

TEP-TDM au ¹⁸FDG dans le bilan initial et l'évaluation précoce de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein

David Groheux, MD, PhD. Hôpital Saint-Louis – APHP CIRI – La Rochelle

Cancer(s) du sein: Classification moléculaire

- Les progrès effectués en biologie moléculaire permettent de classer le cancer du sein en 5 grandes entités qui ont chacune des altérations génomiques spécifiques¹.
- En pratique, l'IHC permet de définir 3 phénotypes particuliers, associés à des armes thérapeutiques spécifiques et un pronostic propre²:
- Tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux et sans surexpression de c-erbB-2 (RH+/HER2-).
- Tumeurs qui surexpriment c-erbB-2 (HER2+).
- Tumeurs triples négatives (RO-, RP-, HER2-).

- 1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.
- 2. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The Relevance of Breast Cancer Subtypes in the Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2010;17:2411-8.

Gopie Interdite

CANCER DU SEIN ET TEP-TDM AU 18FDG

Facteurs influençant la valeur du SUV de la tumeur mammaire primitive

Copie Interdite

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

David Groheux · Sylvie Giacchetti · Jean-Luc Moretti · Raphael Porcher ·

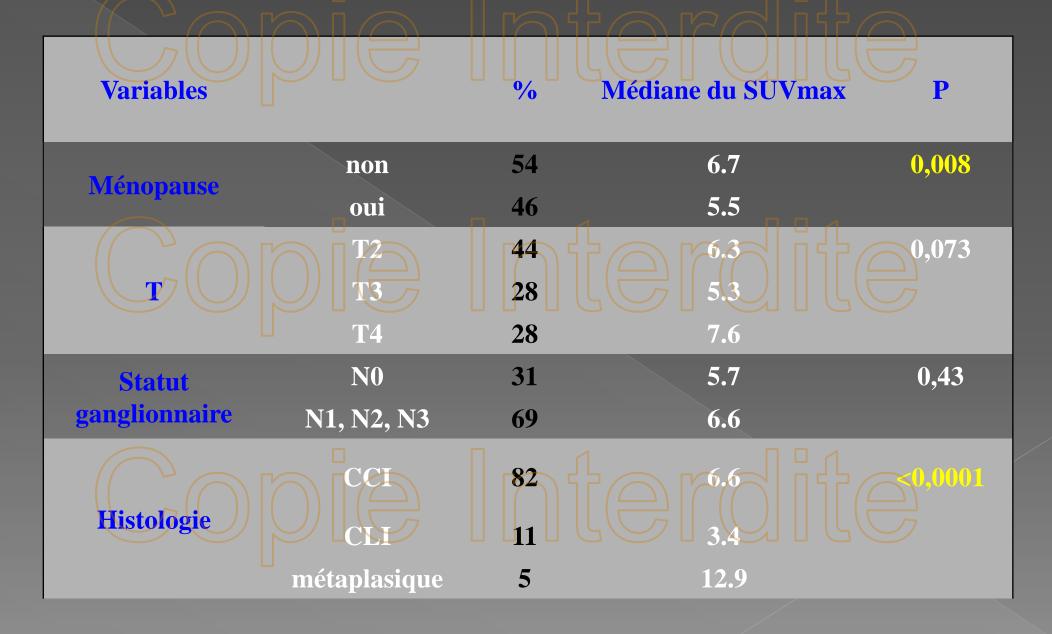
Marc Espié · Jacqueline Lehmann-Che · Anne de Roquancourt · Anne-Sophie Hamy ·

Caroline Cuvier • Laetitia Vercellino • Elif Hindié

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

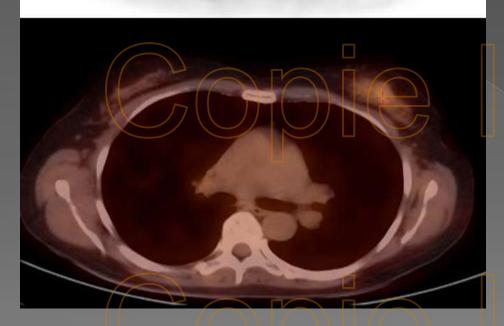
- Objectif : déterminer l'interaction entre SUV tumoral et différents facteurs caractérisant la tumeur.
- Étude prospective.
- 132 patientes avec cancer du sein >2cm et/ou localement avancé.
- Le type histologique, le grade et les paramètres biologiques ont été évalués à partir de la biopsie.

Résultats



Résultats (suite)

Variables		%	Médian du SUVmax	P
Grade histologique	1-2	LI 59 LI	4,8	<0,0001
	3	41	9,7	
RO		38	7,6	0,003
		62	5,5	
		64	7,0	0,003
	+	36	5,2	
c-erbB2		82	6,2	0,76
	+	18	6,7	
Triple negativité	TN	27	9,2	0,0005
	non-TN	73	5,8	
p53	fonctionnel	<u> 54 </u>	15,0 LI L	40,0001
	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 \pm 2.
 - Récepteurs hormonaux positifs.
 - Petite taille de la lésion (T < 10-15mm) ++

Copie Interdite

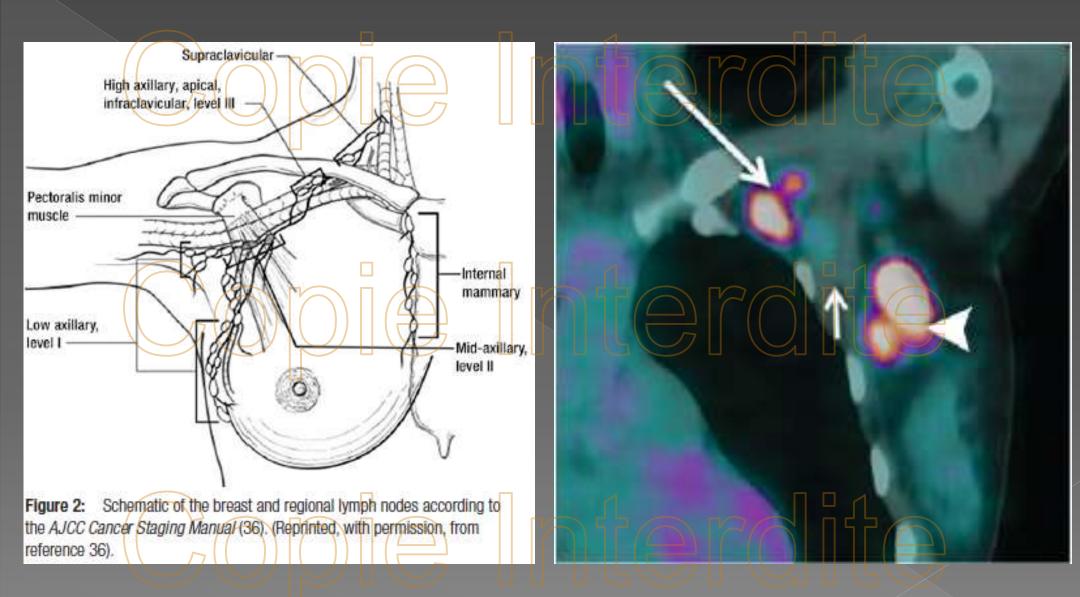
CANCER DU SEIN ET TEP-TDM AU 18FDG

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

Copie Interdite

Que peut-on attendre de la TEP-TDM?

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



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

Bilan initial: Cancer du sein de Sade I

- La TEP/TDM au ¹⁸FDG n'a pas d'indications:
- → Performances de la TEP/TDM << GGS,</p>
- → Groupe de patientes à faible prévalence de métastases à distance et risque d'examens TEP faussement positifs.

Gopie Interdite

Bilan d'extension initial Cas du cancer inflammatoire

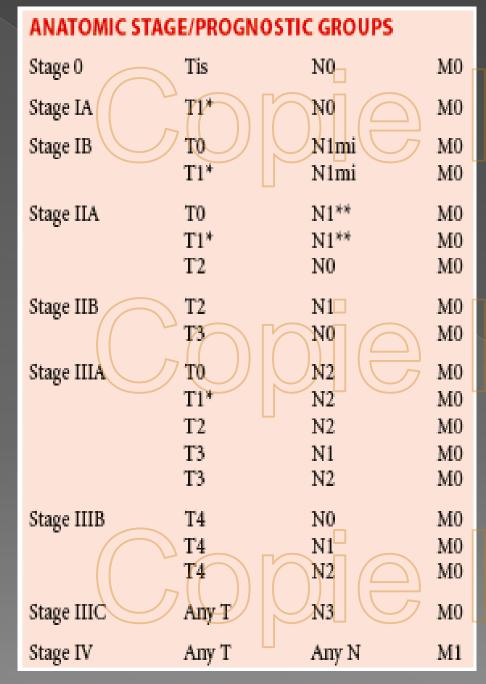
Copie Interdite

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)



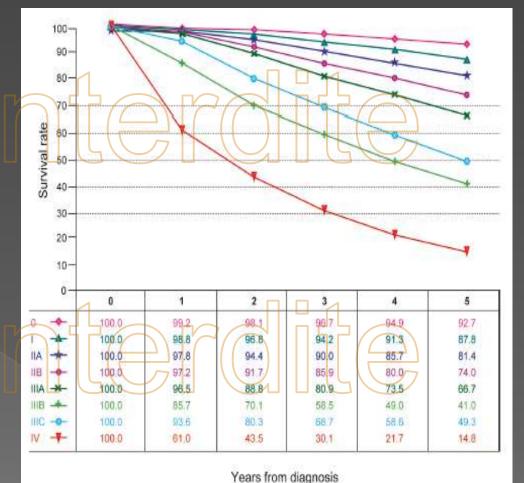


FIGURE 32.3. Observed survival rates for 211,645 cases with carcinoma of the breast. Data from the National Cancer Data Base (Commission on Cancer of the American College of Surgeons and the American Cancer Society) diagnosed in years 2001-2002. Stage 0 includes 30,263; Stage I, 85,278; Stage IIA, 43,047; Stage IIB, 17,665; Stage IIIA, 13,983; Stage IIIB, 4,533; Stage IIIC, 6,741; and Stage IV, 10,135.

Quelle place pour la TEP entre le cancer de stade I et le cancer inflammatoire?

SOR (veille 2006): En option avec un niveau de preuve B2. (actuellement en cours de mise à jour)

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 ¹⁸FDG ou par l'imagerie conventionnel.

NCCN (dernière MAJ 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.»

Prognostic Impact of ¹⁸FDG-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 ¹⁸FDG

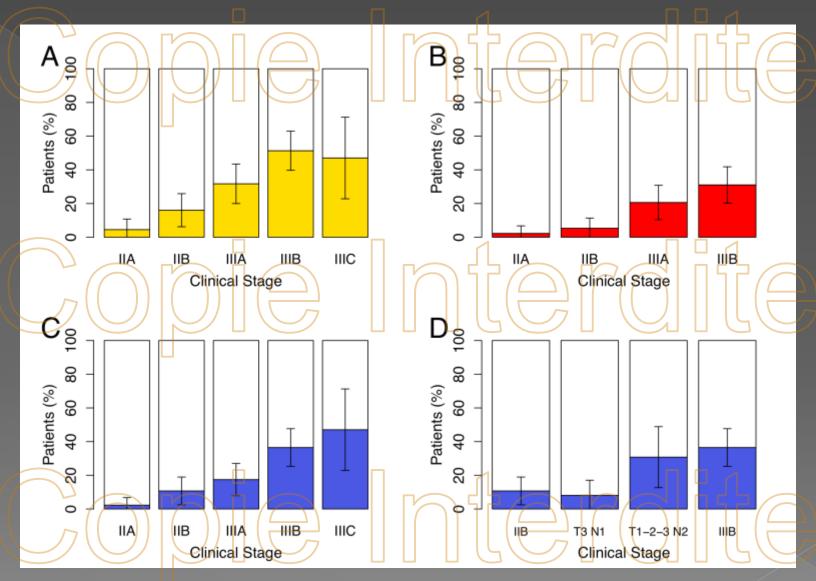
Traitement : chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie, radiothérapie, ± chimiothérapie adjuvante ± trastuzumab ± hormonothérapie

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



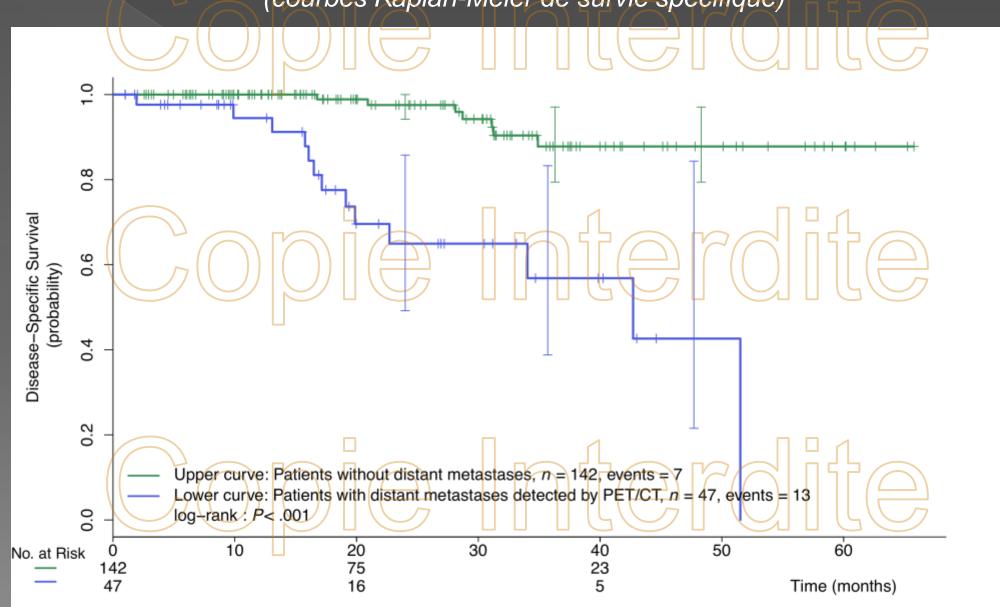
A = Pourcentage de modification de stade.

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

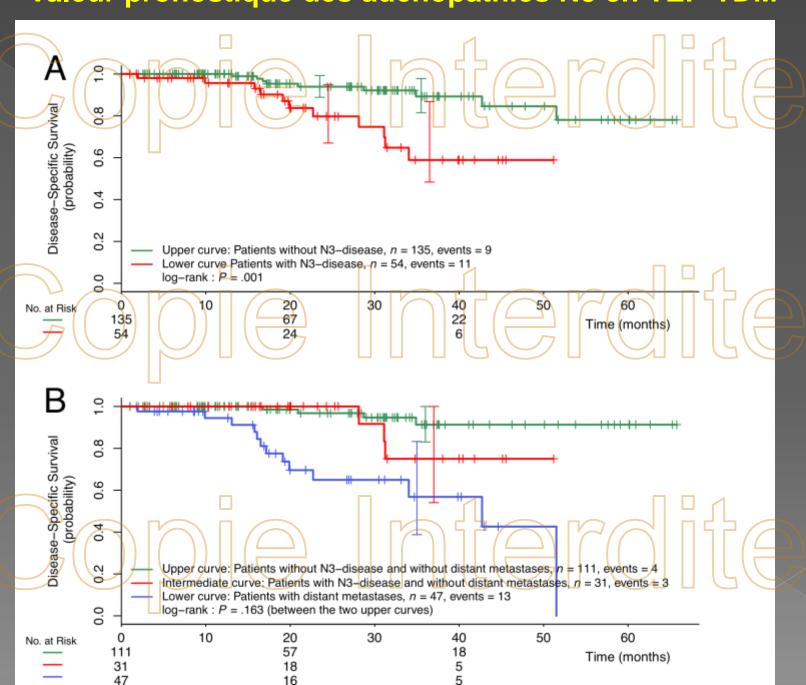
C et D = Pourcentage de patientes avec métastases à distance découvertes par la TEP-TDM.

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	nfa:		30
Métastases pulmonaires					7
Métastases pleurales	2		1		2
Métastases ganglionnaires à distance	19				19
Métastases hépatiques	10			9	10

Conclusions

- Conclusion-1: La TEP-TDM au ¹⁸FDG 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 thoracoabdominale) 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 ¹⁸FDG.

Copie Interdite

Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Copie Interdite

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.

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

Tumeurs RH+/HER2-

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

Tumeurs TN

- O Captent fortement le ¹⁸FDG.
- O Un SUV initial élevé est associé à un taux de pCR plus important.
- O La pCR, obtenue dans ≈35%, est associée à une meilleure survie.

Tumeurs HER2+

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

Gopie Interdite

TEP/TDM et évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante

Patientes avec un cancer du sein de phénotype triple négatif

Copie Interdite

Early assessment with ¹⁸F-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 Hatt ⁱ, Marc Espié ^d

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

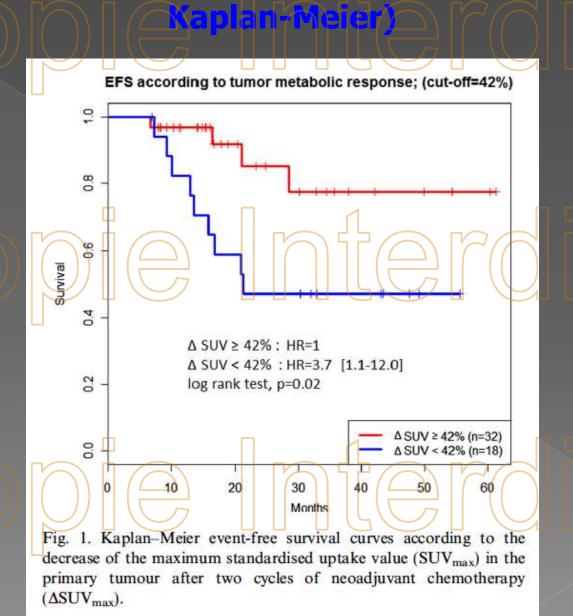
Objectifs

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

Patientes et Méthodes

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

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



Copie Interdite

TEP/TDM et évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante

Patientes avec un cancer du sein HER2

Copie Interdite

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

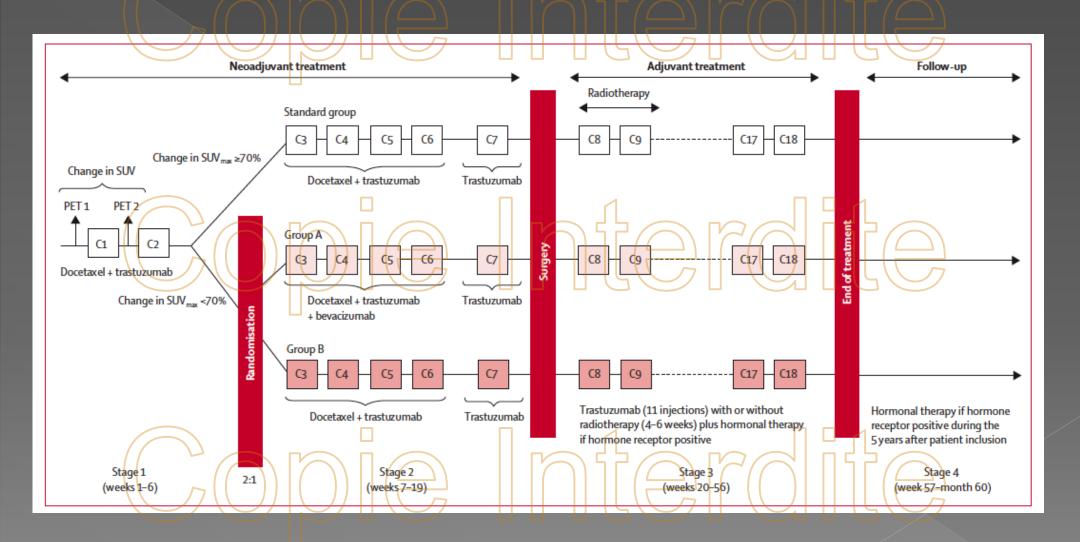
Bruno Coudert, Jean-Yves Pierga, Marie-Ange Mouret-Reynier, Kaldoun Kerrou, Jean-Marc Ferrero, Thierry Petit, Pierre Kerbrat,
Pierre-François Dupré, Thomas Bachelot, Philippe Gabelle, Sylvia Giard, David Coeffic, Philippe Bougnoux, Jean-Briac Prevost, Gilles Paintaud,
Gilles Thibault, Juana Hernandez,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

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

Objectif

- 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])	(40·0% [12·2-73/8])
Patients with oestrogen receptor- positive and/or progesterone receptor- positive status (n)	40	29	15
Pathological complete response,	17	10	2
n (% [95% CI])*†	(42.5% [27.0-59.1])	(34.5% [17.9-54.3])	(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

o 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 négadjuvante

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

Mean ± 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 ± 4.5 (6.8; 2.4; 18.8)	10.5 ±5.3 (10.6; 3.2; 18.8)	5.7 ± 2.0 (5.9; 2.4; 9.1)	0.006
SUV _{max} PET ₂	4.0 ± 3.3 (2.4, 1.1; 14.1)	6.2 ± 3.7 (5.9; 1.4; 14.1)	2.1 ± 0.6 (2.3; 1.1; 3.6)	0.0001
ΔSUV_{max}	-50 ± 24 (-57; -79; +2)	$-39 \pm 24 (-49; -67; +2)$	-59 ± 20 (-65; -79; -8)	0.01
Target				
SUV _{max} PET ₁	9.4 ±5.3 (7.1; 2.4; 23.9)	11.2 ±5.4 (10.8; 3.2; 19.5)	7.9 ± 4.8 (7.1; 2.4; 23.9)	0.08
SUV _{max} PET ₂	4.7 ±4.9 (2.5; 1.1; 24.1)	7.7 ±5.6 (6.1; 1.4; 24.1)	2.1 ± 0.7 (2.3; 1.1; 3.6)	0.0001
ΔSUV _{max}	-51 ± 29 (-60; - 95; +24)	-33±30 (-42; -67; +24)	-66±18 (-71; -95; -34)	0.001
	O -O - O			

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%

Copie Interdite

TEP/TDM et évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante

Patientes avec un cancer du sein ER+/HER2-

Copie Interdite

Original Article

Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor

Receptor 2-Negative Breast Tumors

Early Prediction of Chemosensitivity With ¹⁸F-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

Méthodes

Cancer © 2013 American Cancer Society.

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

Résultats histologiques

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

Valeur prédictive des paramètres TEP

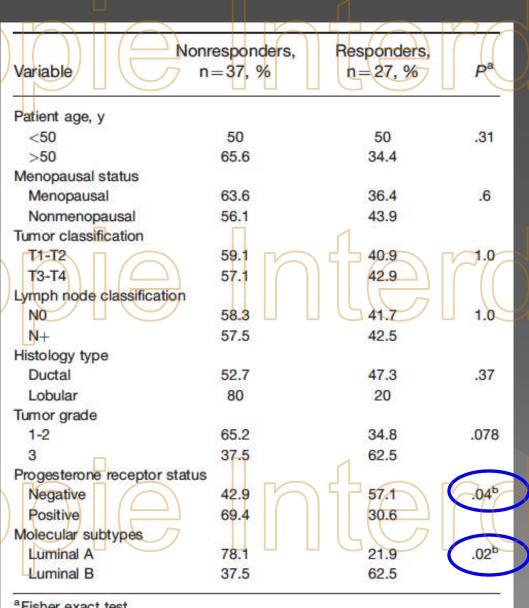
	Median ± SD (Mean/Range)	Median	±SD	
Parameter	All Patients n = 64	Nonresponders, n=37	Responders, n = 27	P
SUV _{max}				
PET ₁	6.4 ± 3.4 (7.0/2.1-15.8)	6.6 ± 3.5	5.9 ± 3.3	.8
PET ₂	3.8 ± 2.6 (4.4/1.1-13.6)	4.1 ± 2.9	2.8 ± 1.9	.05ª
$\Delta[PET_1, PET_2], \%$	$-40 \pm 20 \ (-37/-83 \ \text{to } +6)$	−31 ± 20	-48 ±18	.002ª
SUV _{mean} PET ₁ PET ₂ Δ[PET ₁ , PET ₂], % MATV	$3.8 \pm 1.9 (4.1/1.4-10.0)$ $2.5 \pm 1.3 (2.7/1.0-7.9)$ $-34 \pm 17 (-33/-78 \text{ to } +5)$	3.8 ± 2.0 2.6 ± 1.5 29 ± 16	3.4 ± 1.7 2.4 ± 0.9 -38 ± 17	.8 .1 .02ª
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
$\Delta[PET_1, PET_2], \%$	$-35 \pm 37 \ (-33/-100 \ \text{to} \ +77)$	-21 ± 31	-57 ± 37	.0002ª
TLG				
PET ₁	37 ± 399 (117/4-3168)	34 ± 515	40 ± 126	.9
PET ₂	13 ± 251 (60/0-2 <mark>0</mark> 07)	23 ± 327	□ 11 ± 35	.07
$\Delta[PET_1, PET_2], \%$	$-58 \pm 32 (-54/-100 \text{ to } +51)$	-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.

^aStatisticially 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

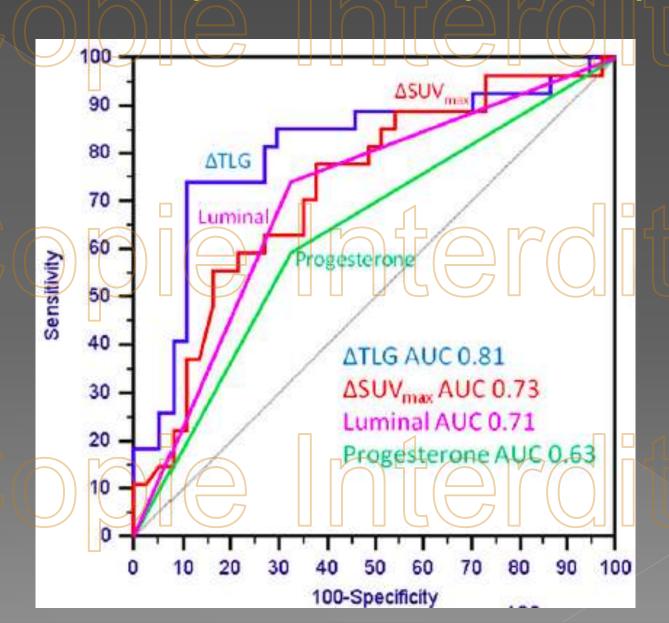
Valeur prédictive des paramètres cliniques, histologiques et biologiques



^aFisher exact test.

^bStatisticially significant P value.

Analyse ROC : valeur prédictive du ΔTLG , du $\Delta SUVmax$, du soustype luminal et de l'expression des récepteurs aux progestatifs



Conclusions générales

- Plusieurs marqueurs de mauvais pronostic (grade élevé, absence de récepteurs hormonaux, triple négativité, etc....) sont associés à des valeurs élevées du SUV.
- D'autres sont associés à une fixation plus faible et donc à de potentiels fauxnégatifs de la TEP: type lobulaire, tumeur de bas grade et/ou RO-positive.
- En permettant la découverte d'adénopathies N3 et de métastases à distance, la TEP-TDM au ¹⁸FDG aide au bilan d'extension, avec un rendement élevé pour des cancers de stade clinique III et IIB. La mise en évidence de foyers à distance est corrélée à une moins bonne survie.
- Cette imagerie hybride pourrait se substituer au bilan d'extension conventionnel pour les patientes de stade III et IIB.
- L'évaluation précoce de la chimiothérapie néoadjuvante par la TEP semble permettre de prédire la réponse histologique et la survie des patientes, notamment chez les femmes traitées pour un cancer triple négatif.