

## Le bilan préopératoire: du nouveau ?

# Place de la tomographie d'émission de positons (TEP) dans la prise en charge du cancer du sein

### *The role of PET in the management of breast carcinoma*

**Mots-clés :** Cancer du sein – 18-F-Fluorodéoxyglucose (18F-FDG) – Tomographie d'émission de positons (TEP/TDM).

**Keywords:** Breast cancer – 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) – Positron emission tomography (PET/CT).

C. Rousseau\*, \*\*, A. Pallardy\*, A. Testard\*, A. Oudoux\*\*\*, C. Bodet-Milin\*\*\*, F. Kraeber-Bodéré\*, \*\*, \*\*\*

La TEP au FDG est devenue un examen indispensable dans la prise en charge des hémopathies et de nombreuses tumeurs solides. Dans le cancer du sein, une revue récente (1) conclut que la TEP-FDG n'a pas d'indication, ni dans le diagnostic et le dépistage du cancer du sein, ni dans la stadification tumorale, ganglionnaire et métastatique chez des patientes présentant une maladie limitée, ainsi que pour leur suivi postthérapeutique.

Notre objectif sera donc d'exposer l'intérêt de la TEP-FDG dans le cancer du sein pour le bilan de l'atteinte axillaire, l'identification des récidives locales et à distance, ainsi que sa place dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et les développements futurs que l'on peut envisager pour cette technique d'imagerie.

### Bilan de l'atteinte axillaire dans le cancer du sein

Le statut des adénopathies axillaires est très important pour le pronostic de la maladie et détermine la thérapie adjuvante proposée aux patientes. La technique du ganglion sentinelle axillaire (GAS) a permis ces dernières années une prise en charge optimisée de la stadification ganglionnaire des patientes présentant un cancer du sein de petite taille. Néanmoins, pour un certain nombre d'entre elles, un curage ganglionnaire s'avère nécessaire dans un second temps. Une revue de la littérature (2) a montré, dans des séries comportant une large proportion de lésions mammaires T1, une sensibilité de détection des métastases axillaires de l'ordre de 20 %, avec une spécificité de 85 à 100 %. Une étude récente (3) a confronté les résultats de la TEP-FDG à ceux du GAS pour les lésions T1-T2. Les auteurs décrivent une faible sensibilité à 37 %, mais une spécificité et une valeur prédictive positive (VPP) de 96 % et 88 % respectivement. Le taux de faux négatifs de la TEP est de 35 %, mais la TEP-FDG montre une amélioration de son exactitude

chez la femme âgée ou en postménopause. Bien évidemment, la TEP ne peut rivaliser avec l'immunohistochimie, qui détecte les micrométastases axillaires. L'ensemble de ces études indique que la TEP ne peut pas remplacer le bilan chirurgical du creux axillaire des patientes atteintes de cancer du sein.

### TEP-FDG et métastases du cancer du sein

#### *Au bilan initial*

Pour les stades I et II de la maladie, il est recommandé de ne pas multiplier les imageries pour le bilan d'extension. Dans la maladie localement avancée, au diagnostic, le taux de détection des métastases non vues en imagerie conventionnelle oscille entre 8 % et 14 %, et le taux de faux positifs de 0 % à 21 % selon les études (4).

La TEP-FDG est supérieure au scanner pour la détection des métastases de la chaîne mammaire interne et du médiastin. En effet, la sensibilité, la spécificité et l'exactitude sont respectivement de 88 %, 90 % et 88 % pour la TEP et de 54 %, 85 % et 73 % pour le scanner (5).

#### *Récidive du cancer du sein*

Malgré des progrès en thérapie, 20 à 40 % des patientes présentent une récidive de leur pathologie mammaire. Actuellement, la détection précoce des métastases par imagerie conventionnelle répétée n'a pas montré d'impact sur la survie des patientes. Néanmoins, la détection précoce permet une prise en charge thérapeutique alors que le volume tumoral est encore faible. Avec le FDG, dans une population à haut risque de récidive, les études rapportent une détection des métastases ganglionnaires ou à distance avec une sensibilité de 78 à 100 %, une spécificité de 20-100 %, une ventilation à pression positive (VPP) et une ventilation à pression négative (VPN) de 50-96 %, et une exactitude de 80-99 % (6). D'autres études ont abordé ces mêmes paramètres chez des patientes asymptomatiques avec élévation du Ca15-3 ou de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). La sensibilité et la VPP de la TEP restent alors très élevées, de 90-96 % et 84-93 % respectivement.

\* Service de médecine nucléaire, CLCC Nantes-Atlantique, Saint-Herblain.

\*\* CRCNA U892, Nantes.

\*\*\* Service de médecine nucléaire, CHU Hôtel-Dieu, Nantes.

Lors des confrontations de la TEP-FDG à l'imagerie conventionnelle pour évaluer les performances de chaque imagerie par site pathologique, la TEP met en évidence une sensibilité, une spécificité et une exactitude nettement supérieures à celles du scanner (7).

Concernant les métastases osseuses, les résultats du FDG sont discordants si on les compare à la scintigraphie osseuse. Ces données contradictoires s'expliquent par le caractère ostéolytique ou ostéoblastique des métastases du cancer du sein (8). La scintigraphie osseuse est plus performante pour la détection des lésions ostéoblastiques, et le FDG pour les lésions ostéolytiques, pour lesquelles la scintigraphie osseuse est souvent mise en défaut.

Enfin, la littérature fournit des données sur l'évaluation de l'impact du FDG sur le choix thérapeutique (7); un changement de traitement préconisé avant la TEP est ainsi rapporté dans 32 à 51 % des cas.

## Évaluation de la réponse à la thérapie

L'un des intérêts majeurs de la TEP est sa capacité à évaluer la réponse au traitement, d'une part chez les patientes présentant un cancer du sein localement avancé bénéficiant d'une chimiothérapie néo-adjuvante, et d'autre part chez les patientes en traitement pour évolution métastatique de leur maladie.

### Dans le cancer du sein localement évolué

La chimiothérapie néoadjuvante est devenue un standard pour le traitement des patientes porteuses d'un cancer du sein localement avancé (stades II et III). Les patientes avec réponse complète histologique tumorale ont une survie globale augmentée par rapport à celles sans réponse complète (9). Plusieurs travaux (**tableau**) ont

été étudiés par des TEP successives l'intérêt de cet examen dans cette indication. Ils ont démontré que :

- la diminution successive du métabolisme tumoral au cours de la chimiothérapie, mesuré par SUV (*Standard Uptake Value*), est un indicateur de la réponse thérapeutique;
- la TEP réalisée précocement ou à mi-traitement est prédictive de la réponse microscopique complète et peut être retenue comme marqueur de la réponse thérapeutique;
- les modifications métaboliques au FDG précédant les modifications tumorales anatomiques, la TEP peut donc démontrer la réponse plus précocement que l'imagerie conventionnelle;
- la TEP au FDG est un indicateur précoce de la résistance au traitement.

Si cet examen est réalisé en fin de traitement, cela permet de confirmer une éventuelle maladie tumorale résiduelle mais ne permet pas d'exclure un résidu tumoral microscopique. La TEP pourrait être utilisée pour déterminer la date de la chirurgie pour les patientes chimiorésistantes. Dans l'avenir, la TEP pourrait être une application clinique de test *in vivo* pour la chimiosensibilité des patientes.

### Dans le cancer du sein métastatique

Même si les guérisons sont rares, les patientes métastatiques répondent souvent au traitement systémique. Avec un traitement approprié, leur survie est prolongée. Le FDG peut être particulièrement utile pour évaluer la réponse thérapeutique du cancer du sein métastatique alors que l'imagerie conventionnelle est souvent mise en défaut. Les études montrent qu'une diminution de 50 % et plus de la SUV est un bon indicateur de la réponse au traitement. La réponse peut être visualisée dès le premier cycle de chimiothérapie, et les modifications de fixation du FDG sont pronostiques

**Tableau.** Études d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante avec la TEP-FDG.

Références	Nombre de patients	Nombre de TEP	Gold-standard
Wahl et al. (JCO, 1993)	11	5 (initial, 8 jours, 1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> cycles)	Histologie
Bruce et al. (EJSO, 1995)	15	2 (initial, 2 <sup>e</sup> cycle)	Histologie
Jansson et al. (JCO, 1995)	16	3 (initial, 1 <sup>er</sup> et 3 <sup>e</sup> cycles)	Clinique
Bassa et al. (JNM, 1996)	16	3 (initial, mi-traitement, fin de traitement)	Histologie
Smith et al. (JCO, 2000)	30	4 (initial, 1 <sup>er</sup> et 4 <sup>e</sup> cycles, fin de traitement)	Histologie
Schelling et al. (JCO, 2000)	22	3 (initial, 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> cycles)	Clinique
Tiling et al. (EJNM, 2001)	7	4 (initial, 8 jours, 2 <sup>e</sup> cycle, fin de traitement)	Clinique
Mankoff et al. (JNM, 2003)	35	2 (initial, mi-traitement)	Clinique
Kim et al. (Ann Oncol, 2004)	50	2 (initial, fin de traitement)	Histologie
Rousseau et al. (JCO, 2006)	64	5 (initial, 1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> cycles, fin de traitement)	Histologie
Berriolo et al. (EJNM, 2007)	47	2 (initial, 1 <sup>er</sup> cycle)	Histologie
Mc Dermott et al. (Breast Cancer Res Treat, 2007)	96	4 (initial, 1 <sup>er</sup> et 3 <sup>e</sup> cycles, fin de traitement)	Histologie
Kumar et al. (Eur Radiol, 2009)	23	2 (initial, 2 <sup>e</sup> cycle)	Histologie
Duch et al. (EJNM, 2009)	50	2 (initial, 2 <sup>e</sup> cycle)	Histologie

(meilleure survie si absence de fixation du FDG en fin de traitement) [10-12]. Des données contradictoires ont cependant été rapportées (13), selon lesquelles seule la SUV après trois cures était prédictive d'une réponse au traitement et augmentait significativement la survie globale. Plus particulièrement, les métastases osseuses posent des difficultés d'évaluation thérapeutique. Si la scintigraphie osseuse, l'IRM et le scanner sont performants pour la détection des sites métastatiques, ces modalités évaluent moins bien la réponse au traitement. Des études récentes ont montré que le FDG pouvait être utile pour mesurer la réponse des métastases osseuses et que les modifications de fixation étaient corrélées à la réponse clinique et au taux de Ca15-3 (14). Enfin, des données récentes montrent que ces changements sont prédictifs de l'intervalle de temps sans progression de la maladie (15).

Les petits effectifs des études et les résultats parfois discordants ne permettent pas encore de recommander la TEP dans l'évaluation

de la réponse au traitement dans le cancer du sein métastatique. En revanche, les données dans le cancer du sein avancé semblent plus robustes, avec un nombre étoffé d'études et des cohortes conséquentes de patientes.

## L'avenir en TEP dans le cancer du sein

Actuellement en France, le FDG est le seul traceur dans le cancer du sein avec AMM utilisable en routine clinique. Avec l'avènement d'autres traceurs TEP (fluorothymidine, fluoro-estradiol, anticorps radiomarqués), on espère progresser dans la compréhension de la biologie tumorale afin de proposer des thérapies personnalisées, en augmentant notre faculté à mieux quantifier la cible tumorale, identifier les facteurs de résistance aux thérapeutiques, mesurer et prédire précocement la réponse aux traitements. ■

## Références bibliographiques

- [1] Podoloff DA, Advani RH, Alfred C et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(Suppl. 1):S1-S22.
- [2] Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J Clin Oncol* 2008;26:712-20.
- [3] Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node. *Ann Oncol* 2007;18:473-8.
- [4] Weir L, Worsley D, Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J* 2005;11:204-9.
- [5] Bellon JR, Livingston 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;27:407-10.
- [6] Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:105-12.
- [7] Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R et al. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer* 2006;107:2545-51.
- [8] Cook G, 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.
- [9] Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: 9-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
- [10] Gennari A, Donati S, Salvadori B et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast cancer* 2000;1:156-63.
- [11] Dose Schwartz J, Bader M, Jenicke L et al. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG-PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144-50.
- [12] Cachin F, Prince HM, Hogg A et al. Powerful prognostic stratification by fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3026-31.
- [13] Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM et al. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6437-43.
- [14] Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK et al. Use of serial FDG-PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol* 2002;9:913-21.
- [15] Specht JM, Tam SL, Kurland BF et al. Serial 2-[18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:87-94.