



Que reste-t-il du bilan d'extension systématique ? La TEP au fluorodésoxyglucose-(18F) pour la stadification initiale du cancer du sein

FDG-PET for the initial staging of breast cancer

Mots-clés : Cancer du sein - Stadification initiale - TEP - TEP/TDM - Fluorodésoxyglucose-(18F).

Keywords: Breast cancer - Initial staging - PET - PET/CT - Fludeoxyglucose-(18F).

J.-N. Talbot, D. Grahek, K. Kerrou, F. Gutman, F. Montravers*

La tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose-(18F) (FDG) est un examen d'imagerie de plus en plus utilisé en pathologie cancéreuse. Contrairement au cancer du poumon, au cancer colorectal ou au lymphome, où l'utilisation de la TEP-FDG est largement reconnue, les indications de cet examen ont été plus discutées dans le cancer du sein, comme en témoignent les Standards, Options et Recommandations françaises élaborés en 2002-2003 [1] et revus en 2005. Le bilan d'extension systématique par TEP au FDG y est considéré comme une option : "L'examen par TEP-FDG permet de faire le bilan de l'invasion locorégionale et métastatique des cancers invasifs lors du bilan initial d'un cancer du sein." De plus, le FDG a fait l'objet d'un texte européen commun d'autorisation de mise sur le marché (core SPC) en 2002 ; la stadification des cancers du sein localement avancés fait partie des indications explicites.

En France, le manque d'accessibilité à la TEP a longtemps été un frein à son utilisation en routine. Cette situation a largement changé puisque des machines TEP/TDM de dernière génération permettant la fusion des approches métaboliques (TEP) et anatomique (TDM) sont maintenant installées dans toutes les grandes villes de France. Nous

* Service de médecine nucléaire, hôpital Tenon, AP-HP et université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

essayerons par conséquent, au vu des dernières données de la littérature, de préciser l'utilité et les limites de la TEP au FDG en tant qu'élément clé du bilan d'extension systématique de stadification.

Champ exploré en TEP/TDM lors du bilan d'extension et foyers non spécifiques

L'un des avantages de la TEP/TDM au FDG, analogue radioactif du glucose, est la possibilité de réaliser le bilan d'extension du cancer sur l'ensemble du corps en un seul examen quels que soient l'organe ou le tissu atteints. Cependant, la détection des métastases cérébrales est difficile du fait d'une fixation physiologique intense du FDG par le cortex cérébral dont le glucose est la source d'énergie. L'examen est de ce fait moins sensible au niveau du cerveau que la TDM ou l'IRM. Comme pour les autres modalités d'imagerie non invasives in vivo, la maladie microscopique n'est pas détectable en TEP/TDM au FDG. Enfin, la possibilité de fixation du FDG par des structures normales (myocarde, reins, muscles ou graisse brune activés) ou des lésions bénignes (certaines tumeurs bénignes comme les polypes coliques mais surtout les foyers d'infection ou d'inflammation) nécessite une confrontation avec les autres modalités d'imagerie ou une preuve histologique si une modification de prise en charge est envisagée. La fusion des images TEP/TDM et l'interprétation en fonction des données cliniques et paracliniques permettent dans de nombreux cas de s'affranchir des erreurs d'interprétation induites par les fixations physiologiques ou de nature inflammatoire.

Recherche de l'invasion ganglionnaire

La détection des adénopathies métastatiques est clairement limitée par leur taille, ce qui explique, au moins en partie, la dispersion des valeurs de sensibilité de la TEP au FDG comprise selon les équipes entre 20 et 100 %. Est-il possible, si la TEP au FDG est négative, d'éviter un curage ganglionnaire chez les patientes cliniquement N0 ayant des tumeurs T1 de moins de 20 mm, pour lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire est faible (5 à 30 %) ? Certaines études préliminaires pouvaient le laisser penser : une dissection axillaire qui s'est avérée négative aurait ainsi pu être évitée chez 68 % des patientes d'Adler [2] et 90 % de celles de Bombardieri [3], et cela au prix de la suppression de curages nécessaires dans un cas seulement (5 %) pour Adler mais dans 5 cas (14 %) pour Bombardieri. Cependant, il est rapidement apparu que la valeur prédictive négative de la TEP au FDG est insuffisante pour éviter un curage ganglionnaire dans les tumeurs pT1 où il est fréquent qu'un seul ganglion soit envahi, de façon microscopique, donc indétectable par toute méthode actuelle d'imagerie in vivo [4]. Les techniques de repérage colorimétrique, et surtout isotopique, du ganglion sentinelle et son analyse histologique sont devenues la référence pour exclure une extension ganglionnaire axillaire chez ces patientes, avec un faible coût et une forte valeur prédictive négative [5-8].

En revanche, dans les tumeurs localement avancées, la détection du ganglion sentinelle n'est pas indiquée du fait de la fréquence de l'invasion ganglionnaire axillaire. La TEP au FDG permet de la déceler ou de la confirmer, mais peut aussi détecter les métastases ganglionnaires axillaires hautes, sus- et rétro-claviculaires et mammaires internes non accessibles au curage chirurgical [4, 9]. Wahl [10] a publié les résultats d'une importante étude prospective incluant 308 cas évaluable de cancer du sein invasif, lors de la stadification initiale. La taille moyenne des tumeurs primitives était de l'ordre de 15 mm ; 12 % des patientes avaient des adénopathies axillaires à l'examen clinique, 35 % avaient un examen positif à l'histologie, avec un apport non négligeable de la TEP au FDG, dont la sensibilité était de 61 % et la spécificité de 80 % pour leur identification préopératoire. L'auteur conclut à une faible sensibilité (peut-être due à la taille des tumeurs initiales) et ne recommande pas l'examen en routine. De plus, la TEP au FDG permet de déceler, chez 7 des 28 patientes avec cancer du sein localement avancé de l'étude de Bellon [11], une hyperfixation (macroscopique) de la chaîne mammaire interne qui n'était visible radiologiquement dans aucun cas. La TEP au FDG peut être indiquée lorsque la tumeur est localisée dans les quadrants internes. En effet, Tran [12] a constaté, en comparant 42 patientes avec une tumeur primitive d'un quadrant interne et 99 patientes avec une tumeur primitive d'un quadrant externe, la présence en TEP au FDG d'une métastase extra-axillaire dans 62 % des cas de tumeur d'un quadrant interne, contre 10 % pour les tumeurs des quadrants externes, la fréquence de progression de la maladie à 3 ans étant respectivement de 26 % et 13 %. Cette invasion s'associe à une fréquente dissémination pulmonaire et à un moins bon pronostic. Ces données renforcent l'intérêt de la TEP/TDM comme examen standard dans la stadification des cancers du sein localement avancés pour simplifier et raccourcir la liste des examens, les foyers inattendus devant être confirmés.

Recherche de métastases à distance

La TEP au FDG peut mettre en évidence des métastases à distance, parfois non suspectées avec les examens standard, dans un nombre non négligeable de cas : 12 sur 41 (29 %) [13], 19 sur 109 [14], 8 sur 34 [15], 6 sur 117 dans celle de Schirmeister [16] entraînant une augmentation du stade dans trois cas, 2 sur 17 entraînant une modification de prise en charge [17]. Dans l'étude de Dose incluant 26 patients lors de la stadification initiale, la sensibilité de la TEP était de 86 % contre 36 % pour l'imagerie conventionnelle, à spécificité comparable [18]. Dans l'étude prospective de van der Hoeven [19] comprenant 48 patientes, une chimiothérapie néo-adjuvante était décidée pour un cancer localement évolué sans métastases à distance détectées par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire, la scintigraphie du squelette et l'échographie ou la TDM abdominale. Des foyers d'hyperfixation du FDG suspects de correspondre à des

métastases à distance, ont été visualisés chez 10 patientes. La confirmation de maladie métastatique a pu être apportée pour 4 patientes et le traitement initialement prévu a été modifié. Dans un cas, la suspicion de métastases osseuses n'a pu être confortée par l'imagerie conventionnelle que onze mois après la TEP-FDG. Dans un autre cas, les foyers suspects correspondaient à une sarcoïdose. Dans les quatre derniers cas, les foyers anormaux n'ont pas pu être expliqués et le traitement prévu a été administré. La TEP-FDG a permis de modifier le traitement chez 8 % des patientes en visualisant des métastases à distance.

La recherche systématique des métastases osseuses par scintigraphie du squelette fait partie du bilan classique ; son intérêt doit être discuté dans la mesure où l'on dispose de la TEP/TDM au FDG. Alors que Moon [20] signale que les métastases osseuses sont plus souvent source de faux négatifs du FDG que les autres localisations secondaires, Cook [21] montre, chez 33 patientes où l'invasion osseuse était connue, que la TEP au FDG détecte bien plus de métastases osseuses que la scintigraphie conventionnelle aux bisphosphonates technétiés : 14,1 foyers contre 7,8 en moyenne. Il précise que la TEP au FDG met plus souvent en évidence les métastases ostéolytiques dont le pronostic est défavorable que les métastases ostéoblastiques. Kao [22] illustre la complémentarité des deux examens, même si le FDG est plus spécifique de malignité : sur 98 lésions, il relève 39 discordances dont 8 lésions ne fixant que le FDG et qui étaient toutes malignes, contre 31 lésions visibles uniquement en scintigraphie conventionnelle dont 10 seulement étaient malignes. Plusieurs équipes dont la nôtre [23] ont ensuite confirmé cette meilleure spécificité de la TEP au FDG par rapport à la scintigraphie du squelette.

La TEP/TDM peut apporter un argument décisif, en permettant la détection des métastases condensantes grâce à la TDM en fenêtre osseuse. Les 8 patientes sur 25 atteintes de ces métastases ont été diagnostiquées en TEP/TDM contre 89 % en TEP seule et 71 % en scintigraphie du squelette [24].

Données récentes : fusion TEP/TDM et approche médico-économique

La TEP/TDM est en effet devenue la technique de référence pour réaliser les examens au FDG. Une étude récente au niveau "région" (la tumeur elle-même, la paroi thoracique, les régions ganglionnaires, le poumon, le foie et le squelette) chez 75 patients a rapporté l'invasion de 95 régions en TEP/TDM : par rapport à la TDM, la TEP/TDM a amélioré la confiance dans la caractérisation des foyers, a réduit le nombre de foyers douteux de 30 à 5 et avait une meilleure exactitude [25].

Enfin, il a été montré par des auteurs canadiens que la stadification des cancers primaires à l'aide de la TEP au FDG était rentable, avec une économie attendue de 540 € environ par patiente [26].

Références bibliographiques

- [1] Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A et al. Utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. *Bull Cancer* 2003;90:S47-S55.
- [2] Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC et al. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997;203(2):323-7.
- [3] Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L et al. Nuclear medicine approaches for detection of axillary lymph node metastases. *Q J Nucl Med* 1998;42(1):54-65.
- [4] Avril N, Rose CA, Schelling M et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18:3495-502.
- [5] Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3(1):73-7.
- [6] Guller U, Nitzsche EU, Schirp U et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002;71:171-3.
- [7] Van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Comans EFI et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002;236(5):619-24.
- [8] Barranger E, Grahek D, Antoine M et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):622-7.
- [9] Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J et al. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:15-9.
- [10] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE et al. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group. *J Clin Oncol* 2004;22(2):277-85.
- [11] Bellon JR, Livingstone RB, Eubank WB et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol* 2004;27(4):407-10.
- [12] Tran A, Pio B, Khatibi B et al. 18F-FDG for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *J Nucl Med* 2005;46:1455-9.
- [13] Avril N, Dose J, Jänicke F et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1204-9.
- [14] Rostom AY, Powe J, Kandil A et al. Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopathological correlation of results. *Brit J Radiol* 1999;72:1064-8.
- [15] Hubner KF, Thie JA, Smith GT et al. Clinical utility of FDG-PET in detecting head and neck tumor: a comparison of diagnostic methods and modalities. *Clin Pos Imag* 2000;3(7):16.
- [16] Schirrmeyer H, Kühn T, Guhlmann A et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001;28:351-8.
- [17] Landheer M, Steffens M, Klinkenbijn J et al. Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in women with breast cancer. *British J Surgery* 2005;92:1363-7.
- [18] Dose J, Bleckmann C, Bachmann S et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and "conventional diagnostic procedures" for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2002;23:857-64.
- [19] Van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1253-9.
- [20] Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(3):431-5.

- [21] Cook GJ, Houston S, Rubens R et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-9.
- [22] Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC et al. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2189-92.
- [23] Raileanu I, Grahek D, Montravers F et al. Comparaison de la tomographie par émission de positons au [18F]-fluorodésoxyglucose et de la scintigraphie du squelette aux bisphosphonates technétiés pour la détection des métastases osseuses dans le cancer du sein. *Méd Nucl* 2004;28(7):297-303.
- [24] Edmunds JS, Turba UC, Rehm PK. Detection of breast cancer bone metastases: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose - positron emission tomography - computer tomography (FDG PET-CT), FDG PET, and Tc-99m MDP bone scan. *Eur J Nucl Med* 2005;32(S1):S71, abstr. 240.
- [25] Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA et al. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:254-62.
- [26] Sloka JS, Hollet PD, Mathews M. Cost-effectiveness of positron emission tomography in breast cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7(5):351-60.