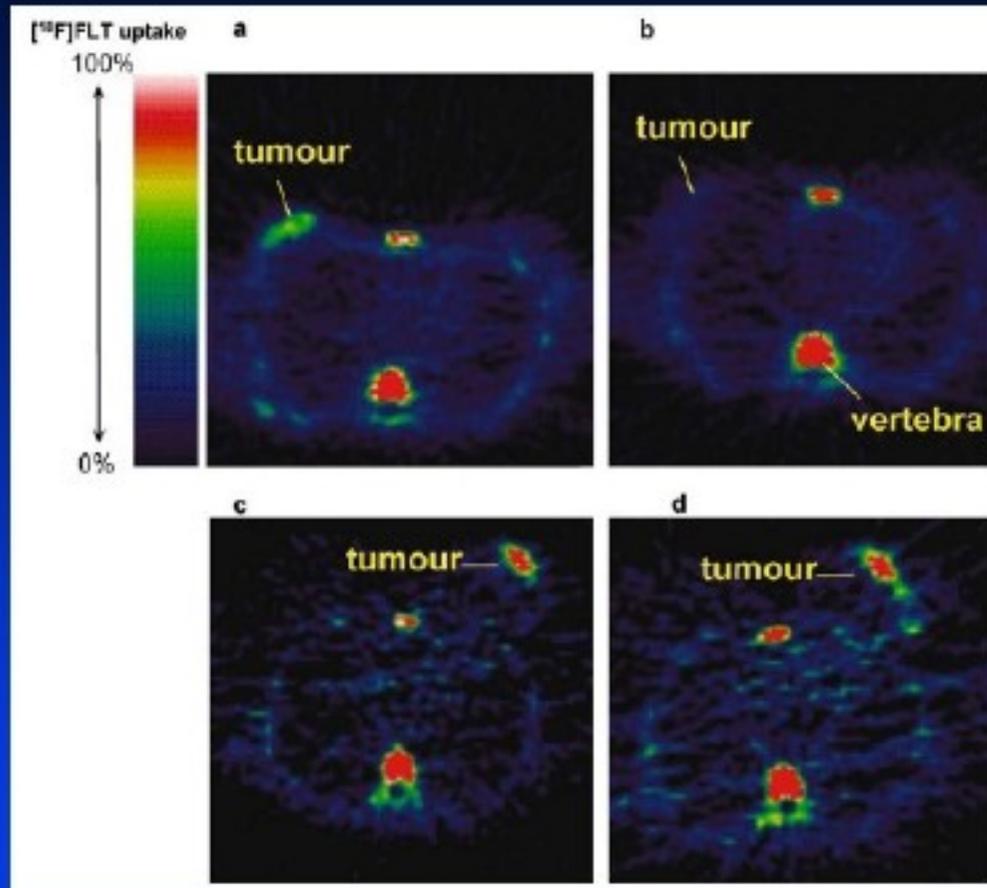
# FLT: mécanisme et illustration dans le cancer du sein



# Evaluation de la réponse au traitement par FLT

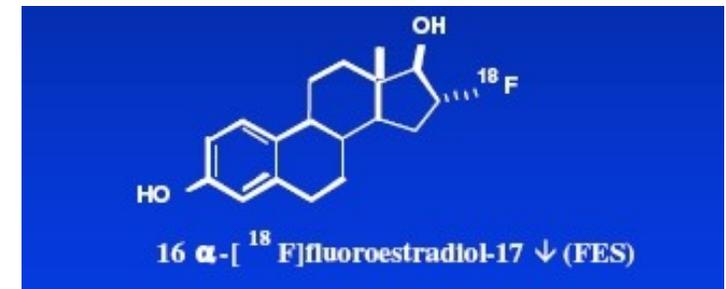
Responder

Nonresponder

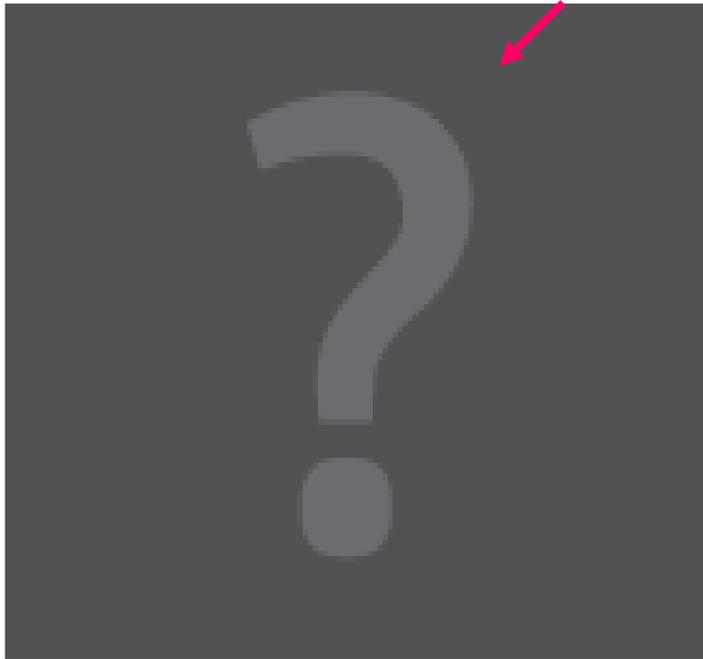


# 16 $\alpha$ -[18F]-fluoroestradiol-17 $\beta$ (FES)

- **Analogue des oestrogènes**
- **Supérieur** aux études *in vitro* (biopsie) pour la sélection des patients pour l'hormonothérapie
  - Visualise **toute la tumeur**
  - **Disponibilité biologique** des récepteurs *in vivo*
  - Accessibilité de la tumeur et des métastases **sans biopsie**
- Peut **prédire la réponse** à l'hormonothérapie



# Evaluation du statut hormonal



**FDG**

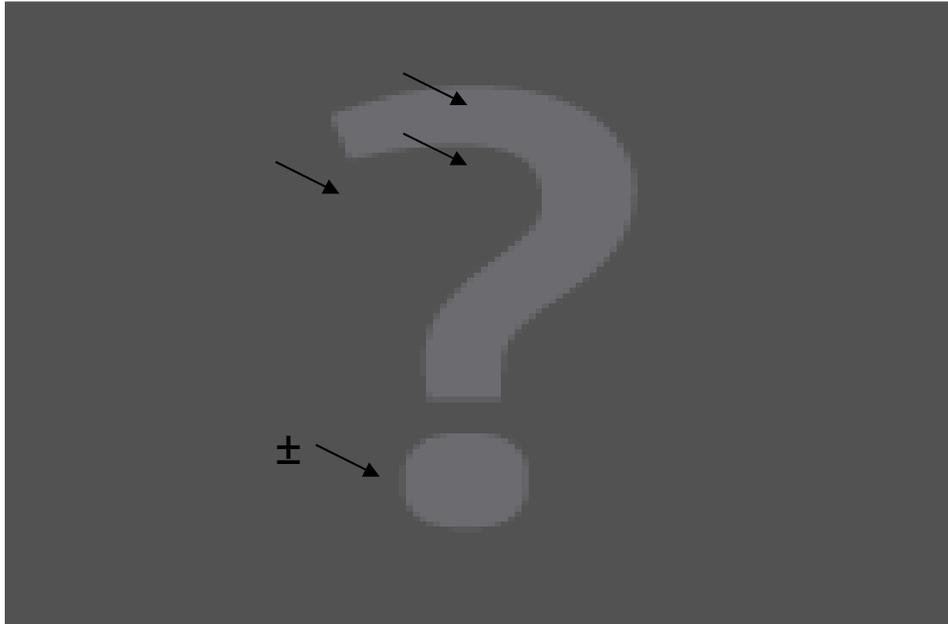


ER-

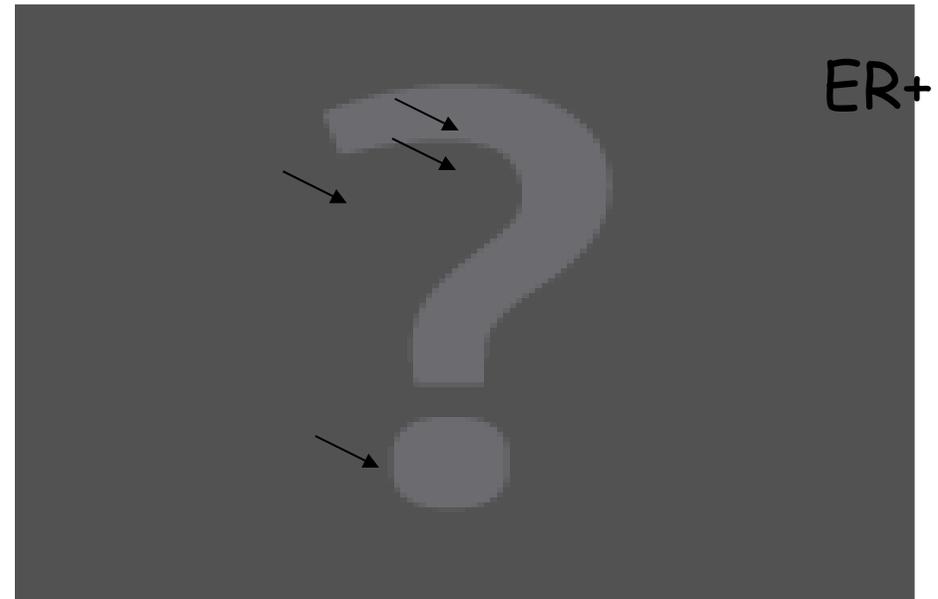
**FES**

Si absence expression ER ou non fonctionnalité des récepteurs: peu de chance de réponse à l'hormonothérapie

# Evaluation du statut hormonal



FDG



FES

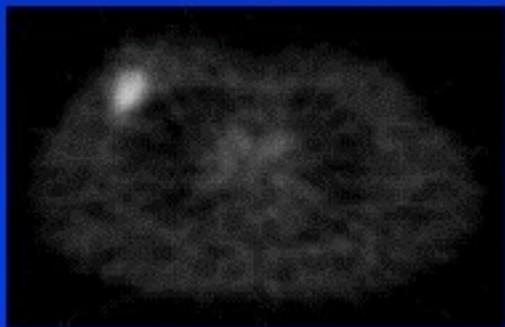
# Effet de l'hormonothérapie par FES sur la fixation des métastases

Pre-antiestrogen Therapy

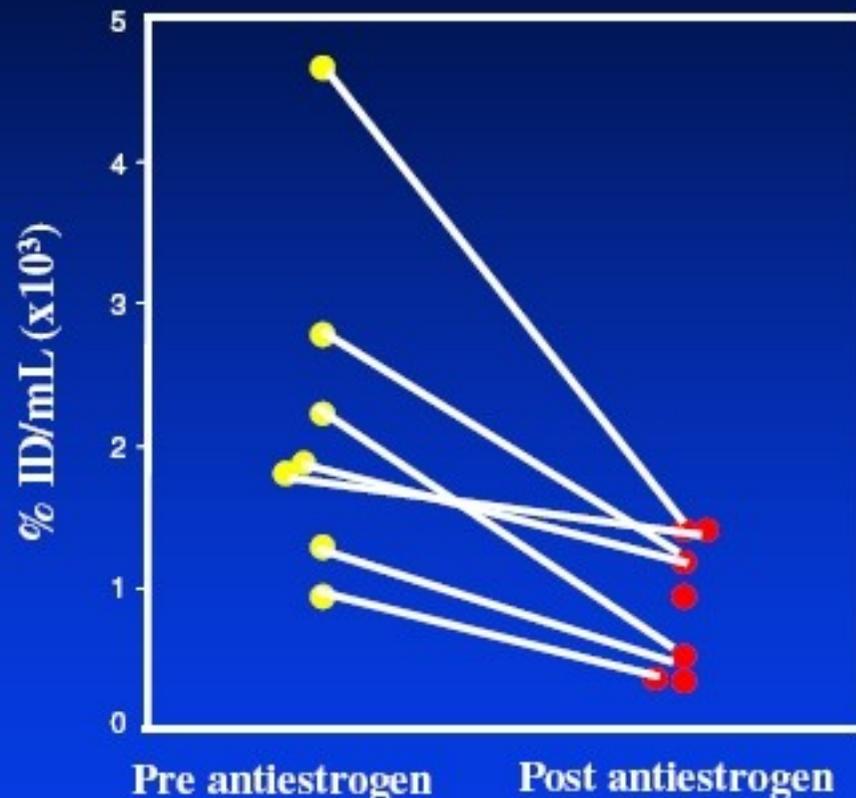


SUV = 5.3

Post- antiestrogen Therapy



SUV = 2.7



McGuire et al. J Nucl Med 1991; 32:1526-31

# L'immunoTEP

- TEP avec un **radiotracteur immunologique**
- Vecteur : Ig entière ou fragment
  - Selon taille du vecteur, cinétique est très différente



- Vecteur les plus adaptés: **diabodies et les minibodies**

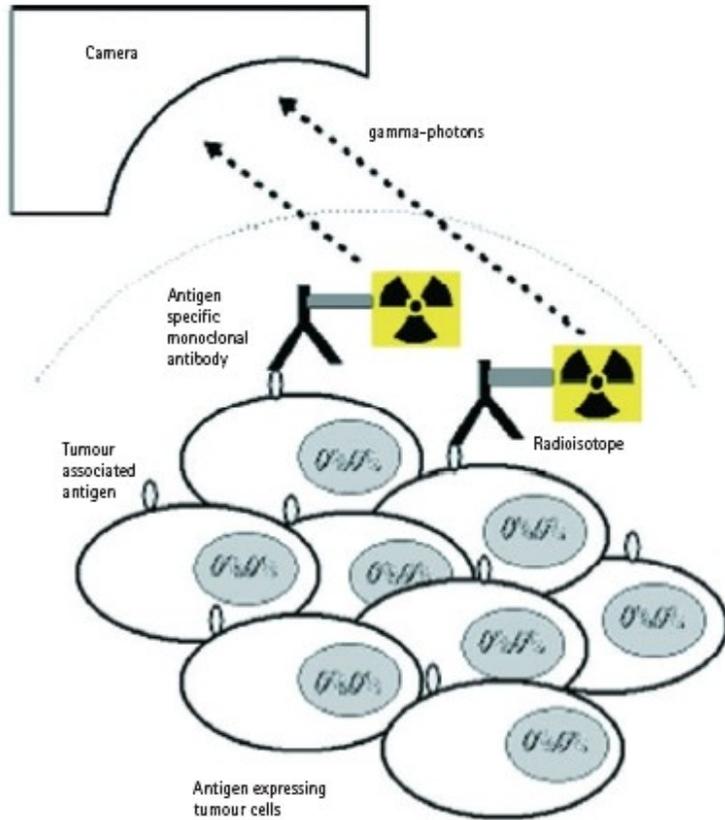


- Pour ces 2 formes, compromis entre cinétique de distribution assez rapide et fixation tumorale élevée et persistante

# Objectifs

- Bilan d'extension et détection récidives
- Préciser ciblage des sites tumoraux avant radioimmunothérapie
- Données quantitatives pour la dosimétrie tumorale et surtout des tissus normaux en phase de pré-radioimmunothérapie

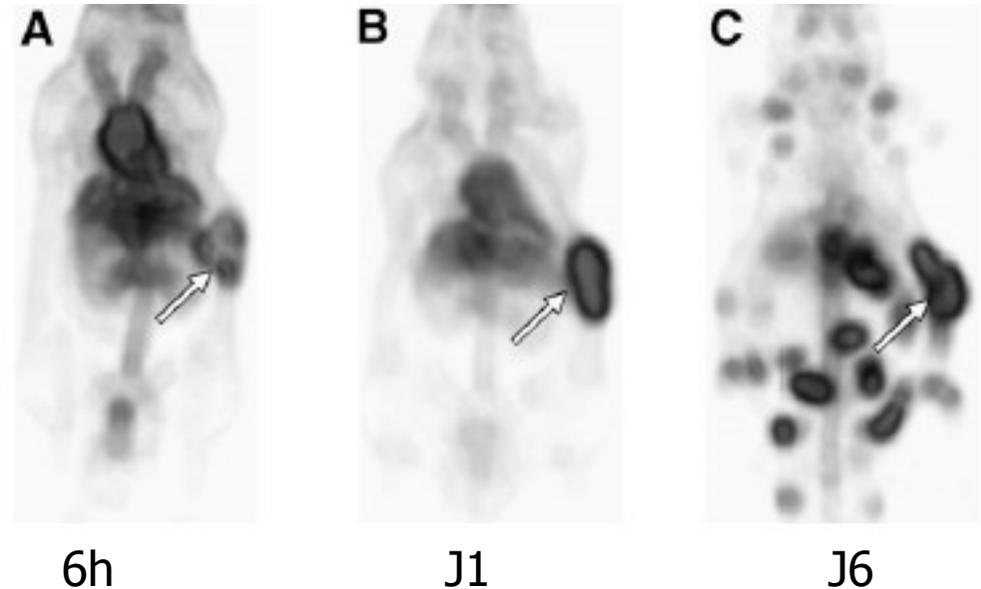
# Principe et image



## Development and Characterization of Clinical-Grade $^{89}\text{Zr}$ -Trastuzumab for HER2/*neu* ImmunoPET Imaging

Eli C.F. Dijkers<sup>1,2</sup>, Jos G.W. Kosterink<sup>1</sup>, Anna P. Rademaker<sup>1</sup>, Lars R. Perk<sup>3</sup>, Guus A.M.S. van Dongen<sup>3</sup>, Joost Bart<sup>4</sup>, Johan R. de Jong<sup>2</sup>, Elisabeth G.E. de Vries<sup>5</sup>, and Marjolijn N. Lub-de Hooge<sup>1,2</sup>

J Nucl Med 2009; 50:974–981



Lawrentschuk et al. BJU International 2006, 916-22

# Conclusion: TEP et cancer du sein

## Aujourd'hui: FDG

- Détection précoce et bilan d'extension des récidives
- Evaluation de la réponse thérapeutique
  - Chimiothérapie néoadjuvante
  - Hormonothérapie : Flare reaction
  - Récidives

## Demain

- Nouveaux traceurs :
- Quantifier les cibles thérapeutiques
- Évaluer la réponse au traitement