

37th JOURNÉES DE LA
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
SÉNIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE

**Du 11 au 13
Novembre 2015**

Palais des congrès
Bordeaux

TEP-TDM au ¹⁸F¹⁸FDG et cancer du sein:

Apports en situation néo-adjuvante

Elif Hindié

Médecine Nucléaire - CHU Bordeaux

David Groheux – Hôpital Saint-Louis, APHP

Anne-Laure Cazeau – Institut Bergonié, Bordeaux



Absence de conflit d'intérêt



^{18}F -FDG TEP-TDM DANS LE CANCER du SEIN

Métabolisme Glucidique et Cellules Néoplasiques

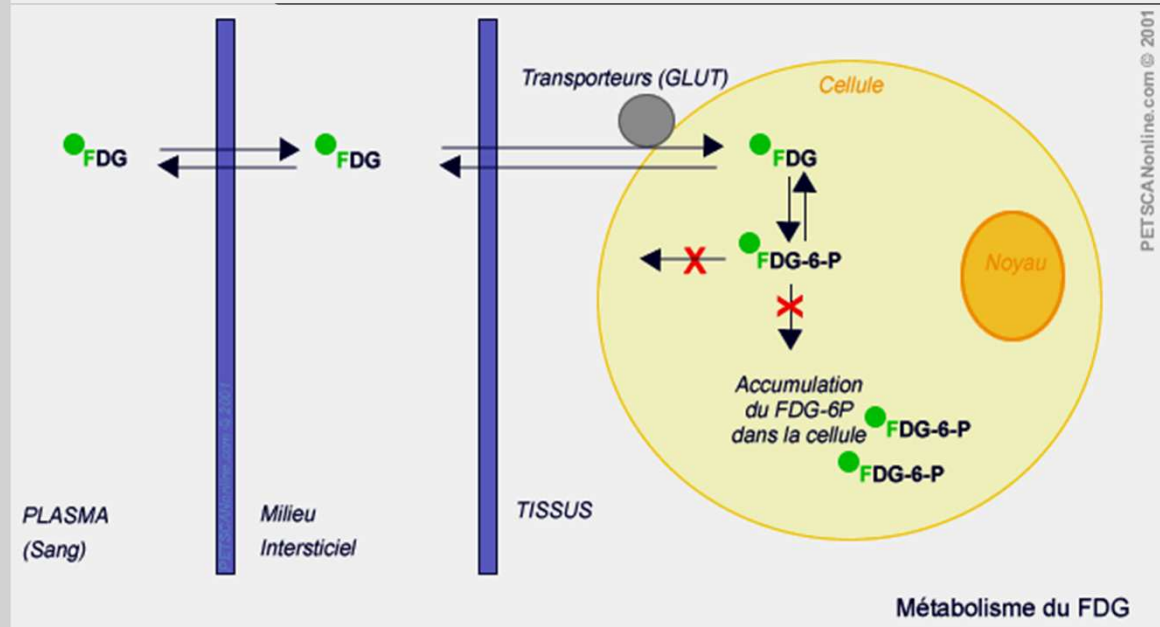
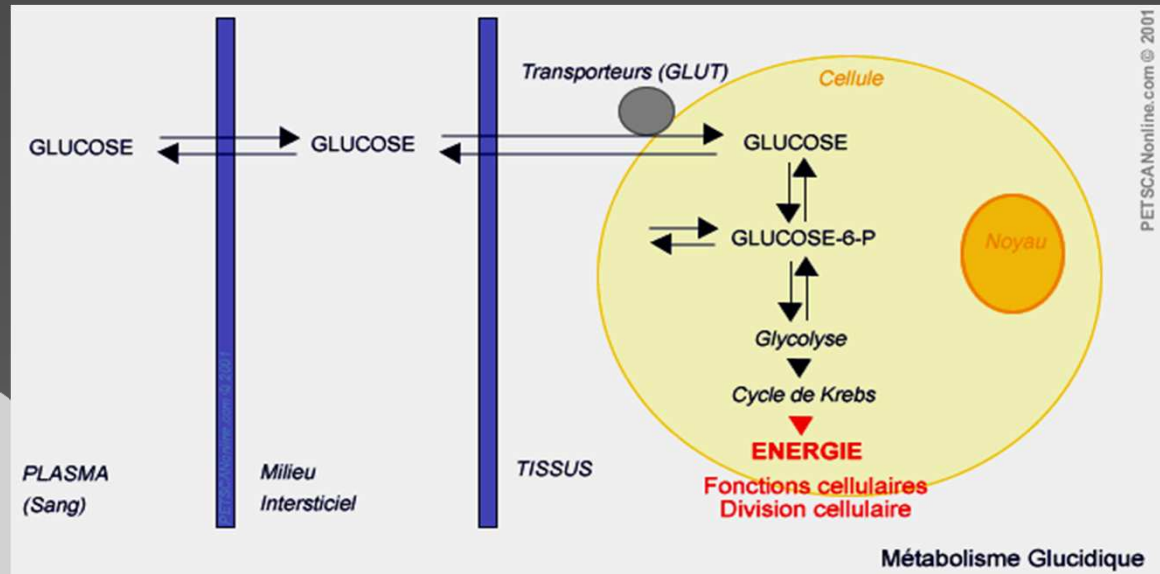
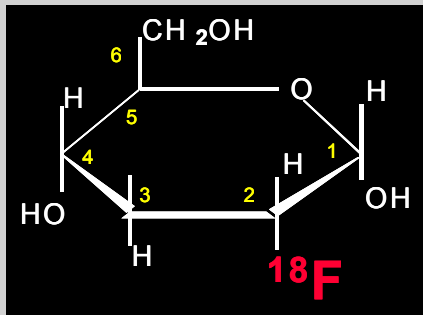


Augmentation de la Glycolyse dans les tumeurs

Otto Warburg. On the Origin of Cancer Cells, *Science*. 1956;123:309-314.

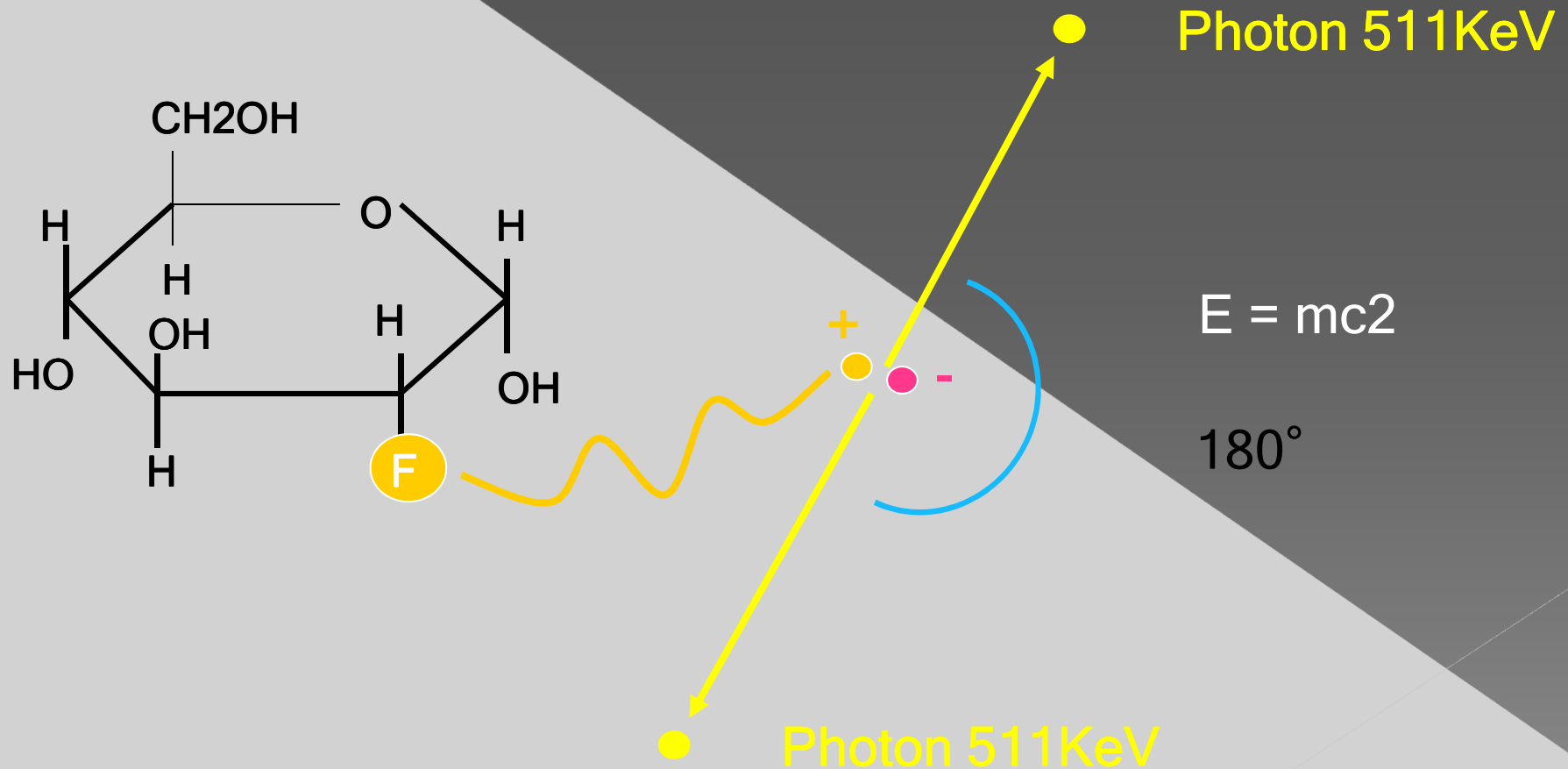
- Les études de cellules tumorales mammaires montrent une sur-expression des transporteurs de glucose (GLUT), et des hexokinases

FDG 18F-Fluoro-deoxy-glucose

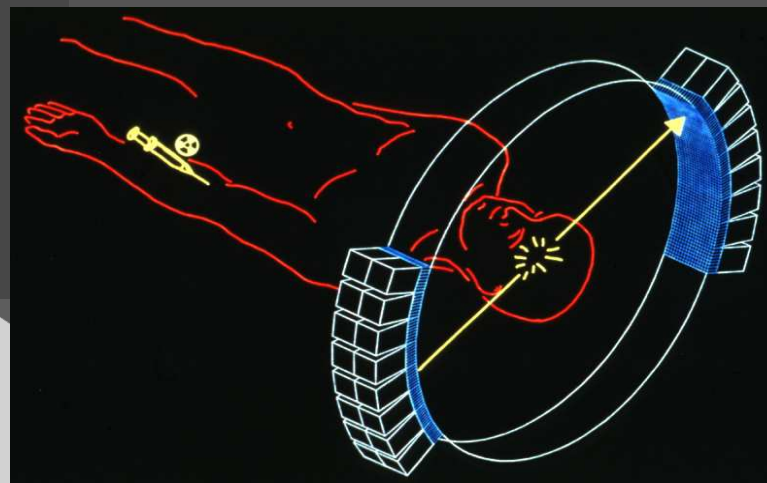
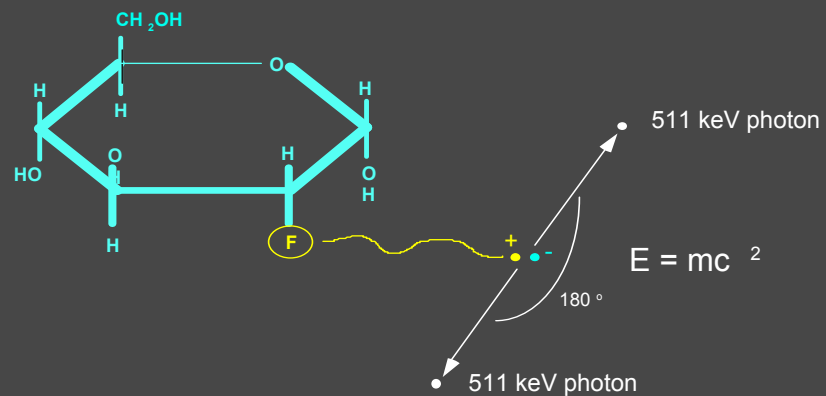


Emission / Coincidence

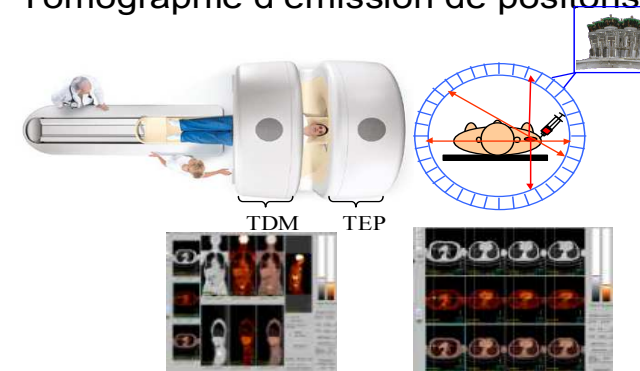
Le Fluor-18 : émetteur de positons
période = 110 minutes



2-[F-18]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG)



Tomographie d'émission de positons



Images TEP et TDM



Image anatomique

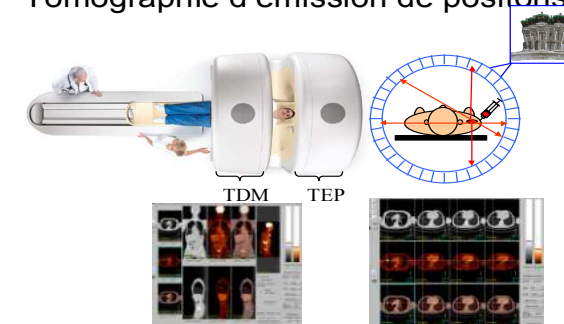


Image métabolique



Image fusionnée

Tomographie d'émission de positons

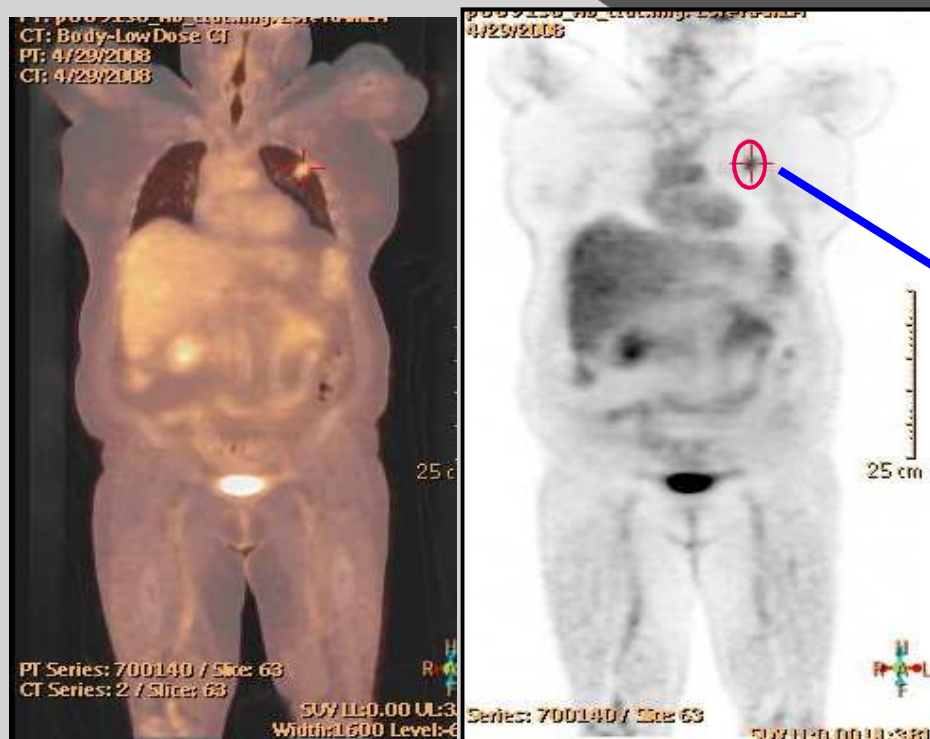


SUV

La fixation du ^{18}F -FDG peut être évaluée par un **index quantitatif**,
le SUV « Standardized Uptake Value »

SUVmax = pixel avec valeur de SUV la plus élevée au sein de la tumeur

SUV « Standardized Uptake Value »



$$\bullet \text{ SUV} = \frac{A_{\text{vol}} \text{ (kBq/mL)}}{A_{\text{inj}} \text{ (kBq)} / \text{poids (g)}}$$

• SUV_{max} (valeur du voxel le plus intense),

Si la distribution était homogène, et le traceur non-éliminé, le SUV de tous les tissus serait de 1

Apports TEP-TDM au ^{18}F FDG en situation néo-adjuvante

- *Bilan d'extension*

- *Evaluation précoce de la réponse*
(Protocoles de Recherche)

Les recommandations concernant le bilan d'extension et le rôle de la TEP divergent

INCA (Juillet 2012) : 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 conventionnelle.

NCCN (2015) : «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.»

Que peut-on attendre de la TEP-TDM ?

- La détection des métastases distantes
- La détection d'une atteinte ganglionnaire N3

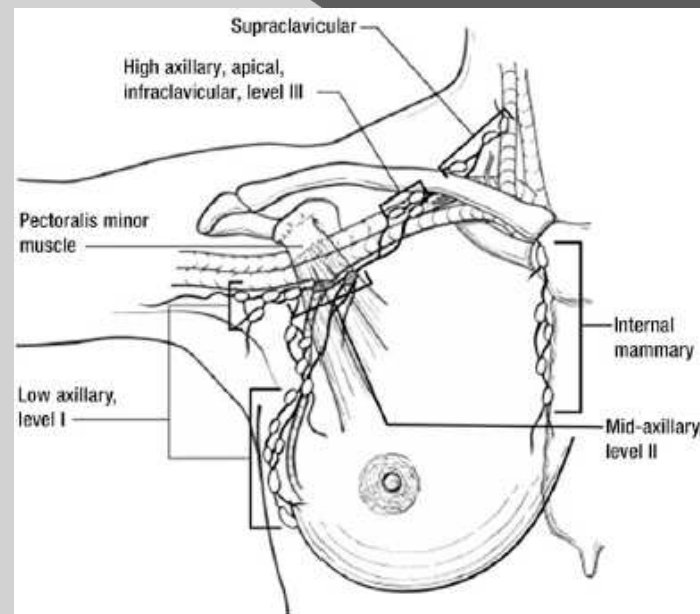


Figure 2: Schematic of the breast and regional lymph nodes according to the AJCC Cancer Staging Manual (36). (Reprinted, with permission, from reference 36).

Quel est le rendement de la TEP-TDM en fonction du stade clinique initial ?

Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer.

Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espié M.

J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 19;104(24):1879-87.

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



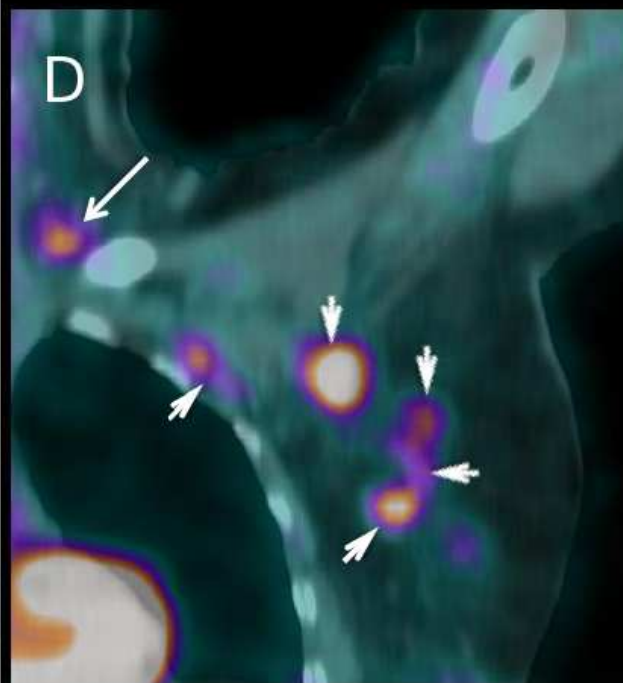
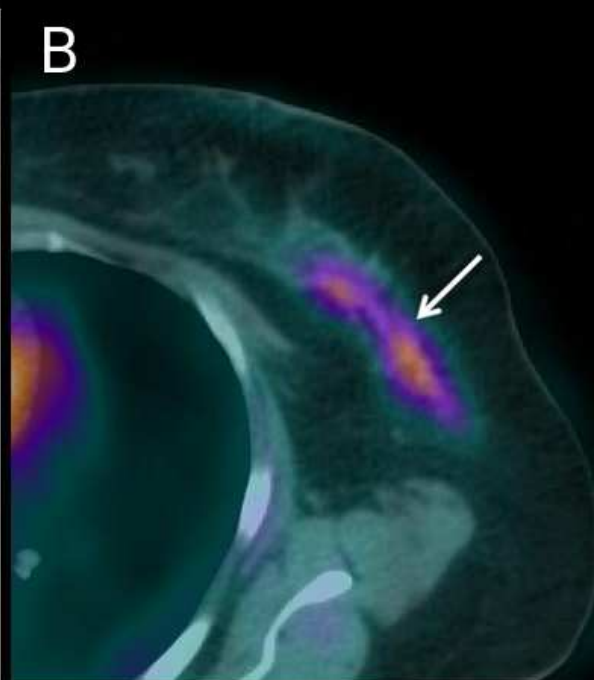
254 Patientes avec un cancer de stade II ou III
(44 stade IIA, 56 IIB, 63 IIIA, 74 IIIB et 17 stade IIIC)

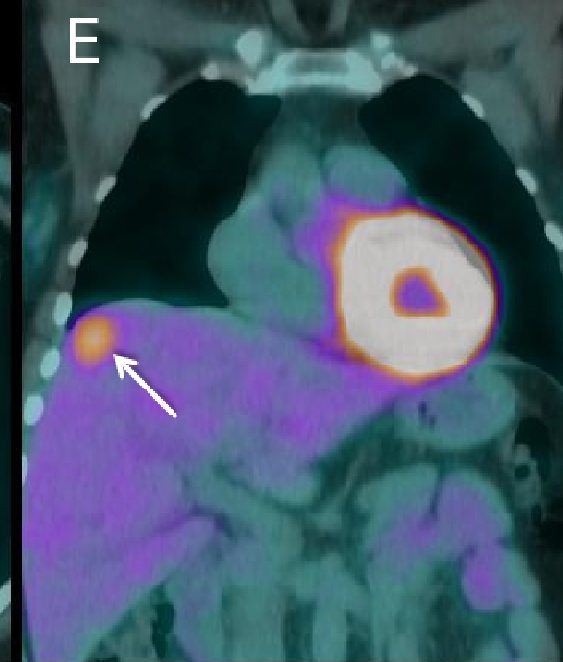
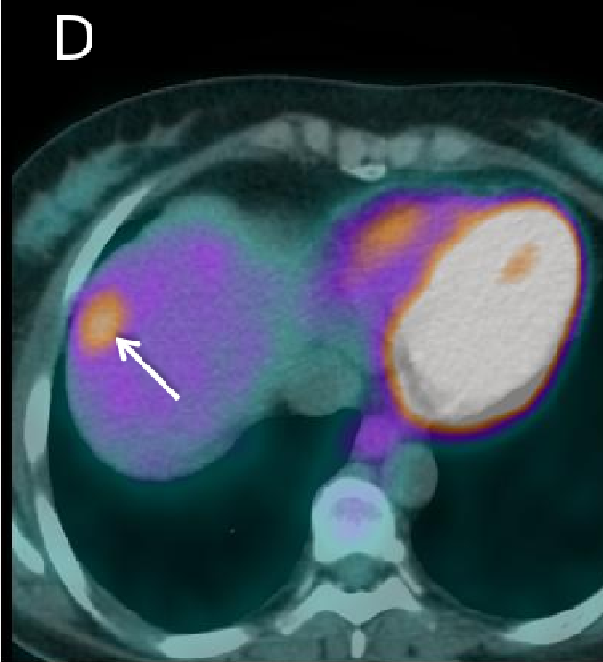
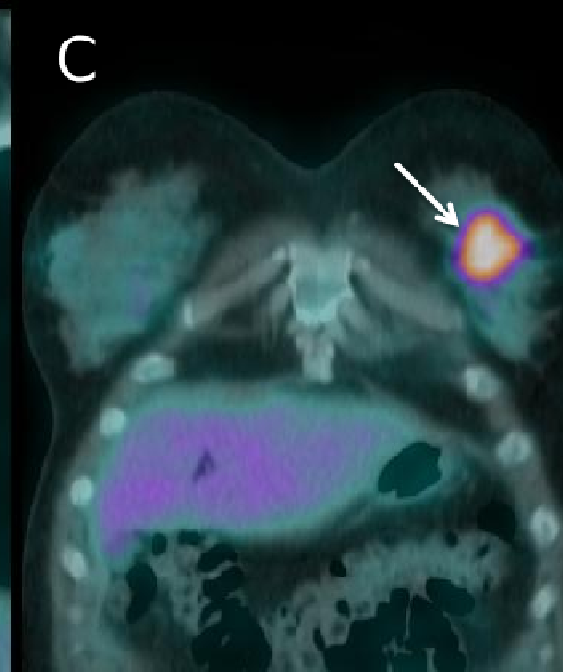
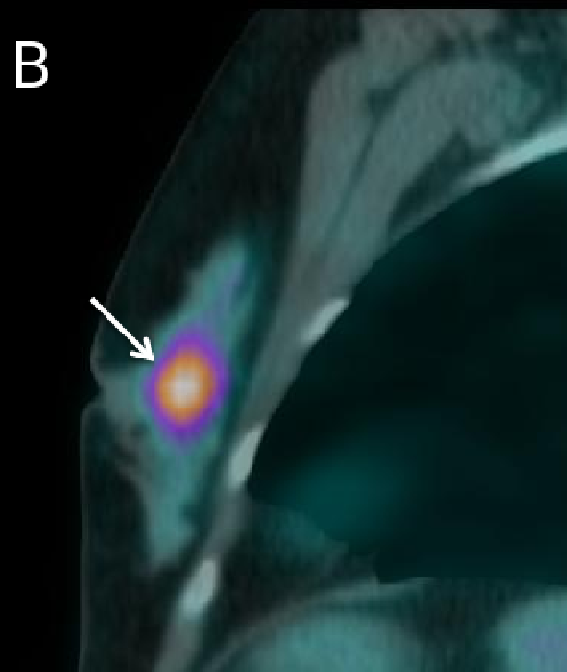
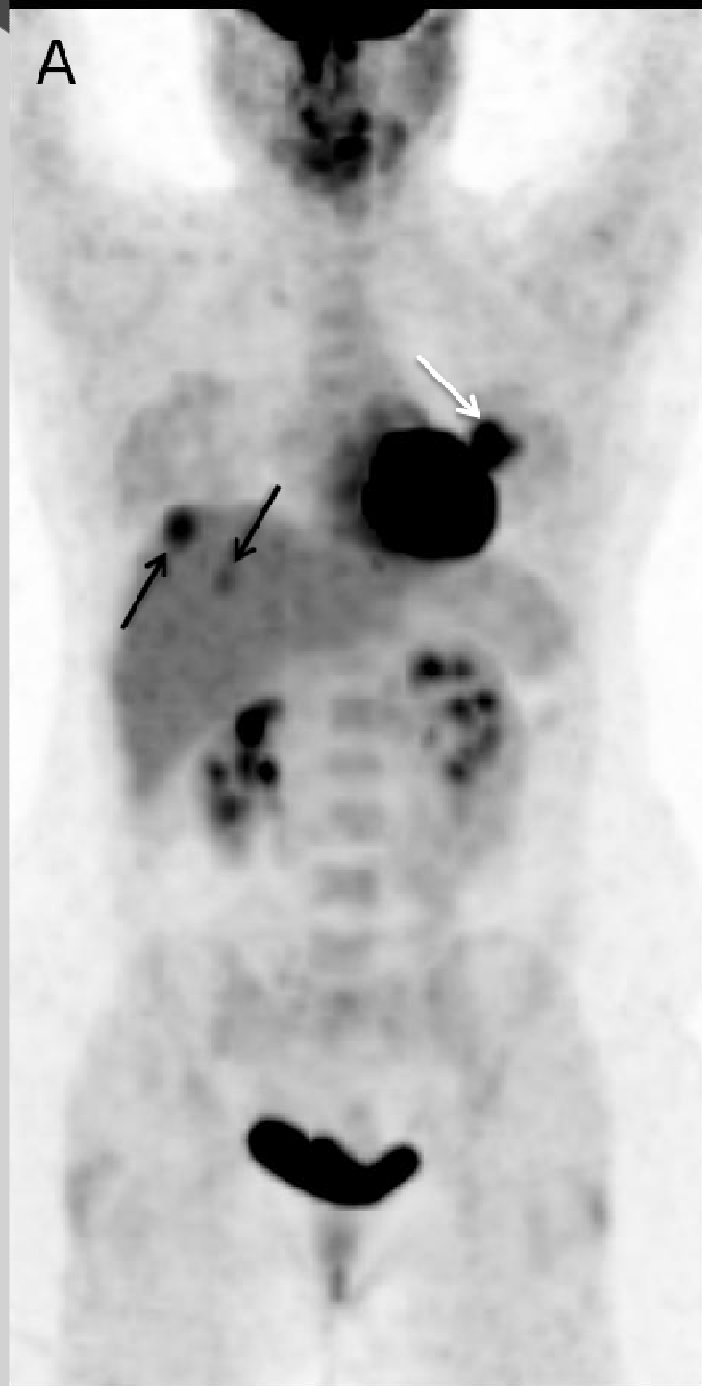


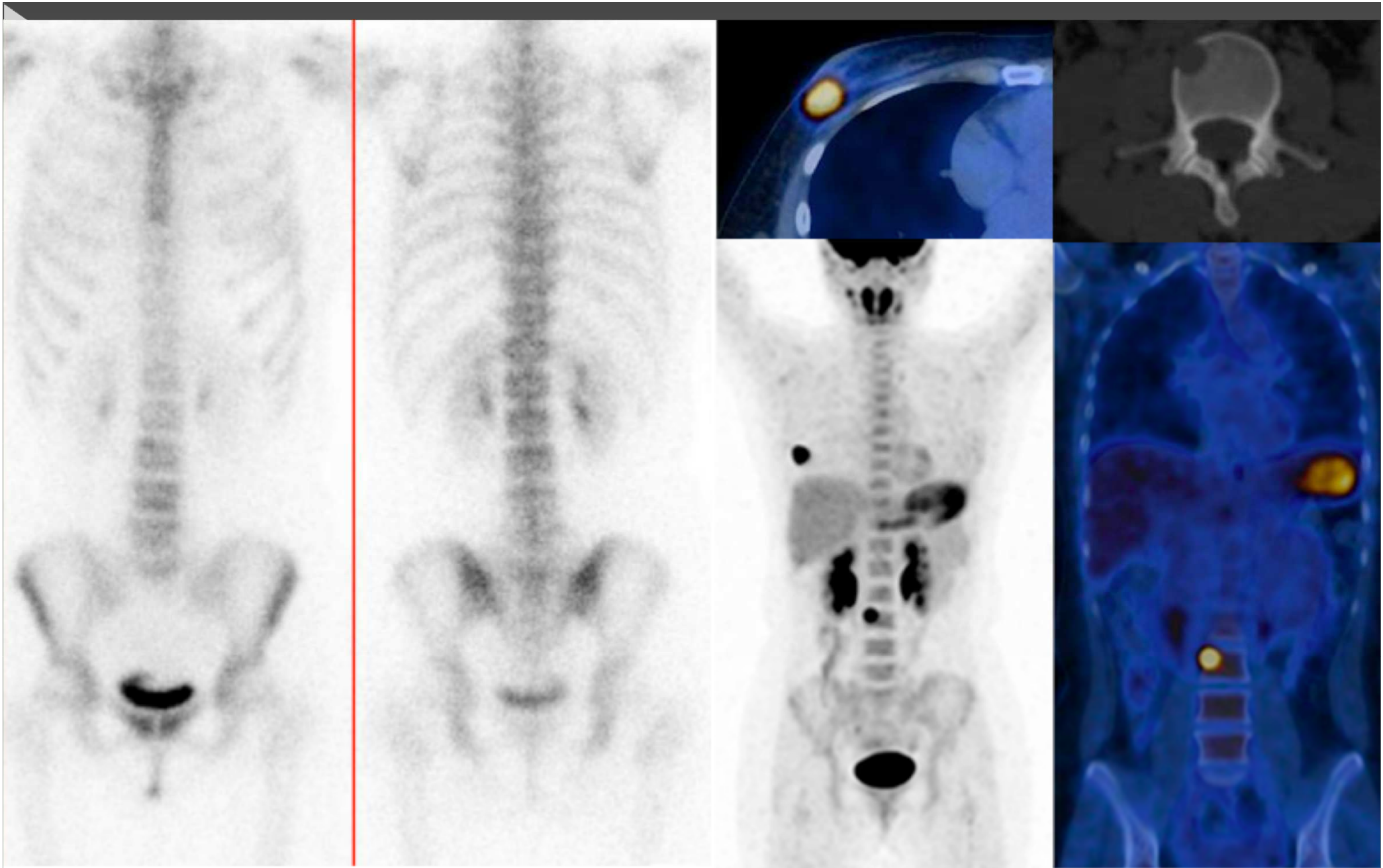
Bilan d'extension avec une TEP-TDM au ¹⁸FDG



- ⊙ Découvertes d'une atteinte N3 chez 40 patientes (16%)
- ⊙ Découvertes métastases à distance chez 53 / 254 (21%)







Rendement en fonction du phenotype tumoral ou du grade SBR

Table 2. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸FDG-PET-CT) findings according to tumor phenotype and Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade*

PET-CT findings	ER positive†/ HER2 negative‡	HER2 positive‡	TNBC	Grade 3	Grades 1 and 2	Total
Total patients	130§	51§	69§	119	126	254
Patients with N3 lymph nodes	21 (16%)	16 (31%)	19 (28%)	34 (29%)	17 (13%)	57 (22%)
Total patients with distant metastases	28 (22%)	13 (26%)	11 (16%)	20 (17%)	27 (21%)	53 (21%)
Only bone metastases	13 (10%)	5 (10%)	2 (3%)	7 (6%)	11 (9%)	21 (8%)
Extra-skeletal metastases only	5 (4%)	6 (12%)	7 (10%)	9 (8%)	8 (6%)	18 (7%)
Skeletal and extra-skeletal metastases	10 (8%)	2 (4%)	2 (3%)	4 (3%)	8 (6%)	14 (6%)

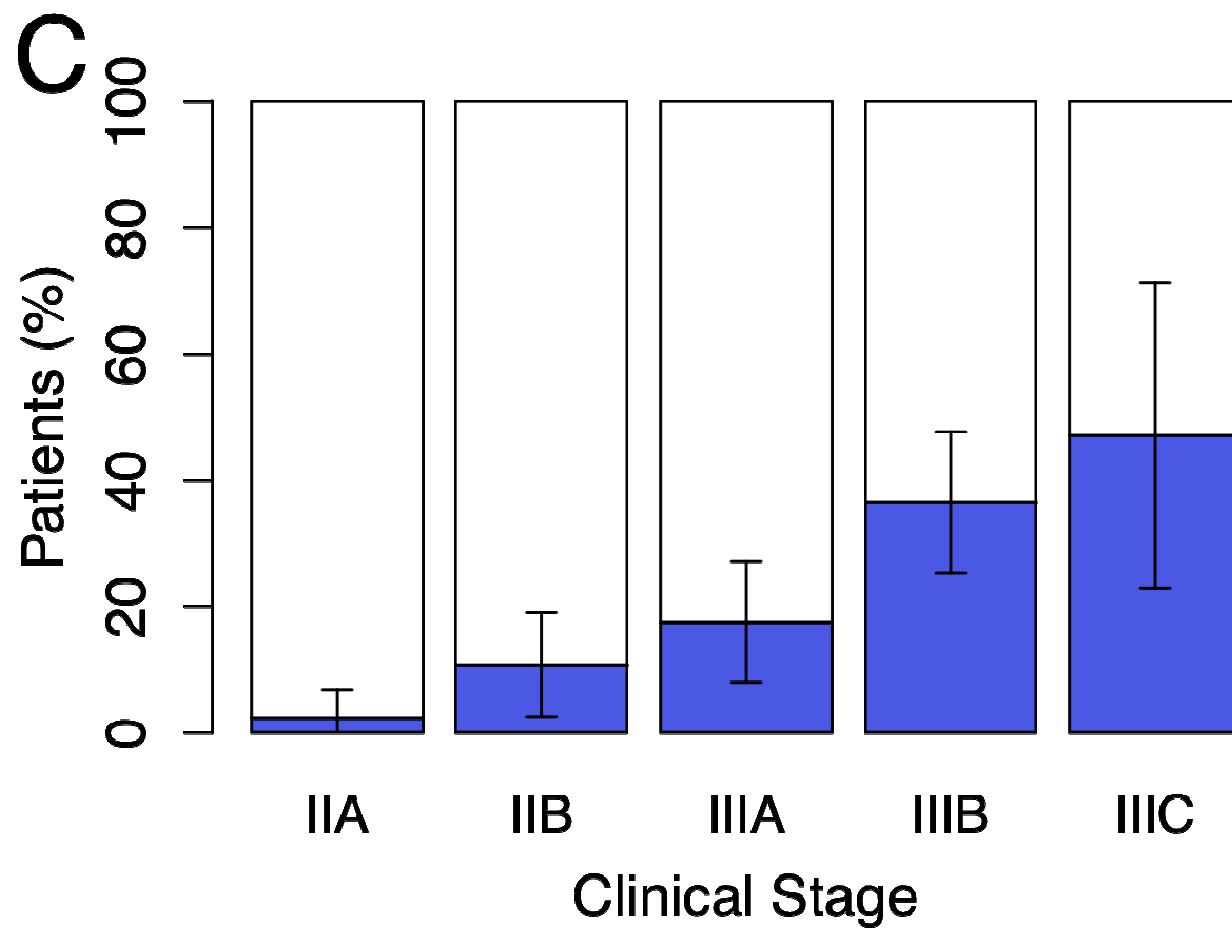
Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer.

Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espié M.

J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 19;104(24):1879-87.

Pourcentage de patientes avec métastases à distance découvertes par la TEP-TDM :

Résultats par sous groupes AJCC

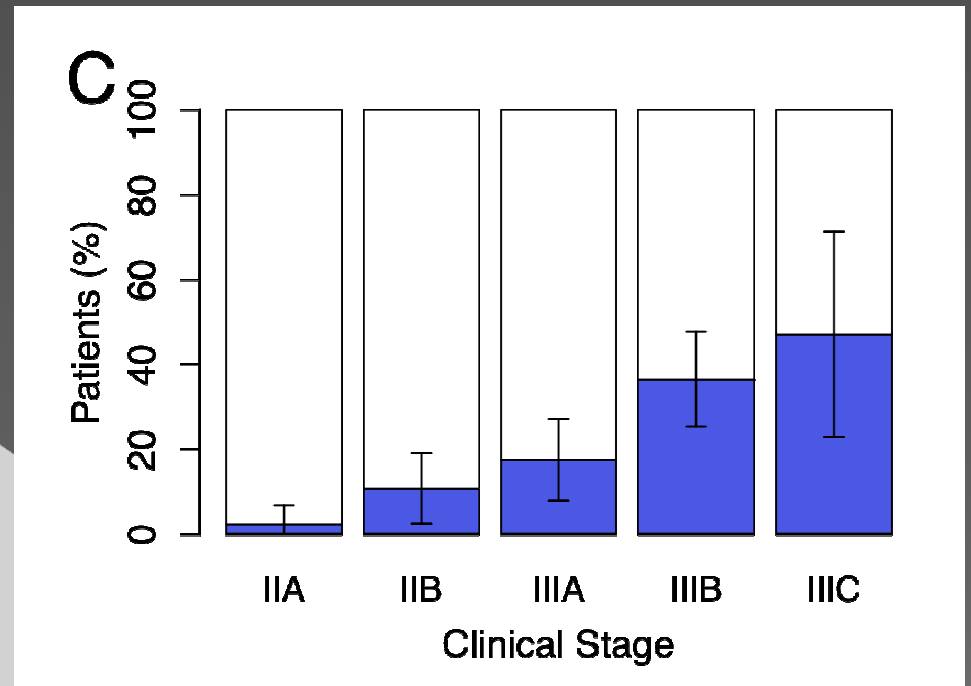


La rentabilité de la TEP-TDM dans le stade clinique IIA (T2N0) est faible :

Ceci réduit la VPP dans ce groupe

Problème des images suspectes qu'il faut explorer → retarde la mise en place du traitement

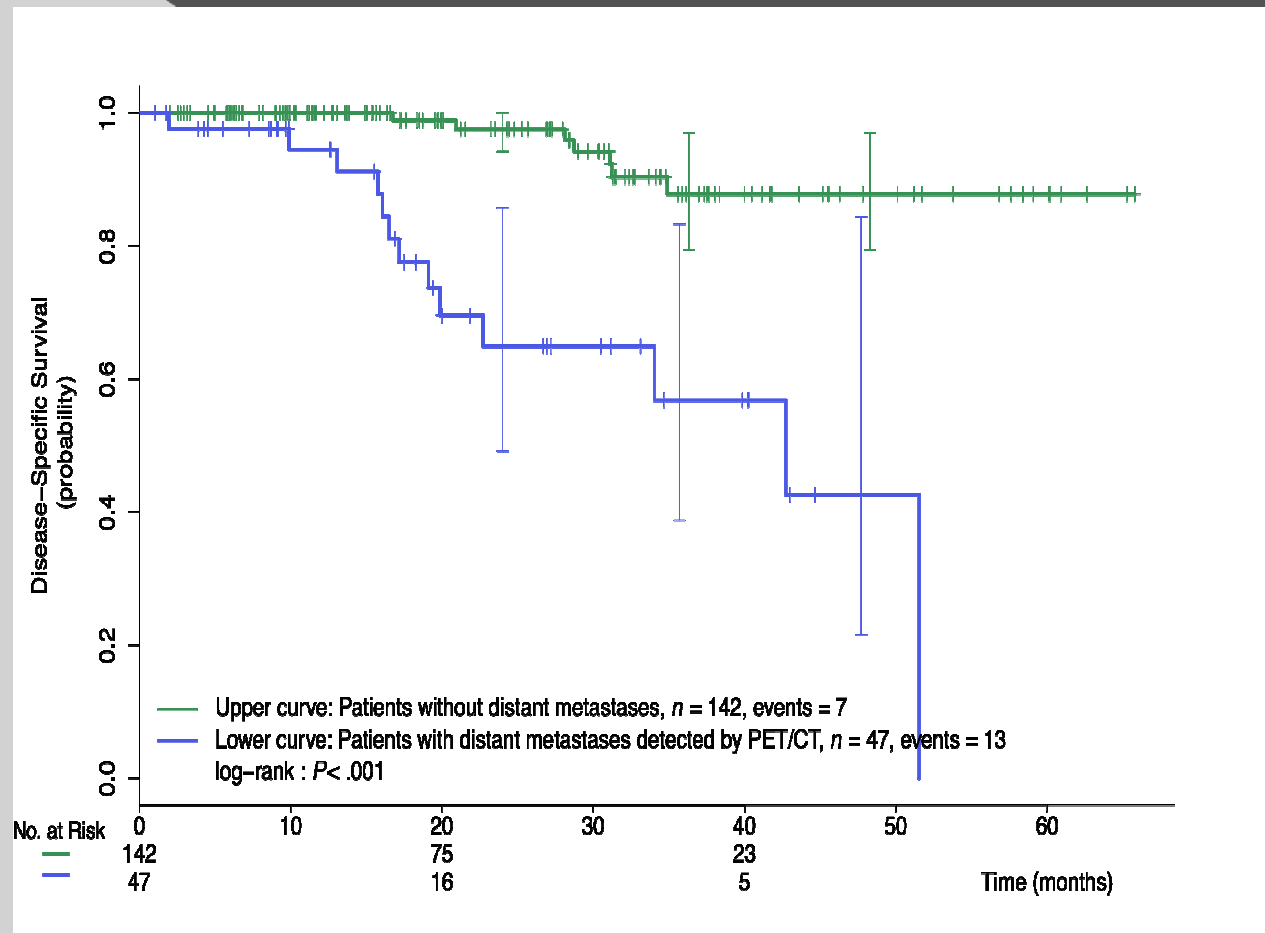
Impact psychologique de la découverte de lésions suspectes au final bénignes



La TEP-TDM au ^{18}F FDG révèle des informations importantes dans un pourcentage élevé de patientes de stade clinique IIB (T2N1 / T3N0)

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

(courbes Kaplan-Meier de survie spécifique)



Valeur pronostique du statut M+ en TEP parmi 189 femmes de stade clinique IIB-IIIA-IIIB-IIIC (*analyse multivariée*)

Table 3. Univariate and multivariable analysis: impact of various clinical and biological factors and of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F FDG-PET-CT) findings on disease-specific survival*

Variable	No. (%)	Univariate analysis				Multivariable analysis		
		Reference category	Log rank <i>P</i>	RR(95% CI)	Cox <i>P</i>	Reference category	RR(95% CI)	Cox <i>P</i>
Clinical N+ disease	156 (82.5%)	Clinical N0 disease	.71	1.32 (0.30 to 5.72)	.71	†	†	†
Inflammatory cancer	31 (16.5%)	Noninflammatory breast cancer	<.001	4.85 (2.00 to 11.73)	<.001	Noninflammatory breast cancer	2.03 (0.75 to 5.52)	.17
Grade 3 breast cancer	92 (48.5%)	Grade 1 or 2 breast cancer	.28	1.61 (0.67 to 3.90)	.29	†	†	†
Phenotype†								
ER-positive/HER2-negative tumors§	98 (52.0%)	ER-positive/HER2-negative tumors§	<.001	1	-	†	†	†
HER2-positive tumors§	37 (19.5%)			0.42 (0.09 to 1.80)	.24	†	†	†
TNBC§	52 (27.5%)			4.48 (1.82 to 11.00)	.001	Non-TNBC§	18.58 (5.24 to 65.85)	<.001
Distant metastases on PET-CT	47 (25.0%)	No distant metastases on PET-CT	<.001	8.41 (3.33 to 21.27)	<.001	No distant metastases on PET-CT	26.60 (6.60 to 102.62)	<.001

Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer.

Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espié M.

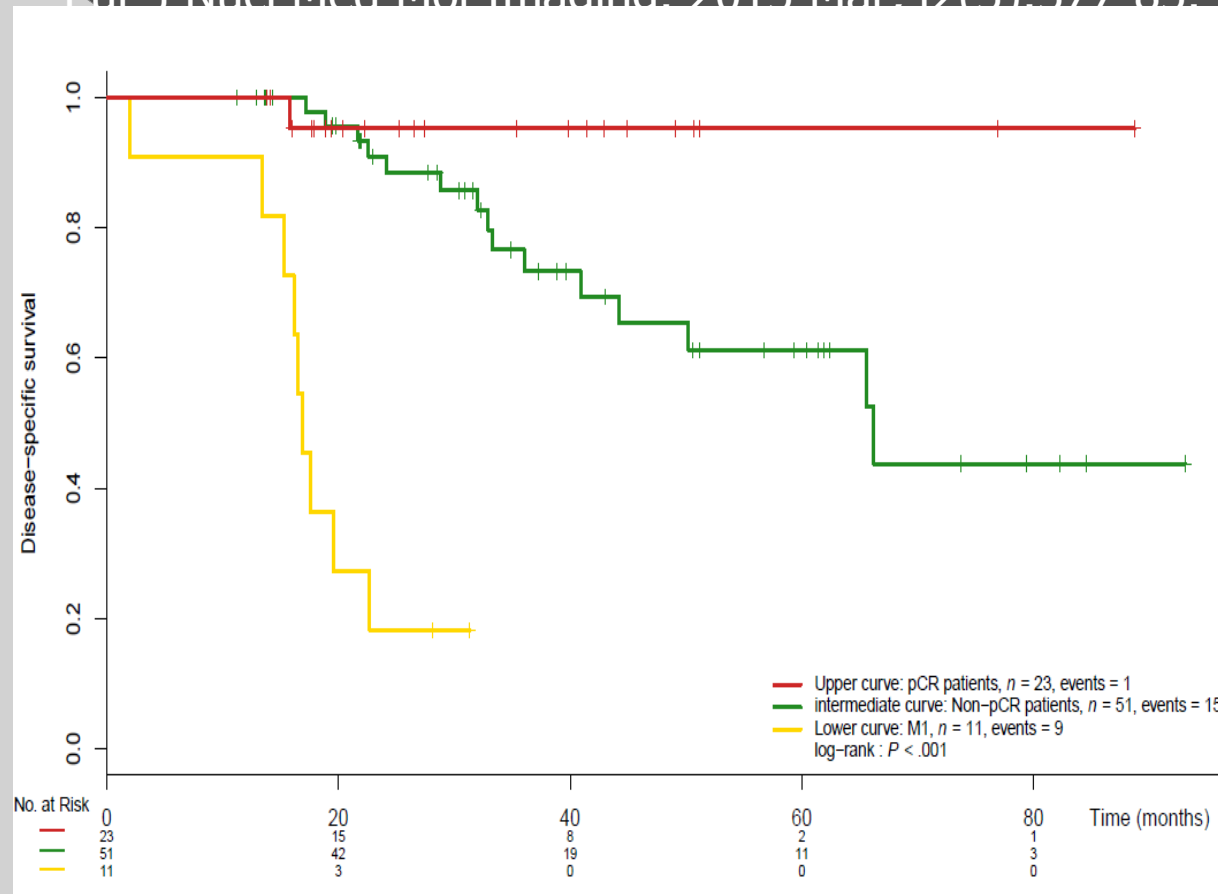
J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 19;104(24):1879-87.

Pour les patients avec cancer triple-négatif, une stratification pronostique est possible en associant les données de la TEP (M+ vs M-) et la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (pCR vs non-pCR)

Prognostic impact of (18)F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer.

Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, Espié M, Hindié E.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Mar;42(3):377-85.



Disease-specific survival for 85 patients with triple-negative breast cancer.
Comparison of three groups of patients:

◎ **Le bilan d'imagerie d'extension est recommandé (INCA 2012) :**

Pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+

(ou après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macro métastatique)

◎ **Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :**

- > Radiographie de thorax + échographie abdominale + scintigraphie osseuse (?)
- > TDM thoracoabdominale + scintigraphie osseuse
- > TEP-TDM au 18FDG

Source : <http://www.e-cancer.fr/>.

18FDG-PET/CT imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer.

Alberini JL, et al. Cancer. 2009; 115:5038-47.

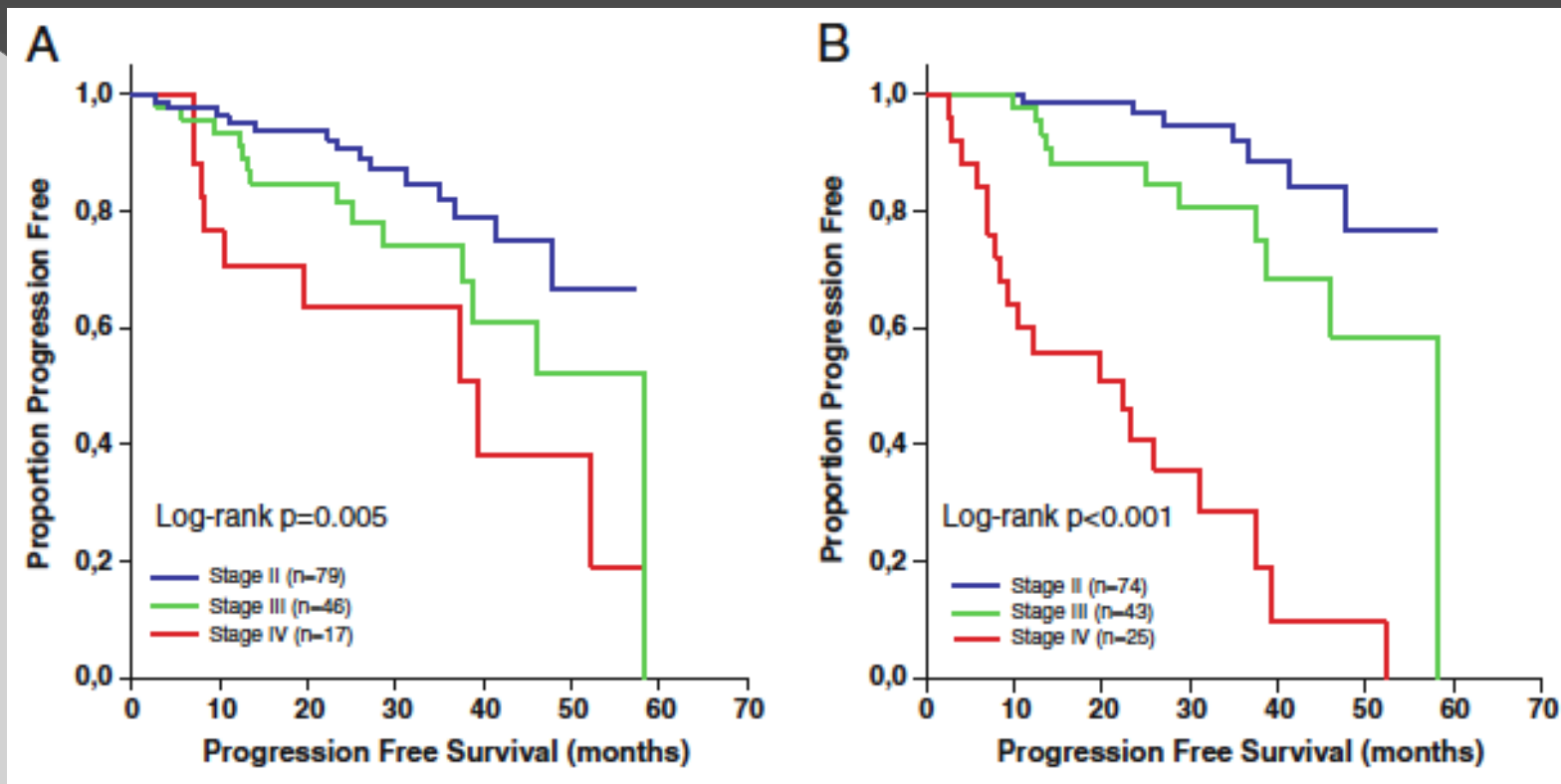
- 62 patients
- Métastases à distances détectées par la TEP chez 18 patientes (contre 6 en imagerie conventionnelle)

¹⁸F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations.

Cochet A, et al.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Mar;41(3):428-37.

- 142 patients avec tumeur du sein >2cm.
- Bilan conventionnel (scintigraphie osseuse, échographie abdominale ou TDM, radiographie de thorax ou TDM).
- Puis examen 18FDG-TEP/TDM
- 12 patients (8%) ont été classés en stade IV sur la base de la TEP.
- 4 patients ont été considérés M0 sur la base de la TEP.
- Le bilan conventionnel était associé à la PFS ($p = 0.01$), mais la TEP a offert une meilleure stadification ($p < 0.0001$).



A. Stage based on conventional imaging

B. Stage based on 18FDG-PET/CT

⇒ En analyse multivariée, seule la TEP/TDM est un facteur indépendant permettant de prédire la survie.

○ Facteurs limitant la sensibilité :

1- **Taille** : La visualisation de lésions <1 cm, est affectée par l'effet de « volume partiel », lié à la résolution de la caméra TEP.

et

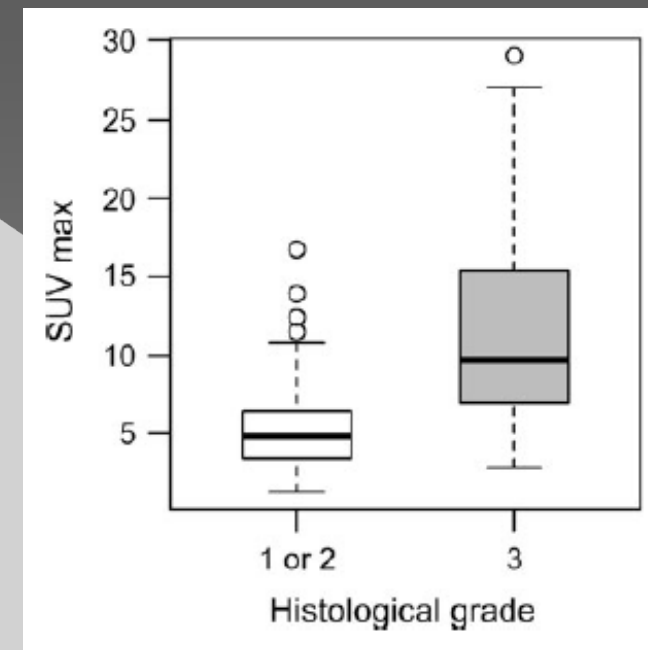
2- Caractéristiques **histologiques et biologiques** de la tumeur.

- > Grade SBR bas
- > Récepteurs œstrogène positif
- > Carcinome invasif de type lobulaire.

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;38:426-35.



- ⦿ Sources potentielles d'examens TEP faux-négatifs :
 - Carcinome invasif de type lobulaire.
 - Grade SBR-1 et récepteurs hormonaux positifs.
 - Petite taille de la lésion ($T < 10\text{mm}$) ++

- ⦿ Vigilance à la lecture de l'examen et prise en compte de la partie TDM de l'examen TEP-TDM.

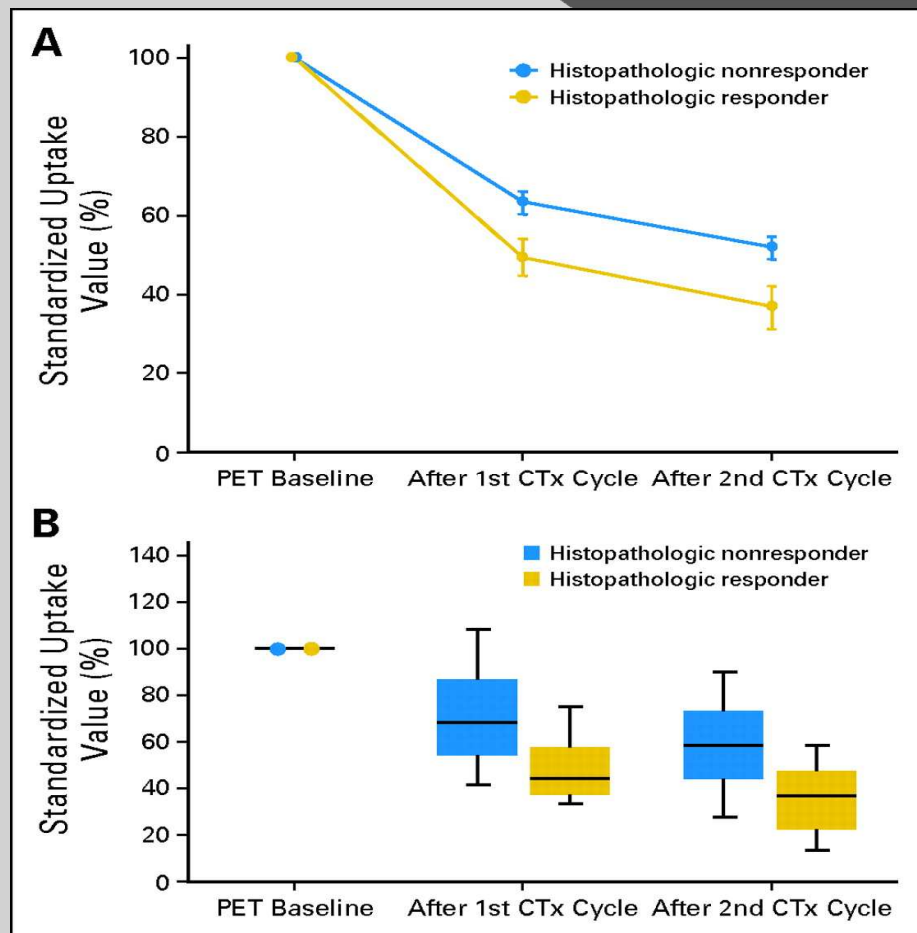
Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on **FDG** PET/CT: importance of histologic subtype.

Dashevsky BZ, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Oct;42(11):1666-73.

TEP-TDM au ^{18}F FDG dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement néoadjuvant

Monitoring Primary Systemic Therapy of Large and Locally Advanced Breast Cancer by Using Sequential Positron Emission Tomography Imaging With [^{18}F]Fluorodeoxyglucose

Jörg Schwarz-Dose, Michael Untch, Reinhold Tiling, Stefanie Sassen, Sven Mahner, Steffen Kahlert, Nadia Harbeck, Annette Lebeau, Winfried Brenner, Markus Schwaiger, Fritz Jaenicke, and Norbert Avril



104 patientes

Histopathologic responder : no residual tumor and few foci of microscopic residual tumor (<2mm)

Histopathologic non responder : macroscopic residual tumor

Les paramètres TEP et les critères de réponse à la CNA doivent tenir compte du phénotype tumoral

⊙ Tumeurs TN

- ⊙ La pCR, obtenue dans ≈35%, est associée à une meilleure survie.

⊙ Tumeurs HER2+

- ⊙ Taux de pCR en associant le trastuzumab ≈50% avec impact sur la survie.

⊙ Tumeurs RH+/HER2-

- ⊙ La pCR est rarement obtenue notamment pour les patientes lumineales A.

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

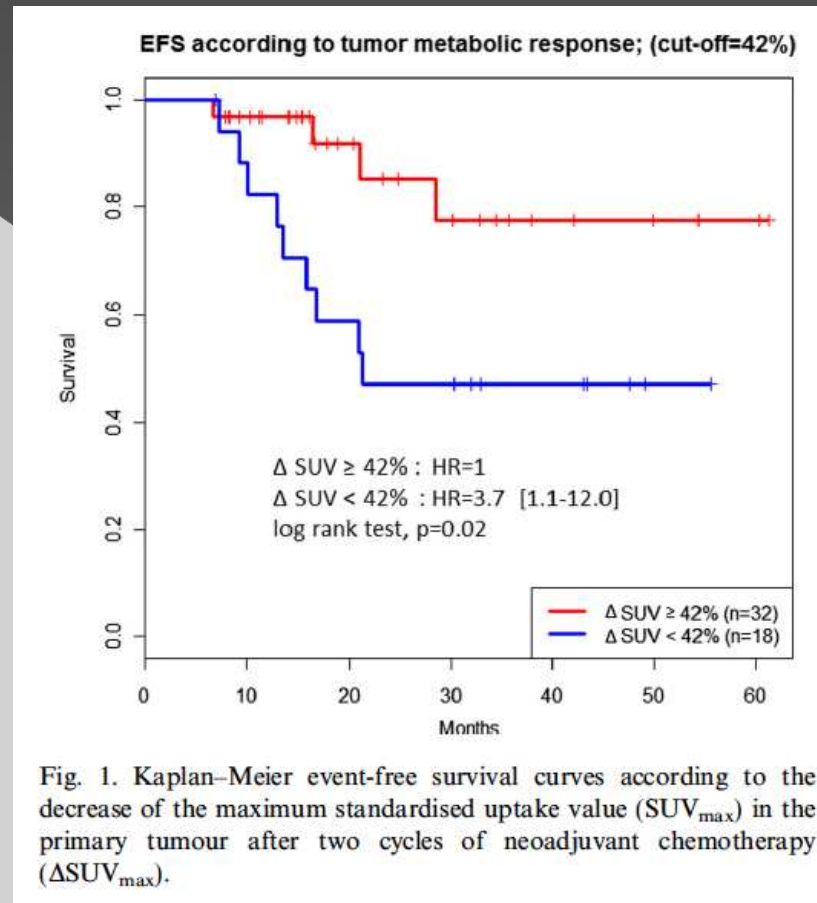
● Objectifs

- 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 : valeur pronostique du Δ SUV (baisse du SUV) mesurée après 2 cycles de chimiothérapie néoadjuvante sur la survie sans récurrence



Early assessment with 18F-FDG PET/CT can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer.

Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, Hamy AS, Berger F, Merlet P, de Roquancourt A, de Cremoux P, Marty M, Hatt M, Espié M.

Eur J Cancer. 2014 Jul;50(11):1864-71.

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;15:1493-502.

● Objectif

- 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.

	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.

Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, Marty M, Vercellino L, de Roquancourt A, Cuvier C, Coussy F, Espié M, Hindié E.
Br J Cancer. 2013 Sep 3;109(5):1157-64.

30 patientes avec tumeur HER2+, M0.

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

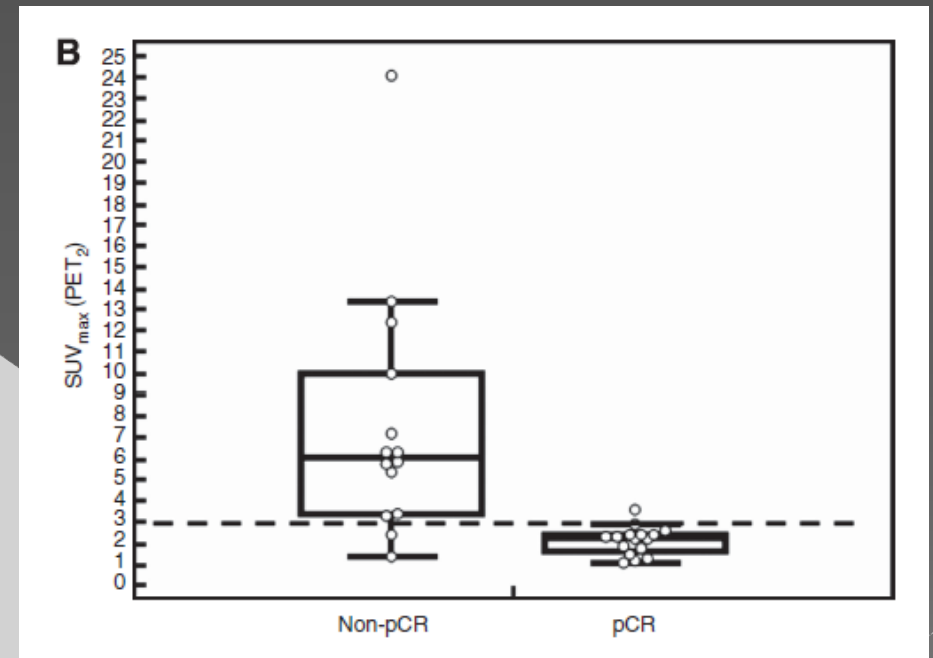
Après 2 cycles de chimiothérapie, Seuil $SUV_{max} \leq 3 \Rightarrow$ Exactitude dans la prédiction de pCR=90%

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

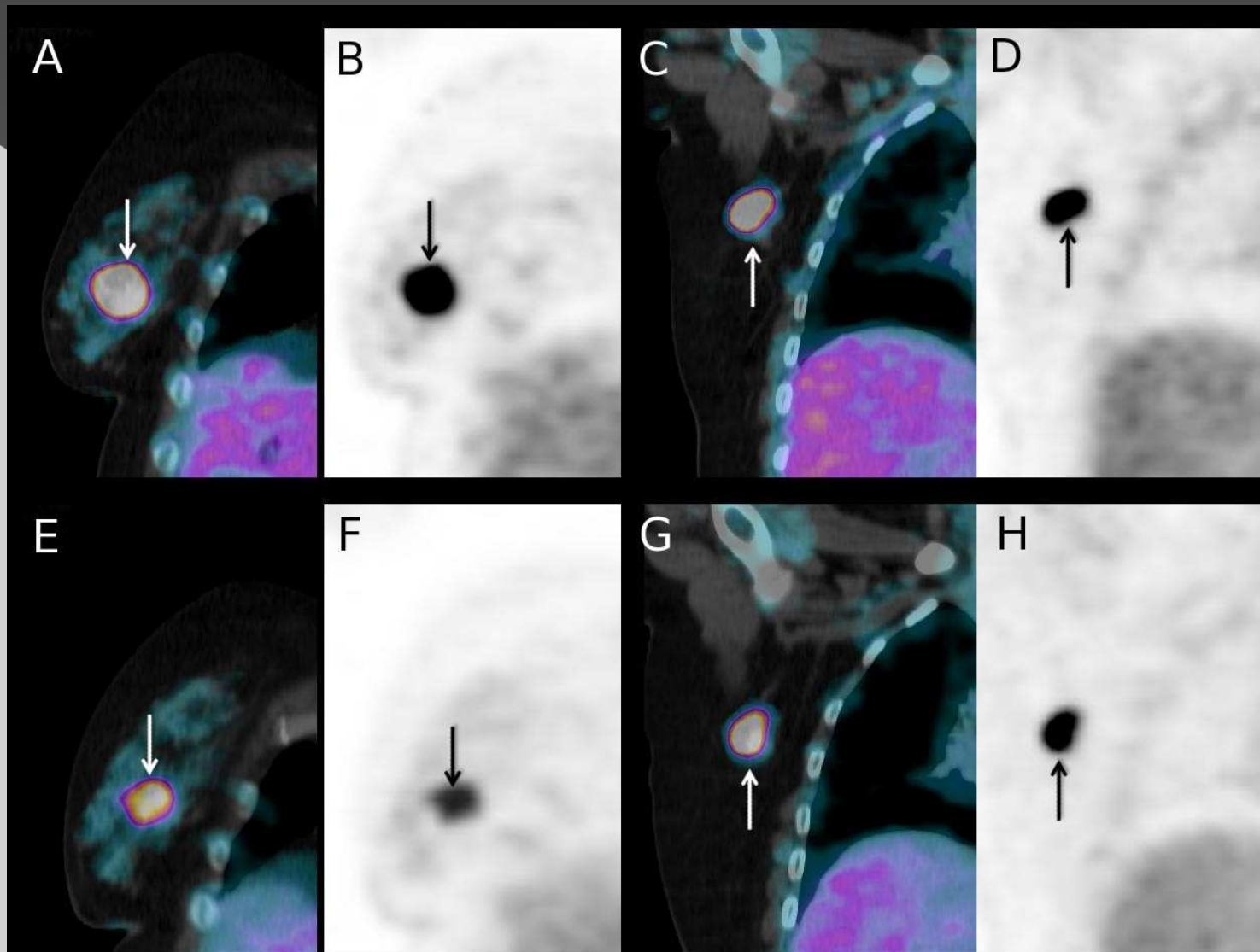
	Mean $\pm$ s.d. (median; min; max)			
PET parameter	All patients (n = 30)	Non-pCR (n = 16)	pCR (n = 14)	P-value ^a
Primary tumour				
SUV_{max} PET ₁	7.9 $\pm$ 4.5 (6.8; 2.4; 18.8)	10.5 $\pm$ 5.3 (10.6; 3.2; 18.8)	5.7 $\pm$ 2.0 (5.9; 2.4; 9.1)	0.006
SUV_{max} PET ₂	4.0 $\pm$ 3.3 (2.4; 1.1; 14.1)	6.2 $\pm$ 3.7 (5.9; 1.4; 14.1)	2.1 $\pm$ 0.6 (2.3; 1.1; 3.6)	0.0001
ΔSUV_{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
ΔSUV_{max}	- 51 $\pm$ 29 (- 60; - 95; + 24)	- 33 $\pm$ 30 (- 42; - 67; + 24)	- 66 $\pm$ 18 (- 71; - 95; - 34)	0.001

SUVmax at PET-2 offered best prediction of pathological Response

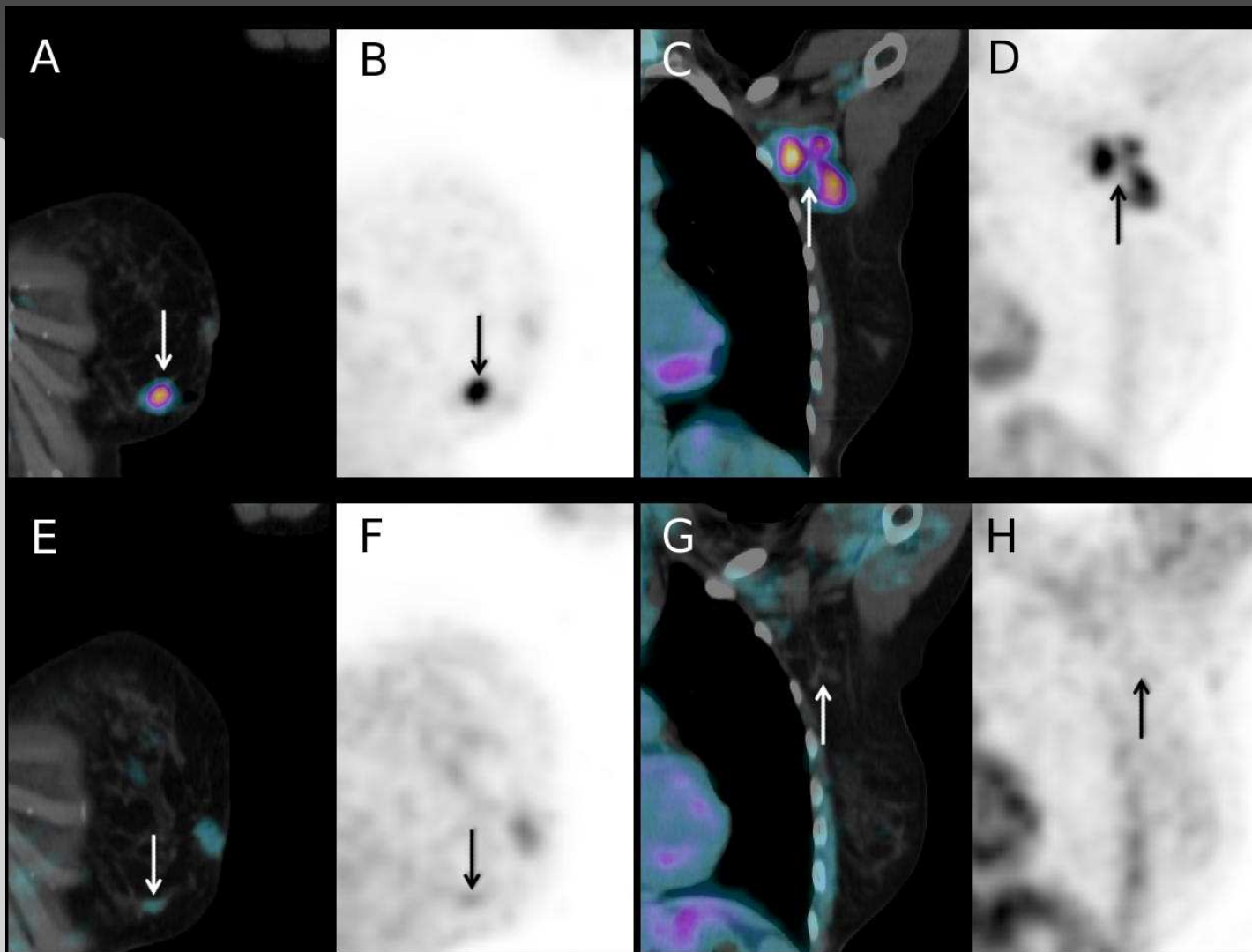
- Residual SUVmax = 7.7 in non-pCR vs 2.1 in pCR patients ($p=0.0001$)
- Best prediction was obtained with a cut-off $SUV_{max} = 3$
- The risk of non-pCR was 92.3% in patients with any residual uptake >3 on interim PET (no matter whether in breast or axilla) vs 11.8% in patients with uptake ≤ 3 ($p = 0.0001$)



Residual uptake at interim PET and pathological response



49-year-old woman with HER2+ tumor of right breast.
 At baseline SUVmax was 11 in breast tumor (A, B) and 16.2 in axillary lymph node (C, D).
 At PET2, SUVmax was 5.9 in breast tumor (E, F) and 13.4 in the lymph node (G, H).
 At completion of neoadjuvant treatment, surgery showed residual invasive tumor.



48-year-old woman with HER2+ tumor of left breast.

At baseline, SUVmax = 6.2 in breast tumor (A, B) and 6.7 in axillary lymph nodes (C, D).

At PET2, SUVmax = 1.3 in breast tumor (E, F) and 0.9 in the axilla (G, H)

At completion of neoadjuvant treatment surgery showed pathological complete response "pCR".

18F-FDG PET/CT to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis in Inflammatory Breast Cancer.

Champion L, Lerebours F, Alberini JL, Fourme E, Gontier E, Bertrand F, Wartski M.
J Nucl Med. 2015 Sep;56(9):1315-21.

- Twenty-three consecutive patients with newly diagnosed IBC, assessed by PET/CT at baseline, after the third course of NACT, and before surgery.
- Our results emphasize the good predictive value of change in SUVmax between baseline and before surgery to assess pathologic response and survival in IBC patients undergoing NACT

Evaluation de la réponse au traitement néo adjuvant

beaucoup de travail reste à faire

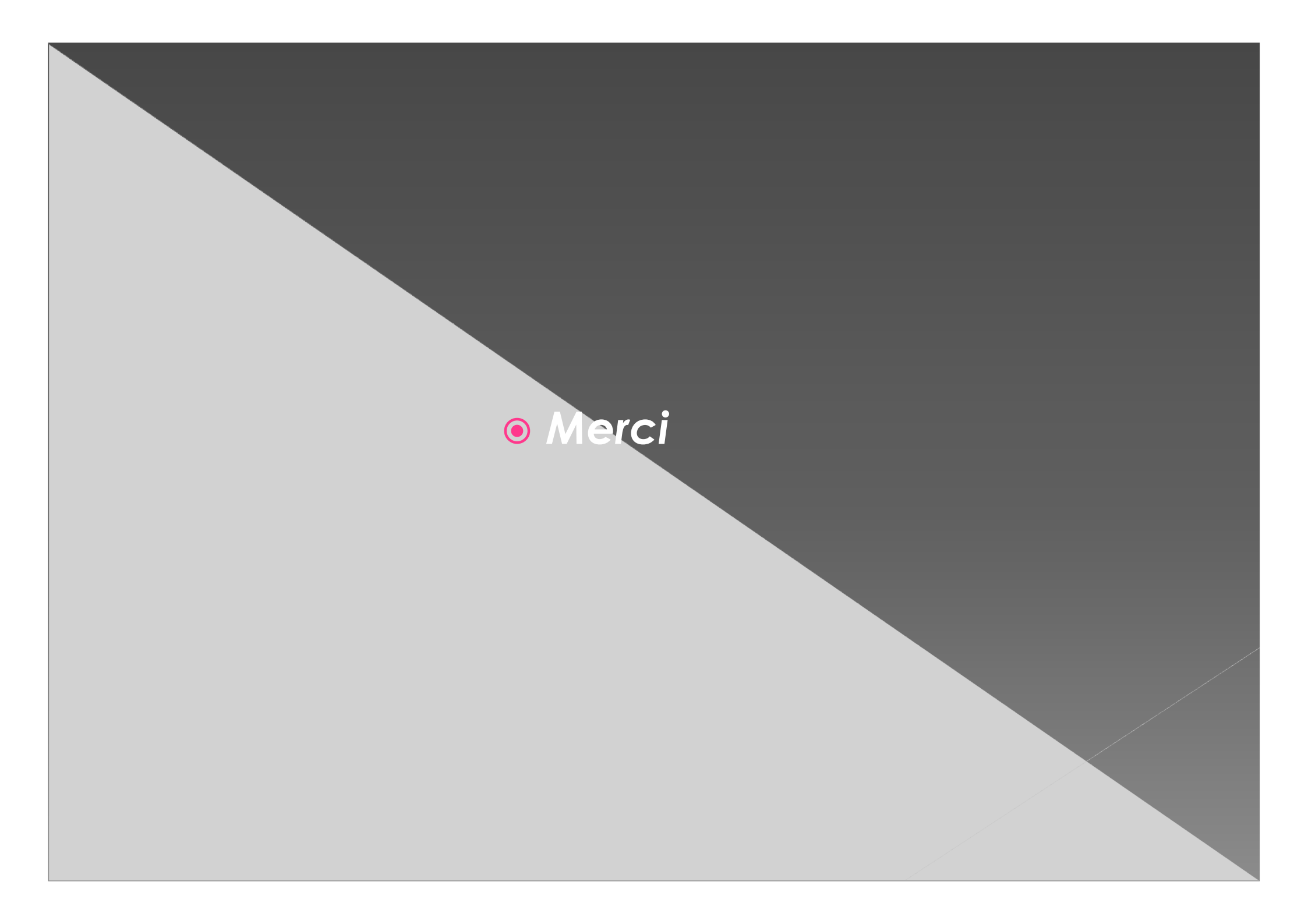
- ⦿ Quand évaluer la réponse ?
- ⦿ Peut-on standardiser les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante ?
- ⦿ Quel seuil choisir ?
- ⦿ Relation entre Δ SUV et bénéfice clinique ?

Conclusions : TEP est bilan initial

- ⊙ La TEP-TDM au ^{18}F FDG révèle des informations importantes dans un pourcentage élevé de patientes de stade clinique IIB (T2N1 / T3N0) ou III.
- ⊙ Les examens conventionnels (scintigraphie osseuse, écho hépatique, TDM thoraco-abdominale) sont peu utiles lorsqu'une TEP-TDM a été réalisée (*éviter les redondances d'examen*).
- ⇒ Il faudrait évaluer l'impact médico-économique du remplacement des examens conventionnels par la TEP-TDM au ^{18}F FDG.
- ⇒ Il reste à démontrer que l'information fournie par la TEP-TDM pourrait permettre de mieux traiter les patientes (?)

Conclusions : évaluation de la réponse en TEP

- L'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante par la TEP semble prédire la réponse histologique, notamment chez les patientes traitées pour un cancer triple négatif.
- Elle pourrait permettre, dans le cadre de protocoles de recherche clinique, des modifications du traitement chez les patientes présumées non-répondeuses
- Non utilisé en routine actuellement
- Besoins de standardiser les mesures et d'affiner les stratégies décisionnelles



© *Merci*