



Valeur pronostique de la fixation axillaire de la TEP au 18-FDG pré-traitement dans les cancers du sein opérables

Justine Perrin

► To cite this version:

Justine Perrin. Valeur pronostique de la fixation axillaire de la TEP au 18-FDG pré-traitement dans les cancers du sein opérables. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03373751

HAL Id: dumas-03373751

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03373751>

Submitted on 11 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Valeur pronostique de la fixation axillaire de la TEP au 18-FDG pré-traitement dans les cancers du sein opérables

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 9 octobre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

PERRIN Justine

Examineurs de la thèse : M Karim FARID

Professeur
Président

M Jean ROUDIE

Professeur

M Jean-Paul BEREGI

Professeur

Mme Clarisse
JOACHIM-CONTARET

Maître de conférence
des universités

M Vincent VINH-HUNG

Docteur en Médecine

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités	
NEVIERE Rémi	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 19 44 99
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
DE BANDT Michel	Rhumatologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie - Hygiène hospitalière CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Michel CARLES	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74

Tél : 0694 20 84 20	
Christophe DELIGNY	Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel :
Karim FARID kwfarid@chu-fortdefrance.fr	Médecine Nucléaire CHU de MARTINIQUE Tel :
Moustapha DRAME	Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention CHU de MARTINIQUE
TABUE TEGUO Maturin	Médecine interne : Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de GUADELOUPE Tel :
CORDEL-WATTIER Nadège	Dermato -Vénérologie CHU de GUADELOUPE Tel :
ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales CHU de GUADELOUPE Tel :
MERLE Harold	Ophtalmologie CHU de MARTINIQUE Tel :

Professeurs des Universités Associé	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel :

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE

Endocrinologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 00

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel :

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel :

MASSE Franck

Médecine Générale

Tél :

JOACHIM-CONTARET Clarisse

Epidémiologie, Economie de la Santé et

prévention

CHU de MARTINIQUE

Tel :

BRUREAU Laurent

Chirurgie Urologique

CHU de GUADELOUPE

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé

Médecin généraliste

Maison de santé Pluriprof du Lamentin

Tel :

CARRERE Philippe	Médecin généraliste 60 route du camp Jacob Tel :
------------------	--

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU DE GUADELOUPE Tel : 05 90
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de GUADELOUPE Tel : 06 90
BUTORI Pauline	ORL CHU de GUADELOUPE Tel :
OBERT-MARBY Camille	Médecine Générale CH de l'Ouest guyanais Tel :
BAGOE Cécile	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tel :
AOUN Tanous	Chirurgie Cardiaque et Thoracique CHU de MARTINIQUE Tel :
CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Générale et VIS CH de CAYENNE Tel :
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel :

LOUIS-SIDNEY Fabienne	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel :
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0590
DECAESTECKER Antoine	Anesthésiologie/Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel :
PASQUIER Jérémie	Maladies Infectieuses maladies Tropicales CHU de MARTINIQUE Tel : 05 90 93 46 16
ZELLALI Kenza	Pédiatrie CHU de CAYENNE Tel :
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
MONNIER Benjamin	Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE Tel :
SAINTE-ROSE Vincent	Parasitologie CH de Cayenne Tel : 05 90
ROLLE Amélie	Anesthésie-Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
CARPIN Jamila	Médecine Générale

Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane	
	Tel :
PLACIDE-FRANCIL Axiane	Médecine Générale CHU de MARTINIQUE Tel :
LARA Kève-Yann	Médecine Générale Maison Médicale de la Rotonde Tel :
BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel :
PARSEMAIN Aurélie	ORL CHU de GUADELOUPE Tel :
DUDOUIT Sylvain	Chirurgie Orthopédique CHU de GUADELOUPE Tel : 0596

Sommaire

Liste des enseignants	2
Remerciements.....	6
Résumé	9
Abstract	10
Première partie : Introduction et revue bibliographique.....	11
1 – La TEP : généralités	11
2 – Le cancer du sein.....	12
3 – Place du TEP-TDM au 18-FDG dans le cancer du sein ...	18
4 – Traitements.....	20
5 – Bibliographie	22
Deuxième partie : Article original	24
1 – Contribution des auteurs du travail	24
2 – Statut de l'article	24
3 – Introduction	25
4 – Matériel et méthode.....	26
5 – Résultats	28
6 – Discussion	36
7 – Conclusion.....	38
8 – Bibliographie	38
Troisième partie : Conclusion	42
Annexes.....	43
1 – Serment d'Hippocrate	43
2 – Demande d'imprimatur	44

Résumé

Valeur pronostique de la fixation axillaire de la TEP au 18-FDG pré-traitement dans les cancers du sein opérables

Objectif : comparer la valeur pronostique de l'hypermétabolisme du 18-FDG axillaire avant traitement chez des patientes opérables atteintes d'un cancer du sein.

Patients et méthodes : dans cette étude rétrospective, 104 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire ont subi un TEP scanner à l'UZ Brussel entre 2002 et 2008 et ont été suivies entre 2002 et le 31 janvier 2020. Les critères de sélection étaient les suivants : confirmation histologique, TEP au 18-FDG effectuée avant le traitement et chirurgie mammaire intégrée au plan de traitement initial. L'augmentation du métabolisme a été enregistrée en fonction des localisations concernées : sein, région axillaire ipsilatérale, sternum ou organes distants. Le critère utilisé pour évaluer la valeur pronostique était la survie globale. Pour l'analyse du SUVmax, nous avons utilisé le SUVmax sur le sein controlatéral pour le contrôle.

Résultats : la positivité nodale axillaire de la TEP est associée à une survie globale significativement plus courte à 16 ans de suivi ($p = 0,027$). La survie globale était également significativement plus courte selon le statut nodal du sternum ($p = 0,005$). La significativité était augmentée avec une positivité nodale sternale et axillaire combinée ($p = 0,0064$) ou des localisations sternales et distantes ($p = 0,0084$). La valeur SUVmax a été associée à un risque global accru de décès dans le sein avec tumeur ($p = 0,048$) et l'axillaire ipsilatéral ($0,0029$).

Conclusion : une TEP axillaire préopératoire positive dans un cancer du sein est associée à une survie globale significativement plus faible. Ces résultats peuvent avoir des implications dans la sélection et l'adaptation du traitement du cancer du sein.

Mots clé : cancer du sein . Médecine nucléaire . 18-FDG . Pronostique . Survie

Abstract

Prognostic value of pre-treatment 18FDG-PET axillary hypermetabolism in operable breast cancer

Objective : to compare the pronostic value of pre-treatment axillary hypermetabolism in operable patients with breast cancer with 18-FDG-PET

Patients and methods : in this retrospective study with 104 patients presenting with primary breast cancer who received a PET scan at the UZ Brussel between 2002 and 2008 and follow up between 2002 and January 31th 2020. Selection criteria were : histological confirmation, FDG PET performed before therapy plan, and breast surgery integrated into primary therapy plan. Increased metabolism was recorded according to the involved localisations : breast, ipsilateral axillary region, sternal, or distant organs. The criteria ussed to assess the pronostic value was overall survival (OS). For the SUVmax analyse we used SUVmax on contralateral breast for control

Results : PET axillary nodal positivity is associated with a significant shorter overall survival (OS) at 16 years of follow-up ($p = 0,027$). OS was also significantly shorter depending on sternal nodal status ($p = 0,005$) and more significant with combined sternal and axillary nodal positivity ($p = 0,0064$) or sternal and distant localisations ($p = 0,0084$). The SUVmax value was associated with an increased overall risk of death in the breast with tumor ($p = 0,048$) and the axillary ipsilatéral ($p = 0,0029$).

Conclusion : positive axillary PET in preoperative breast cancer is associated with a significatively poorer OS. These findings may have implications in the selection and the adaptation of the treatment of breast cancer.

Keywords : Breast cancer . Nuclear medicine . 18-FDG . Prognisis . Survival

Introduction et revue bibliographique

La TEP : généralités

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique d'imagerie qui produit une image tridimensionnelle du métabolisme d'un organisme après injection d'un produit radioactif appelé radiopharmaceutique, ce sont des radioisotopes émetteurs de positrons associés à une entité de ciblage. Actuellement, la quasi-totalité des TEP est associée à une tomodensitométrie qui permet une imagerie moléculaire couplée à une imagerie morphologique et également une correction de l'atténuation. Les radioisotopes les plus utilisés sont le carbone 11, l'azote 13, l'oxygène 15, et le fluor 18, le plus fréquemment utilisé en raison de sa demi-vie de 110 minutes. Leur désintégration produit un positon qui, au contact des électrons voisins, produira par réaction d'annihilation, deux photons gamma de 511 KeV chacun et anticollinéaire. L'annihilation ne peut pas être directement détectée car elle a lieu dans l'organisme mais les photons gamma traversent les tissus et sont ceux qui sont détectés.

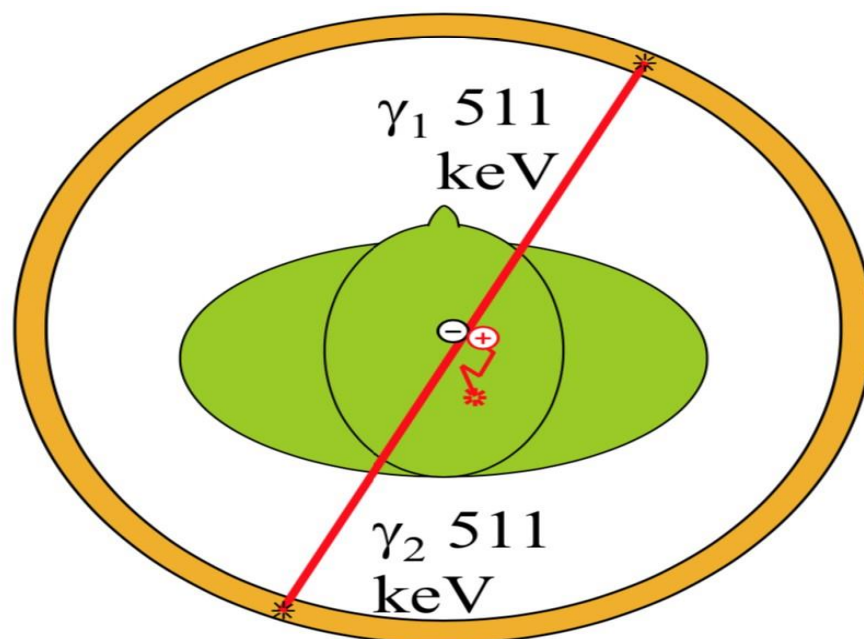


Schéma 1 : Annihilation et détection des photons gamma anticollinéaires

Les radiotraceurs actuellement utilisés en clinique sont le fluoro-désoxyglucose (FDG), un analogue du glucose, la choline, un précurseur des phospholipides membranaires, et la DOPA, un analogue de la dihydroxyphénylalanine, un acide aminé. L'entité de ciblage des radioisotopes la plus fréquemment utilisée en imagerie oncologique est le 18-FDG. Les cellules cancéreuses sont en croissance constante et nécessitent donc beaucoup d'énergie, elles ont donc une consommation de glucose anormalement élevée par rapport aux cellules normales(1)

(2). L'imagerie TEP/CT 18-FDG utilise cette consommation excessive de glucose pour détecter les tumeurs, mais aussi les inflammations et les infections. Un système informatique utilisant un algorithme de reconstitution, crée les images de la distribution du produit radiopharmaceutique(3).

Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu dans la population féminine du monde et représente 16 % de tous les cancers féminins(4). Il est également l'une des principales causes de décès par cancer dans cette population.

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme. Son incidence augmente avec la généralisation du dépistage et le vieillissement de la population. En 2018, on estimait le nombre de nouveaux cas à 59 000 en France et le nombre de décès à 12 100(5). Dans plus de 8 cas sur 10, il touche des femmes âgées de 50 ans et plus. Dans plus de 99 % des cas, le cancer du sein touche les femmes mais il peut aussi concerner les hommes.

Facteurs de risque

Principaux:

- âge (80% après 50 ans)
- sexe (99% des cancers chez la femme)
- antécédents personnels de cancer du sein
- antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré, notamment si avant la ménopause
- mastopathie à risque histologique
- prédisposition génétique au cancer du sein (BRCA 1 et BRCA 2 notamment)

Autres facteurs de risque :

- exposition aux hormones (certains traitements hormono substitutifs de la ménopause et d'autres plus débattus comme les règles précoces, la ménopause tardive, l'absence de grossesse ou d'allaitement)
- consommation de tabac (on estime à 2 600 cas de cancer du sein attribuables au tabagisme chez les femmes de 30 ans et plus)

- consommation d'alcool (on 2018, 8 700 cancers du sein sont attribuables à la consommation d'alcool)
- une alimentation déséquilibrée (on estime à 2 500 cas en 2018 attribuables à une alimentation déséquilibrée)
- irradiation
- surpoids (on 2018, 4 900 cas de cancers du sein étaient attribuables à un surpoids ou une obésité)
- manque d'activité physique (environ 2 500 nouveaux cas de cancer du sein dont 1 700 chez des femmes ménopausées)

Anatomie du sein

Chaque sein contient une glande mammaire composée de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu graisseux. Chacun de ces compartiments est constitué de «lobules» et de «canaux». Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement, les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon. La glande mammaire est entourée d'un tissu de soutien composé de fibres, de graisse et de vaisseaux sanguins et lymphatiques.

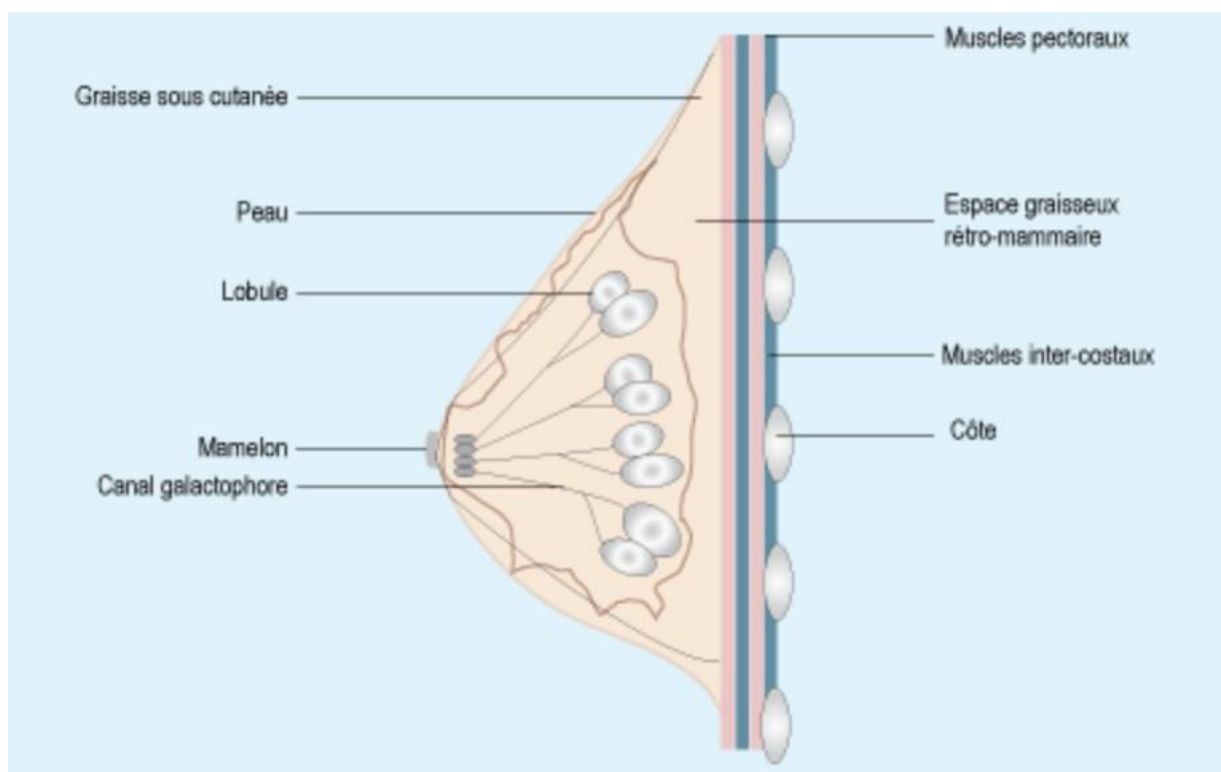


Figure 1. Sein en coupe

Dépistage

Il s'agit d'un dépistage gratuit et organisé pour toutes les femmes de 50 à 74 ans, sans symptôme et n'ayant pas de facteur de risque particulier en dehors de l'âge.

Les femmes françaises concernées reçoivent tous les 2 ans un courrier d'invitation pour réaliser une mammographie de dépistage.

L'examen est interprété par un radiologue agréé et si il est jugé normal une deuxième lecture par un second radiologue expert est systématique.

Une échographie est parfois nécessaire en fonction de la densité des seins.

Diagnostic

Examen clinique : recherche de facteurs de risque, examen du sein avec inspection et palpation et examen des aires ganglionnaires.

Mammographie : examen réalisé en première intention sauf chez les femmes de moins de 30 ans. Réalisé préférentiellement en première partie de cycle.

2 incidences obligatoires, cranio-caudale et médiolatérale oblique.

Elle permet une classification dérivée de l'American College of Radiology en 6 catégories

ACR 0 : classification en attente d'un bilan de diagnostic

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire (VPP de cancer = 0)

ACR 3 : anomalie probablement bénigne, une surveillance à court terme (3 à 6 mois) est conseillée (VPP de cancer <2%)

ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique (VPP de cancer 2 à 95%)

ACR 5 : anomalie considérée comme maligne (VPP de cancer >95%).

Echographie : elle est réalisée en complément de la mammographie la plupart du temps. Elle peut être le seul examen chez les femmes jeunes, les seins denses et les femmes enceintes.

Elle peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle.

L'échographie peut servir de guidage pour la réalisation des microbiopsies.

IRM mammaire : examen de deuxième intention, réalisé en deuxième partie de cycle dans certaines indications (en complément de l'imagerie standard, surveillance des patientes sous chimiothérapie néo-adjuvante, bilan d'extension des carcinomes lobulaires invasifs, patientes à

haut risque génétique, métastases de cancer du sein avec bilan sénologique normal et recherche de récurrence locale après traitement conservateur).

Prélèvements percutanés : microbiopsies le plus souvent guidées par échographie ou macrobiopsies le plus souvent sous stéréotaxie.

Il permet de confirmer le diagnostic histologique.

Il permet également de donner des facteurs pronostiques :

- le grade histologique de Scarff-Bloom-Richardson basé sur la différenciation tumorale, les atypies cellulaires et le compte des mitoses
- la présence ou l'absence d'embolies vasculaires
- Ki 67, marqueur de prolifération
- la présence ou l'absence des récepteurs hormonaux à l'oestrogène (RE) et à la progestérone (RP)

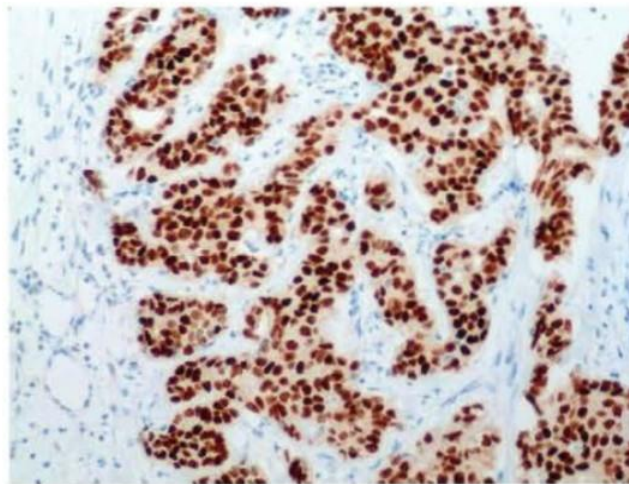


Figure 2. Fort immunomarquage des récepteurs aux oestrogènes

- HER2
- envahissement ganglionnaire.

Prélèvements cytologiques : non recommandé pour une masse ou des foyers de microcalcifications. Peut être utile pour l'analyse d'un écoulement mammaire.

Différents types de cancer du sein

Les cancers du sein les plus fréquents (95% des cas) sont des adénocarcinomes. Il en existe 2 type principaux:

- les plus fréquents développés à partir des cellules des canaux, les **cancers canaux**

- ou plus rarement à partir des cellules des lobules, les **cancers lobulaires**.

Il existe d'autres types de cancers du sein beaucoup plus rares : les carcinomes tubuleux, mucineux, micropapillaires, adénoides kystiques.

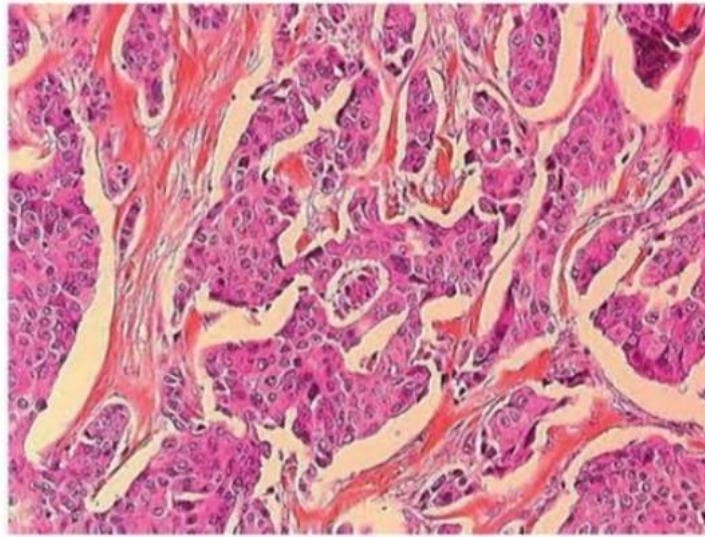


Figure 3. Carcinome canalaire infiltrant (microbiopsie)

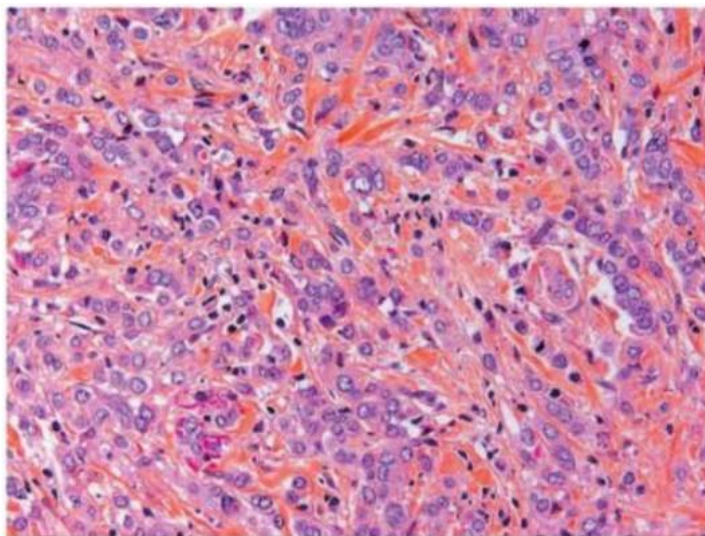


Figure 4. Carcinome lobulaire infiltrant (microbiopsie)

Le carcinome peut être **non infiltrant ou in situ**, les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et aux lobules, il n'existe pas d'envahissement de la membrane basale. Le risque métastatique est donc quasi nul. Ou il peut être **infiltrant**, les cellules cancéreuses envahissent le tissu conjonctif et peuvent s'étendre et affecter les tissus avoisinants. Elles peuvent aussi atteindre d'autres parties du corps pour former des métastases.

Classification moléculaire : en regroupant les différents facteurs pronostiques décrits précédemment, on distingue actuellement 4 grands groupes de tumeurs :

- luminal A (RE et ou RP positif et HER2 négatif)
- luminal B (RE et ou RP positif et HER2 positif)
- triple négatif (RE, RP et HER2 négatifs)
- HER2 positif (RE et RH négatifs et HER2 positif)

Classification TNM

Tumeur primaire T	Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable Tis : carcinome in situ T1 : tumeur ≤ 2 cm T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm -T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ -T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ -T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) -T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral -T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein -T4c : T4a + T4b -T4d : cancer inflammatoire
Ganglions lymphatiques régionaux N	Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué N0 : absence d'envahissement ganglionnaire N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$ N1 : adénopathies axillaires homolatérales mobiles N2 : adénopathies axillaires homolatérales fixées N3 : adénopathies mammaires internes
Métastases à distance	Mx : aucune information sur les métastases M0 : pas de métastase M1 : métastases à distance (y compris ADP sus-claviculaire)

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Bilan d'extension des carcinomes infiltrants

Il existe 3 options possibles :

- radiographie de thorax + échographie abdominale + scintigraphie osseuse
- TDM TAP + scintigraphie osseuse
- TEP-TDM au 18-FDG

La place du TEP-TDM au 18-FDG dans le cancer du sein

Diagnostic :

La TEP a une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le diagnostic positif de cancer du sein. Elle ne permet pas de se substituer à la biopsie.

En cas de découverte fortuite d'une lésion hypermétabolique intra mammaire, le risque d'une origine néoplasique n'est en revanche pas négligeable et doit être signalé au médecin prescripteur.

La résolution spatiale actuelle des caméras ne permet pas de délimiter le volume de la tumeur primitive ou son caractère multifocal. Elle ne permet pas non plus de détecter des petites métastases ganglionnaires et ne permet donc pas de remplacer la technique du ganglion sentinelle.

Bilan d'extension initial :

Les recommandations actuelles reconnaissent l'utilisation du FDG-PET chez les patients au stade $\geq$ IIB et le proposent avec moins de preuves au stade IIA et dans tous les cas de préférence avant la chirurgie (6-11).

Étant une méthode d'imagerie du corps entier, la TEP/CT permet de détecter l'invasion d'un ganglion lymphatique et les métastases à distance (sauf dans le cerveau), elle est plus efficace que le scanner et la scintigraphie osseuse pour rechercher des métastases osseuses lytiques ou mixtes ou un envahissement ostéo-médulaire(9) (12). La fixation est plus inconstante pour les métastases ostéocondensantes.

L'association de la TEP et du scanner permet de différencier une adénopathie axillaire du niveau III de Berg d'une adénopathie plus bas située des niveaux I et II. Cette information permet un curage extensif, habituellement le curage ne concerne que les niveaux I et II. Le curage extensif est source d'une morbidité élevée, la TEP permet donc de réserver ce traitement seulement aux patientes qui le nécessitent.

Pronostique :

L'utilisation de la TEP au 18-FDG n'est actuellement pas recommandée pour la valeur pronostique en raison du manque de preuves. Certaines études ont montré que le taux de survie spécifique était significativement plus court si la TEP trouvait des métastases (13-14), une étude a montré que le statut nodal axillaire de la TEP était le principal facteur de pronostic préopératoire pour la survie sans maladie à 6 ans (15). Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré que la valeur du SUVmax de la tumeur primaire pourrait être prédictive de la survie mais avec des valeurs seuil différentes (16-22).

Fixation du FDG dans le cancer du sein : elle varie selon

- Le grade histologique SBR, les tumeurs de grades 3 sont plus fixantes que celles de grade 1 et 2.
- Le type histologique, les carcinomes lobulaires infiltrants sont moins fixants que les carcinomes canaux infiltrants. Les carcinomes in situ sont peu ou pas fixants.
- Le Ki67, si il est élevé entraîne une fixation plus intense.
- Le statut p53, les tumeurs ayant une mutation sont plus fixantes que celles pour lesquelles la protéine est fonctionnelle.
- Les tumeurs exprimant fortement les récepteurs hormonaux (œstrogène ou progestérone) fixent moins que celles ne les exprimant pas.
- Enfin, le phénotype tumoral, les tumeurs triple-négatives présentent une fixation plus élevée que les autres. Par ailleurs, les tumeurs lumineuses B sont plus fixantes que les lumineuses A.

Traitements

Chirurgie : en première intention si la tumeur est opérable d'emblée, non métastatique et non inflammatoire.

Il existe plusieurs possibilité de traitement local, un traitement conservateur (tumorectomie ou zonectomie) ou radical (mastectomie) en fonction de la taille de la tumeur, du nombre de foyer et du volume mammaire.

La chirurgie axillaire consiste en un ganglion sentinelle avec examen extemporané peropératoire complété si nécessaire d'un curage axillaire si la lésion est inférieure à 3 centimètres et d'un curage axillaire d'emblée si la tumeur mesure plus de 3 centimètres.

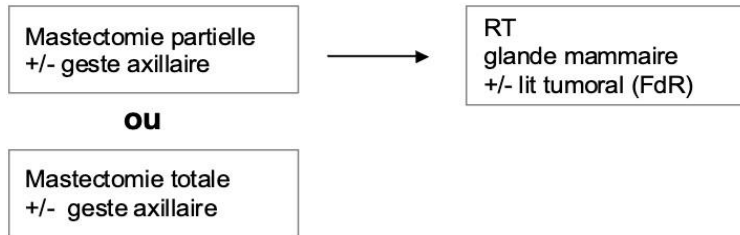
Radiothérapie : systématique si traitement chirurgical conservateur, si tumeur localement évoluée irradiation de la paroi thoracique. Radiothérapie des aires ganglionnaires en cas d'envahissement.

Chimiothérapie : d'induction en cas de tumeur évoluée, inflammatoire ou métastatique.

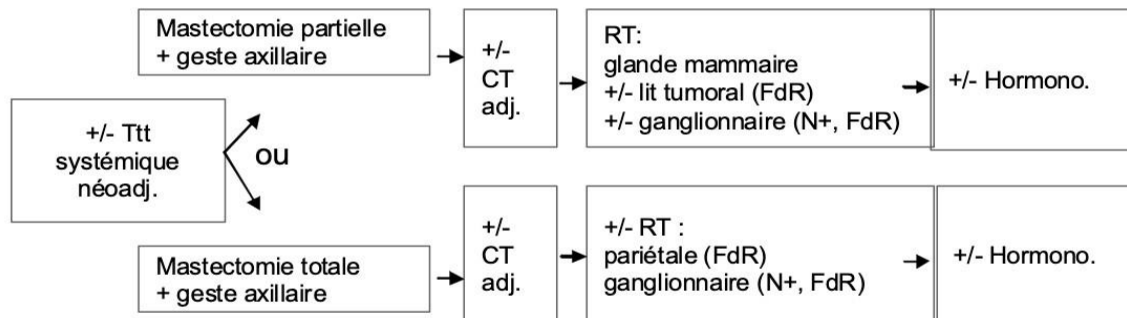
Adjuvante selon les données histo-pronostiques et chez les patients jeunes.

Hormonothérapie : si présence de récepteurs hormonaux positifs. Traitement par anti-oestrogènes avant la ménopause et anti-aromatase après la ménopause.

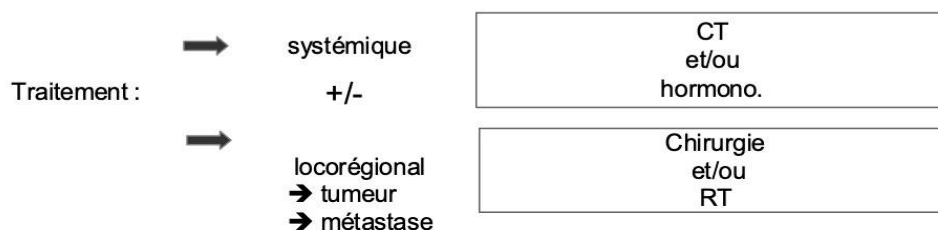
CARCINOME IN SITU



CARCINOME INFILTRANT *



MALADIE METASTATIQUE



Schémas 2: prise en charge thérapeutique

* hors cancer du sein inflammatoire

CT : chimiothérapie RT : radiothérapie Hormono. : hormonothérapie Ttt : traitement
Néoadj. : Néo-adjuvant FdR : discuté selon le risque de récidence N+ : indication discutée
selon envahissement ganglionnaire

Bibliographie :

1. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med*. 1 mars 2008;49(3):480-508.
2. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB, Cohen SJ, Coleman RE, et al. NCCN Task Force: Clinical Utility of PET in a Variety of Tumor Types. *J Natl Compr Canc Netw*. juin 2009;7(Suppl 2):S-1-S-23.
3. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2003;44(5):756-69.
4. Mathers C, Ma Fat D, Boerma JT. The Global Burden of Disease: 2004 Update. 2008.
5. Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France. Édition 2017. Site internet INCa. Boulogne Billancourt (France) ; 2018
6. Groheux D, Moretti J-L, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E, et al. Effect of 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients With Clinical Stage II and III Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol*. juill 2008;71(3):695-704.
7. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, et al. Preoperative Staging of Large Primary Breast Cancer With [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Compared With Conventional Imaging Procedures. *J Clin Oncol*. 10 oct 2008;26(29):4746-51.
8. Koolen BB, Vrancken Peeters M-JTFD, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HSA, van der Hage JA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2012;131(1):117-26.
9. Groheux D, Hindie E, Delord M, Giacchetti S, Hamy A -s., de Bazelaire C, et al. Prognostic Impact of 18FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 19 déc 2012;104(24):1879-87.
10. Jeong YJ, Kang D-Y, Yoon HJ, Son HJ. Additional value of F-18 FDG PET/CT for initial staging in breast cancer with clinically negative axillary nodes. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2014;145(1):137-42.
11. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, Buesing KA, Sperk E, Brade J, et al. 18 F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients – Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol*. août 2015;25(8):2460-9.
12. .Morris PG, Lynch C, Feeney JN, Patil S, Howard J, Larson SM, et al. Integrated Positron Emission Tomography/Computed Tomography May Render Bone Scintigraphy Unnecessary to Investigate Suspected Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juill 2010;28(19):3154-9.
13. Ulaner GA, Castillo R, Goldman DA, Wills J, Riedl CC, Pinker-Domenig K, et al. 18F-FDG-PET/CT for systemic staging of newly diagnosed triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2016;43(11):1937-44.
14. Ulaner GA, Castillo R, Wills J, Gönen M, Goldman DA. 18F–FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2017;44(9):1420-7.
15. Vinh-Hung V, Everaert H, Lamote J, Voordeckers M, van Parijs H, Vanhoeij M, et al. Diagnostic and prognostic correlates of preoperative FDG PET for breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2012;39(10):1618-27.
16. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Comparison of FDG PET and MRI for evaluating the tumor extent of breast cancer and the impact of FDG PET on the systemic staging and prognosis of patients who are candidates for breast-conserving therapy. *Breast Cancer*. avr 2009;16(2):97-104.
17. Alberini J-L, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT)

imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 1 nov 2009;115(21):5038-47.

18. García Vicente AM, Soriano Castrejón Á, López-Fidalgo JF, Amo-Salas M, Muñoz Sanchez M del M, Álvarez Cabellos R, et al. Basal 18 F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography as a prognostic biomarker in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2015;42(12):1804-13.

19. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [18 F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 mai 2004;130(5):273-8.

20. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1 juin 1998;82(11):2227-34.

21. Groheux D, Sanna A, Majdoub M, de Cremoux P, Giacchetti S, Teixeira L, et al. Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer. *J Nucl Med*. 1 juin 2015;56(6):824-31.

22. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2010;37(11):2011-20.

Contribution des auteurs du travail

Justine PERRIN : Bibliographie, analyse statistique, écriture de l'article.

Docteur Vincent VINH-HUNG, Service de Radiothérapie, CHU de la Martinique : Coordination du travail, recueil des données, analyse statistique, relecture de l'article.

Docteur H. Everaert , Department of Nuclear Medicine, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Jette, Brussels, Belgium : Analyse des données d'imagerie.

Professeur Karim FARID, Service de Médecine Nucléaire, CHU de la Martinique : Expertise intellectuelle.

Statut de l'article

Article non encore soumis à publication.

Article non formaté pour une revue ou un journal.

Prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET axillary hypermetabolism in operable breast cancer

Introduction

Positron emission tomography (PET) is an imaging technique that produce a three-dimensional image of a metabolism in an organism after injection of a radioactive product called radiopharmaceutical, they are positron-emitting radioisotopes associated with a targeting entity. Currently almost all PET is associated with a CT that allows molecular imagery coupled with morphological imagery and also attenuation correction(1). The preferred radioisotopes are pure positron transmitter carbon 11, nitrogen 13, oxygen 15, and the more frequently use due to its half life of 110 minutes fluorine 18. Their disintegration produces a positron which in contact with neighbouring electrons will produce by annihilation reaction, two gamma photons of 511 KeV each and anti-collinear(2). The annihilation can not be directly detected because it takes place in the organism but the gamma photons cross the tissues and are the ones detected. The targeting entity of current clinical use are Fluoro-DesoxyGlucose (FDG) a glucose analog, Choline a precursor of membrane phospholipids and DOPA an amino acid dihydroxyphenylalanine analog. The most frequently used radioisotope-targeting entity in oncologic imaging is 18F-FDG, cancer cells are constantly growing and so require a lot of energy, they therefore have an abnormally high consumption of glucose compared to normal cells(3) (4). PET/CT 18-FDG imaging use this excessive consumption of glucose to detect tumors and also inflammation and infections. A computer system using a reconsruction algorithm, creates the images of the distribution of the radiopharmaceutical(5). Breast cancer is the most common cancer of the female population world wide and accounts for 16% of all female cancers(6). It is also one of the principal causes of death by cancer in this population. Current guidelines acknowledge the use of FDG-PET in patient with stage $\geq$ IIB and propose it with less proof in stage IIA and in all cases preferably before surgery, for the staging (7) (8) (9) (10) (11) (12). Being a whole body imaging method PET/CT allows the detection of a lymph node invasion and distant metastases (except in the brain), it is more efficient than CT and bone scintigraphy(10) (13)

The use of FDG-PET is not currently recommended for pronostic value due to the lack of evidence. Some studies have shown that specific survival rate was significantly shorter if PET found metastases (14) (15), a previous study showed that PET axillary nodal status was the

foremost preoperative prognostic factor for disease-free survival (DFS) at 6 years (16). Otherwise, several studies have suggested the the SUVmax value of the primary tumor could be predictive on survival but with different threshold values (17) (18) (19) (20) (20) (21) (22) (23)

The purpose of this study is to evaluate the prognostic value of pre-treatment 18FDG-PET and nodal status in operable breast cancer at 12 years and if it confirms the previous results and also to evaluate SUVmax prognostic value and the subgroup tumor size <2cm.

Materials and methods

We retrospectively identified patients presenting with primary breast cancer who received a PET scan at the UZ Brussel between 2002 and 2008 and follow up between 2002 and January 31st 2020. The study was approved by the institution's review committee. We selected patients in whom breast cancer was the primary cancer and in whom surgery was part of the planned primary therapy. Patients with sarcoma of the breast, where surgery was performed but not as part of primary therapy, with no histopathological confirmation of cancer, and with non invasive carcinoma, or clinical metastatic disease were excluded.

FDG PET image acquisition and reconstruction

The procedure at the UZ Brussel has been previously reported(24). The patients fasted for at least 6 h. Pre-scanning glucose levels were systematically checked. Tracer activity administered ranged from 370 to 536 MBq (average 464 ± 56 MBq). Imaging was performed with the patients in the supine position with their arms placed above the head. Whole-body images corrected for attenuation were acquired with an LSO PET camera (ECAT Accel; Siemens, Hoffman Estates, IL) 60 min after tracer administration according to an interleaved protocol. Emission data were obtained in three-dimensional mode over 3 min per bed

position. For transmission, ⁶⁸Ge sources (3×74 MBq; decay-corrected) were used and data were acquired in two-dimensional mode over 2 min per bed position. Emission data were reconstructed iteratively (OSEM, two iterations, 16 subsets), corrected for scatter, and a post reconstruction filter (6 mm Gauss) was applied. Filtered back-projection was used for the transmission. The constructed attenuation map was subsequently segmented into regions with similar attenuation factors. This segmented image was then forward projected to obtain attenuation correction factors for each line of response. Only PET scanning was used.

Data abstraction

Data were retrieved from the patients' medical records, which included the FDG PET diagnostic summary report and a single-page hard-copy print-out of images. Standardized uptake values (SUV) were not routinely recorded. Due to changes in the archiving system over time, full PET imaging and SUV could not be consistently retrieved. Patterns of PET positivity were abstracted from the diagnostic reports according to the absence or presence of increased metabolic uptake in the following sites: involved breast, ipsilateral axillary region, internal mammary chain, or distant organs. Diagnosis of increased uptake was based on visual inspection globally, right versus left comparison, and tracer distribution within areas of interest (breast right and left, axillary right and left, peristernal, and elsewhere). We used the first examination in patients who had received a repeat PET scan. In patients with bilateral synchronous breast tumours, we retained the side of the first histopathological confirmation if there were different histopathology dates, or the side which had more axillary lymph nodes removed.

Survival times were computed from the date of first pathological diagnosis to the date of last known follow-up status. Events for evaluating disease-free survival (DFS) were defined as local-regional or distant recurrence, secondary tumour, or death from any cause. Recurrence and metastatic disease status were based on assessment of the physicians in charge of the patient as recorded in the medical files.

Statistical data analysis

Missing data The diagnostic procedure for first histopathology was missing in one patient, HER2-neu score in one patient, oestrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status in one patient, grade in four patients, tumour size in one patient, and number of examined and positive nodes in five patients) These were imputed using the method of multivariate imputation by chained equations(25). Assessment of presence or absence of lymphovascular invasion was missing for 20 patients. We did not impute the missing lymphovascular invasion, but classified it as yes, no or unknown. HER2 fluorescence in situ hybridization (FISH) data were missing for 51 patients, and we did not use data from this test in the analyses.

Analysis procedures For descriptive purposes, we used a contingency table to summarize the patients' characteristics, complemented by step-wise logistic regression to identify the more significant relationships between PET positivity and patient age at diagnosis, gender, source of first pathology, histology, grade, neu status, lymphovascular invasion, hormone receptor

status, T4 stage, laterality, tumour location, and tumour size. Nodal involvement assessed post-surgery was separately detailed according to PET positivity. For survival analyses, the end-point were DFS and OS, where an event was defined as any local-regional or distant recurrence, new primary tumour, or death from any cause. The Kaplan-Meier method was used for univariate analysis of survival(26). Cox proportional hazards models were used for multivariate analysis of survival(27). The variables considered for inclusion in the Cox models by step-wise regression were patient age at time of diagnosis, gender, source of first pathology, histology, grade, neu status, lymphovascular invasion, hormone receptor status, T4 stage, laterality, tumor location, tumor size, PET characteristics, nodal variables, number of positive nodes, number of examined nodes, and lymph node ratio (LNR, number of positive/number of examined nodes)(28), neoadjuvant therapy, type of surgery, adjuvant chemotherapy, adjuvant hormone therapy, and adjuvant radiation therapy. The Akaike information criterion (AIC) was used for the stepwise selection of variables. The AIC does not rely on P values. The AIC penalizes a model's log likelihood against the number of parameters brought into the models by a variable. A variable is considered informative if it reduces the AIC. Nagelkerke's index (R²N) was used to evaluate the relative importance of the variables selected. The Nagelkerke R²N index represents the proportion of variation explained by covariates in a regression model. R²N ranges from 0 to 1; it is close to 1 for a perfectly predictive model, and close to 0 for a model that has no predictive value.

R version 2.10.1 was used for all statistical computations. The MICE package was used for imputation of missing data(25). The generalized linear model from the Stats package was used for logistic regression. The step AIC function from the MASS package was used for stepwise selection of variables for the logistic regression and the Cox models(29).

Results

Out of 157 consecutive records, there were 104 patients matching the selection criteria, who constituted the study population. Causes of exclusion were: PET after surgery (17 patients), breast surgery was not first intention (12 patients), previous primary cancer (8 patients), duplicated records (5 records), no cancer (2 patients), no axillary exploration (2 patients), missing histological data (2 patients), sarcoma (2 patients), unknown primary therapy (2 patients), ductal carcinoma in situ (1 patient) Figure 1. Of the 104 patients, 85 (81.7%) received immediate surgery, and 19 (18.3%) received surgery after neoadjuvant therapy.

Surgical nodal exploration was limited to the axilla; internal mammary chain nodes were not dissected. Other patient characteristics are summarized in Table 1. The median overall follow-up time in the 104 patients was 14,7 years.

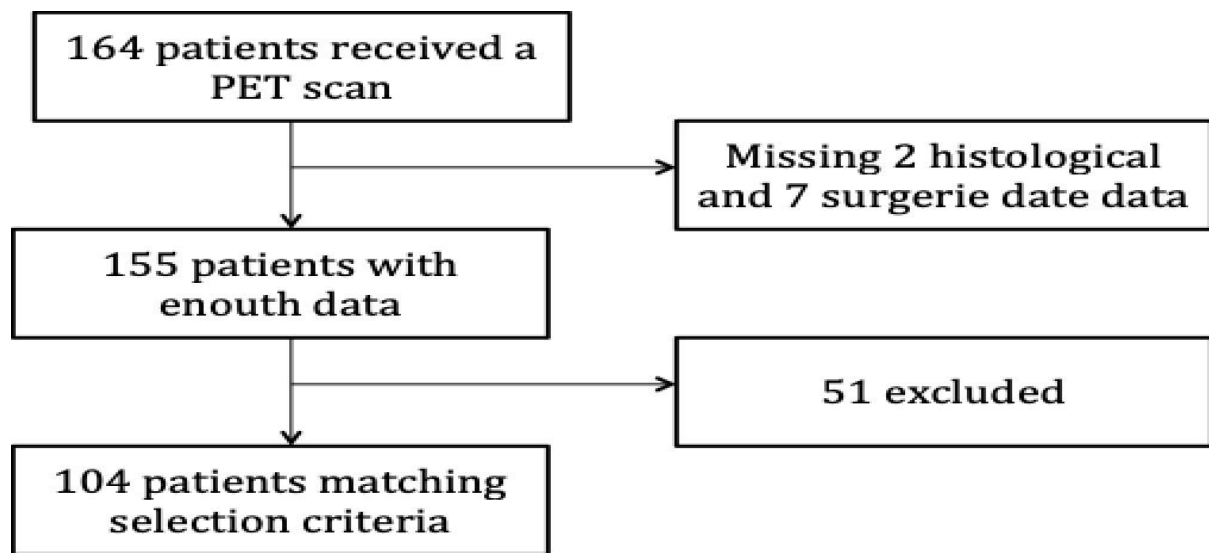


Fig. 1 Flow diagram of included patients

Overall survival at 16 years of follow up is significantly shorter according to PET axillary nodal status ($P = 0,027$), and sternal nodal status ($P = 0,005$). The difference was more significant when PET axillary status was combined with sternal status ($P = 0,0064$) and with both sternal and distant status ($P = 0,0084$). No significant survival differences were found analysing PET breast or distant status separately (figure 2). We also ran survival analyses on PET axillary status and tumor size, the difference was significant only on tumor $> 20\text{mm}$ ($P = 0,045$) and an insignificant trend for tumor $\leq 20\text{mm}$ ($P = 0,64$) (figure 3). Disease Free Survival (DFS) is significantly different on the subgroup tumor size $> 20\text{mm}$ on axillary ($P=0,03$) and sternal status ($P=0,046$) and on combined axillary and sternal ($P=0,013$), axillary and sternal and distant ($P=0,03$) (figure 4).

	values	proportion (%)
gender		
male	2	2
female	102	98
age at diagnosis (years)		
<40	6	5,8
40-59	49	47,1
≥ 60	49	47,1
Histology		
invasive ductal carcinoma	84	80,8
lobular carcinoma	14	13,4
other	6	5,8

Tumor laterality		
bilateral	5	4,8
left	46	44,2
right	53	51
tumor quadrant		
inner	17	16,3
central	14	13,5
outer	68	65,4
other	4	3,9
unknown	1	0,9
clinical T4 stage	8	7,7
tumor size (mm)		
0-20	37	35,6
>20	66	63,5
unknown	1	0,9
stage		
I	23	22,1
IIA	27	26
IIB	18	17,3
III	29	27,9
IV	0	0
unknown	7	6,7
grade		
1	29	27,9
2	42	40,3
3	29	27,9
unknown	4	3,9
hormone receptor status		
ER+/PR+	67	64,4
ER-/PR-	20	19,2
other	17	16,3
events		
loco-regional recurrence	4	6,7
distant metastases	31	51,7
death from any cause	25	41,7

Table 1 : Patient characteristics

We ran two separate multivariate survival analyses on OS and DFS based on 2012's model, one including PET axillary nodal status, age, adjuvant hormotherapy the second one adjuvant hormonotherapy, adjuvant chemotherapy and lymph node ratio (LNR). The hazard ratios are shown in table 2. In the two regression the results are concordant with those obtained in 2012.

Fig 2. Overall Survival by pattern of PET.

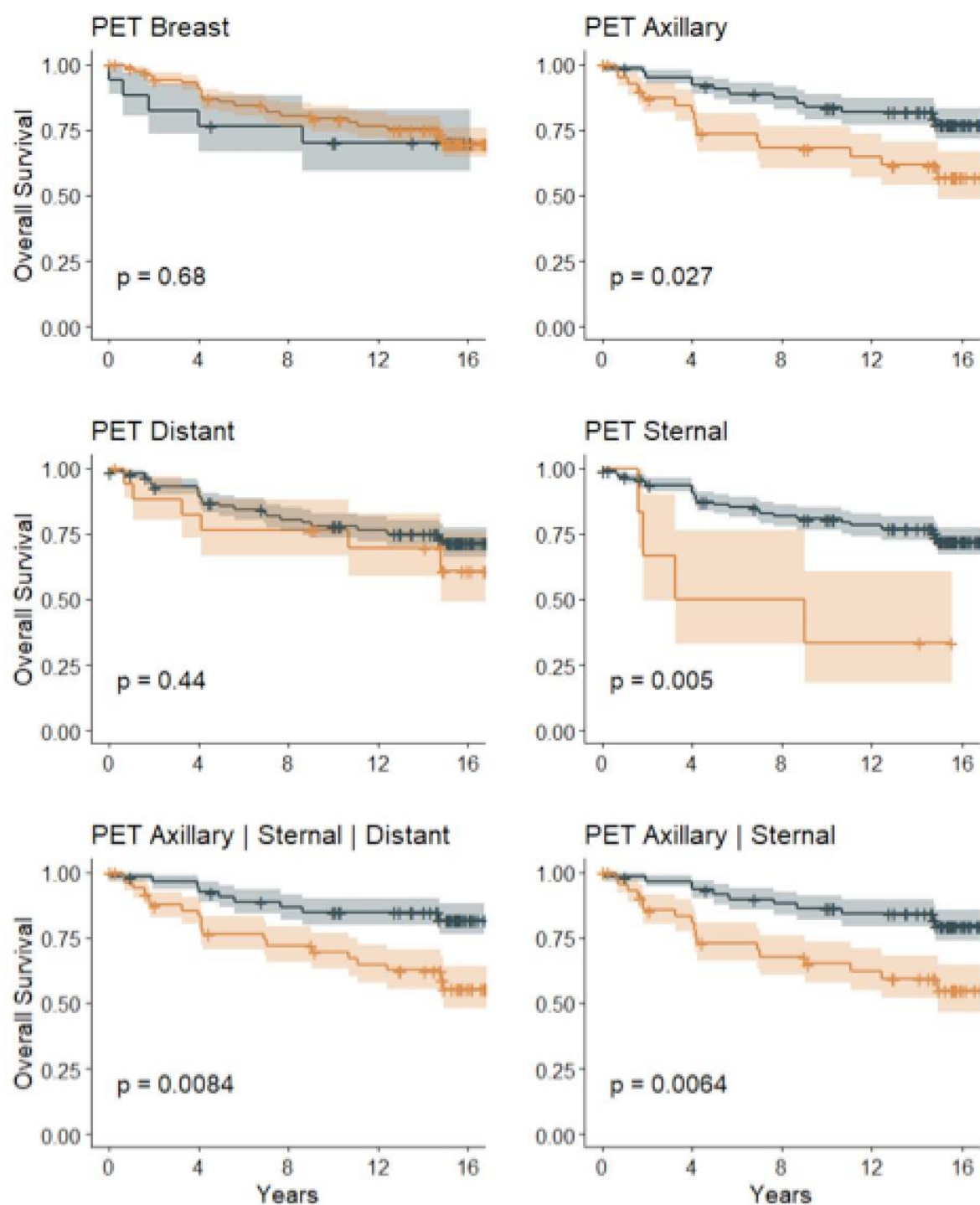


Fig 3. Disease Free Survival by pattern of PET.

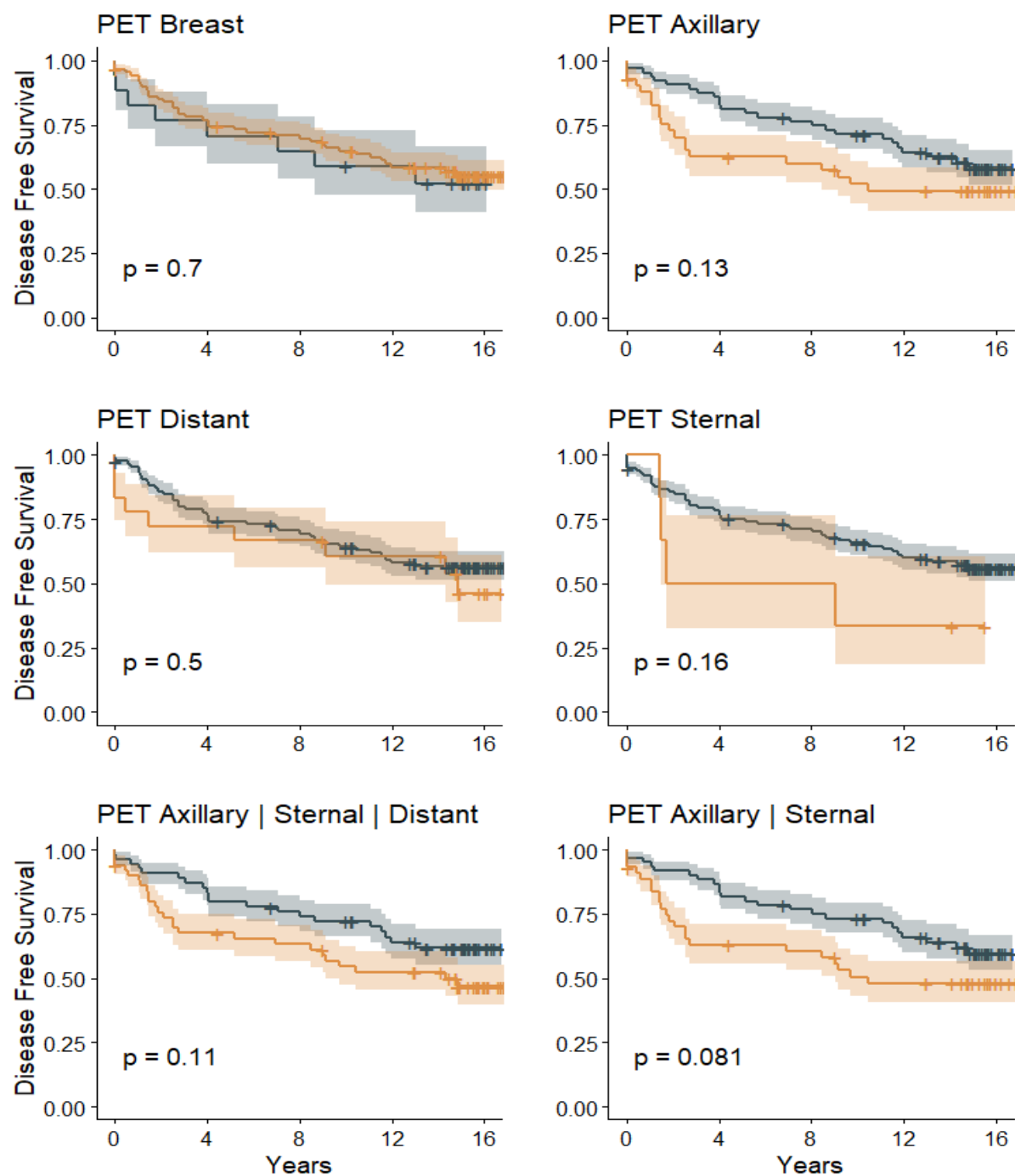


Fig 4. Disease-free Survival by pattern of PET for tumor size >20mm.

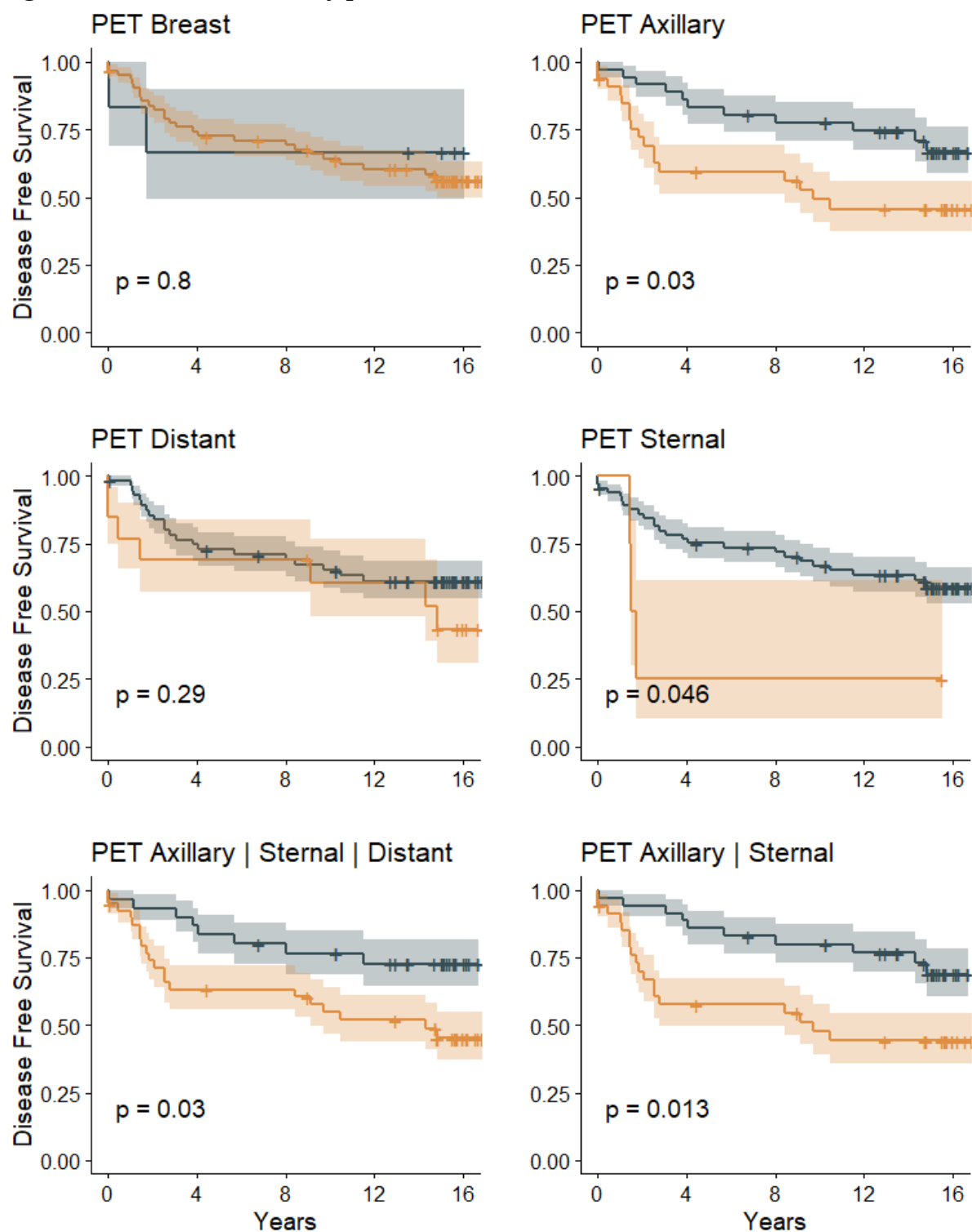


Table 2. Multivariate models of the 2012's paper, update by median follow-up 15 years.

OS						
	Model with PET N			Model with LNR		
	hazard ratio	95% CI	Pr(> z)	hazard ratio	95% CI	Pr(> z)
PetN	2.54	1.18 --- 5.44	0.0166			
Age	1.06	1.02 --- 1.10	0.0014			
adjhorm	0.46	0.18 --- 1.19	0.1097	0.35	0.13 --- 0.9	0.0296
adjchem				0.53	0.24 --- 1.14	0.1059
LNR				24.73	6.67 --- 91.7	1.6E-06
DFS						
	Model with PET N			Model with LNR		
	hazard ratio	95% CI	Pr(> z)	hazard ratio	95% CI	Pr(> z)
PetN	1.61	0.89 --- 2.93	0.1179			
Age	1.03	1.00 ---	0.0269			

		1.06				
adjhorm	0.51	0.24 --- 1.09	0.0824	0.40	0.19 --- 0.86	0.0186
adjchem				0.54	0.29 --- 1.01	0.0533
LNR				13.86	4.77 --- 40.3	1.38E-06

We also analysed relationships of SUVmax on different localisations and overall risk of death, results are shown in table 3. The sites studied were the tumor (breast ipsilateral), the axillary SUVmax ipsilateral, internal mammary chain. We used SUVmax on contralateral breast for control and also run tests on contralateral axillary. As expected, there was no significant difference for the breast on the non pathological side ($p = 0,969$), there were also no significant difference for OS analysing SUVmax on controlateral axillary and internal mammary chain. The SUVmax value was not prognostic for distant metastases ($p = 0,795$). The value on the breast with tumor ($p = 0,048$) and the axillary ipsilateral ($p = 0,0029$) were significant. The analysis that we ran using all sites was also significant ($p = 0,048$).

Table 3. Relationship of SUVmax and overall risk of death

SUVmax	Hazar ratio	95% CI	P-value
Breast contralateral	0.72	0.27 -- 1.97	0.528
Axillary contralateral	1.03	0.27 -- 3.93	0.969
Breast ipsilateral	1.25	1.00 -- 1.55	0.048
Axillary ipsilateral	1.54	1.05 -- 2.26	0.029
Internal mammary chain	3.50	0.86 -- 14.3	0.080
Distant metastases	1.08	0.60 -- 1.94	0.795
All sites	1.26	1.00 -- 1.58	0.048

Discussion

In this study, we analysed the prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in 104 patients with operable breast cancer. PET axillary nodal and sternal status were the most pre-operative prognostic factor for OS confirming the results of the precedent study by Vinh-Hung V and all. (16). Diao and all suggested a significant poorer survival of patients with higher SUVmax in ALN and in ALN-to-primary tumor ratio, in a meta-analysis on 15 studies and 3574 breast cancers(30). However, De Cicco and al analysed 203 patients with cT1-T3N0 breast cancer and found no independent prognostic factor depending on PET status, but in multivariable analysis the FDG uptake was associated with several prognostic variables(31).

There were 63 PET node negative patients, 26 of them had lymph node involvement after surgery and anatomopathological analysis, that show the lack of sensitivity of PET for determining the axillary nodal status. This is concordant with the American multicentric prospective study by Wahl and all for the detection of axillary nodal metastasis, the sensitivity and the specificity of the PET were 61% (from 54% to 67% depending on the center) and 80% (79% to 81%) respectively(32). A meta-analysis evaluated the performances of the TEP (with or without CT) for localising an axillary localisation, 19 studies were analysed, including 1729 patients, sensibility was at 66% (from 50 to 79%) and specificity 96% (from 90 to 99%)(33). Several characteristics of the tumor can cause a false negative on the TEP-CT result. The histoprognostic grade of Scarff, Bloom and Richardson (SBR) grade 1 and 2 tumors show less SUVmax than grade 3. The histological type, the invasive ductal carcinomas the uptake of 18FDG was less important than for the invasive ductal carcinoma, also the FDG uptake was almost absent for the carcinoma in situ. If the p53 protein is working the uptake is less important than if there is a mutation. Estrogen and or progesterone receptor positive tumors have a less important avidity(34). Triple negative breast cancer have a SUVmax significantly higher, luminal-A have less uptake than luminal-B tumors(35). Least proliferating tumors (with a smaller Ki67) show less 18FDG avidity(36) (37)

Many studies found that metastatic status is correlate with shorter OS, Groheux and al show that the 47 out of 189 patients stage IIB and more classified M1 by the TEP in a 3 year follow up, there OS was significantly shorter 57% versus 88% ($p < 0,0001$)(10). Ulaner and al also for stage IIB and more find that the survival of the patients was shorter in case of discovery of distant metastasis on TEP-CT whatever the phenotype of the tumor(15) (14). In our study we did not find correlation between distant metastasis and survival, probably due to the small

number of events (25) causing a lack of statistical power. We excluded the metastatic patient from the beginning thus limiting the number of events.

OS and DFS were not significant for patients with tumors < 2cm, which can be explained by the low number of N+ events and the lower mortality in this subgroup. This could also be explained by the spacial resolution of the TEP for small tumors and small axillary node, especially data obtained in 2002, TEP performance are lower than sentinel lymph node (38) (39) (40) (41) (33). In the subgroup tumors < 2cm, corresponding to stage I, a multicentric study conclude that out of the 325 women with a breast cancer 13 had a positive TEP but only 3 were confirmed and 10 were false positive(40).

DFS by pattern of PET at 12 years was not significant but OS was. OS is the gold standard, many studies have showed that DFS is not always predictive of OS(42) (43) (44). Also OS have the advantage of being unambiguously defined in contrary DFS have multiple definition depending on the type of trial and cancers. DFS is frequently used because it requires less time and patients. More importantly, there is no evidence that DFS is useful clinically and for the patient. For lung cancer guidelines recommendation conclude that DFS, PFS and TTP clinical utility is weak and that OS remains the undisputed benchmark of clinical utility(45). In our trial 6 year's DFS was predictive of 12 year's OS, but appears insignificant at 12 years, this may be due to the statistical method used and the decrease of patient followed over time. When they were included patient mean age was 59, 12 years later it was 74. At this age, patient have a lot of comorbidities. Information on recurrence and living or dead status was obtained by data given by attending physicians, over the years and the pathologies developed by the patients the cancer follow-up was not their priority. So we do not have all the recurrence data. But the living or dead informations were communicated. That explains why OS is better on long-term and DFS in short-term when the follow-up is better.

We found that SUVmax on different sites is related to the overall risk of death excepted for distant metastasis (probably for the same reason as the OS and DFS). We analysed SUVmax in a linear way unlike many studies that used different threshold value. We unfortunately have a lot of missing data for SUVmax, but the statistics on our poor number of patients are significant and concordant with literature data. Inoue and al show that for SUV > 4 in the primitive breast tumor survival was shorter in 81 patients (75% vs 95,1% p=0,011)(20). Other found that SUVmax was only predictive for certain type of tumor, Gracia Vicente and al found no difference for triple-negative tumors(19).

Conclusion

We confirm that positive axillary PET in preoperative breast cancer is associated with a significantly poorer overall survival. When restricting analysis to breast tumours larger than 2 cm the results were more significant. These findings may have implications in the selection and the adaptation of the treatment of breast cancer.

References

1. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2000;41(8):1369-79.
2. Pichler BJ, Wehrli HF, Judenhofer MS. Latest Advances in Molecular Imaging Instrumentation. *J Nucl Med.* 1 juin 2008;49(Suppl_2):5S-23S.
3. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med.* 1 mars 2008;49(3):480-508.
4. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB, Cohen SJ, Coleman RE, et al. NCCN Task Force: Clinical Utility of PET in a Variety of Tumor Types. *J Natl Compr Canc Netw.* juin 2009;7(Suppl 2):S-1-S-23.
5. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2003;44(5):756-69.
6. Mathers C, Ma Fat D, Boerma JT. The Global Burden of Disease: 2004 Update. 2008.
7. Groheux D, Moretti J-L, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E, et al. Effect of 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients With Clinical Stage II and III Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol.* juill 2008;71(3):695-704.
8. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, et al. Preoperative Staging of Large Primary Breast Cancer With [^{18}F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Compared With Conventional Imaging Procedures. *J Clin Oncol.* 10 oct 2008;26(29):4746-51.
9. Koolen BB, Vrancken Peeters M-JTFD, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HSA, van der Hage JA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2012;131(1):117-26.
10. Groheux D, Hindie E, Delord M, Giacchetti S, Hamy A -s., de Bazelaire C, et al. Prognostic Impact of 18FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 déc 2012;104(24):1879-87.
11. Jeong YJ, Kang D-Y, Yoon HJ, Son HJ. Additional value of F-18 FDG PET/CT for initial staging in breast cancer with clinically negative axillary nodes. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2014;145(1):137-42.
12. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, Buesing KA, Sperk E, Brade J, et al. 18 F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients – Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol.* août 2015;25(8):2460-9.
13. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, Patil S, Howard J, Larson SM, et al. Integrated Positron Emission Tomography/Computed Tomography May Render Bone Scintigraphy Unnecessary to Investigate Suspected Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1 juill 2010;28(19):3154-9.
14. Ulaner GA, Castillo R, Goldman DA, Wills J, Riedl CC, Pinker-Domenig K, et al. 18F-FDG-PET/CT for systemic staging of newly diagnosed triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2016;43(11):1937-44.

15. Ulaner GA, Castillo R, Wills J, Gönen M, Goldman DA. 18F-FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2017;44(9):1420-7.
16. Vinh-Hung V, Everaert H, Lamote J, Voordeckers M, van Parijs H, Vanhoeij M, et al. Diagnostic and prognostic correlates of preoperative FDG PET for breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2012;39(10):1618-27.
17. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Comparison of FDG PET and MRI for evaluating the tumor extent of breast cancer and the impact of FDG PET on the systemic staging and prognosis of patients who are candidates for breast-conserving therapy. *Breast Cancer*. avr 2009;16(2):97-104.
18. Alberini J-L, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 1 nov 2009;115(21):5038-47.
19. García Vicente AM, Soriano Castrejón Á, López-Fidalgo JF, Amo-Salas M, Muñoz Sanchez M del M, Álvarez Cabellos R, et al. Basal 18 F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography as a prognostic biomarker in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2015;42(12):1804-13.
20. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [18 F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 mai 2004;130(5):273-8.
21. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1 juin 1998;82(11):2227-34.
22. Groheux D, Sanna A, Majdoub M, de Cremoux P, Giacchetti S, Teixeira L, et al. Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer. *J Nucl Med*. 1 juin 2015;56(6):824-31.
23. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2010;37(11):2011-20.
24. Bral S, Vinh-Hung V, Everaert H, De Coninck P, Storme G. The Use of Molecular Imaging to Evaluate Radiation Fields in the Adjuvant Setting of Breast Cancer: A Feasibility Study. *Strahlenther Onkol*. févr 2008;184(2):100-4.
25. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*. juin 2007;16(3):219-42.
26. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. juin 1958;53(282):457-81.
27. Therneau TM, Grambsch PM. Residuals. In: *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2000 [cité 1 mai 2020]. p. 79-86. (Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Samet J, Tsiatis A. *Statistics for Biology and Health*). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-3294-8_4
28. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, et al. Prognostic Value of Nodal Ratios in Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2910-6.
29. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2002 [cité 1 mai 2020]. (Chambers J, Eddy W, Härdle W, Sheather S, Tierney L. *Statistics and Computing*). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-21706-2>

30. Diao W, Tian F, Jia Z. The prognostic value of SUVmax measuring on primary lesion and ALN by 18F-FDG PET or PET/CT in patients with breast cancer. *Eur J Radiol.* août 2018;105:1-7.
31. De Cicco C, Gilardi L, Botteri E, Fracassi SLV, Di Dia GA, Botta F, et al. Is [18F] fluorodeoxyglucose uptake by the primary tumor a prognostic factor in breast cancer? *The Breast.* févr 2013;22(1):39-43.
32. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med.* 1 mai 2009;50(Suppl_1):122S-150S.
33. Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO.* mars 2011;37(3):187-98.
34. . Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord M, et al. The Yield of 18F-FDG PET/CT in Patients with Clinical Stage IIA, IIB, or IIIA Breast Cancer: A Prospective Study. *J Nucl Med.* 1 oct 2011;52(10):1526-34.
35. Bos R, van der Hoeven JJM, van der Wall E, van der Groep P, van Diest PJ, Comans EFI, et al. Biologic Correlates of ¹⁸F Fluorodeoxyglucose Uptake in Human Breast Cancer Measured by Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol.* 15 janv 2002;20(2):379-87.
36. Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2002;29(10):1317-23.
37. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnould L, Cochet A, et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol.* oct 2012;23(10):2572-7.
38. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. 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.* 15 janv 2004;22(2):277-85.
39. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol.* mars 2007;18(3):473-8.
40. Pritchard KI, Julian JA, Holloway CMB, McCready D, Gulenchyn KY, George R, et al. Prospective Study of 2-[¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Assessment of Regional Nodal Spread of Disease in Patients With Breast Cancer: An Ontario Clinical Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 20 avr 2012;30(12):1274-9.
41. Hindie E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti J-L, Espie M. The Sentinel Node Procedure in Breast Cancer: Nuclear Medicine as the Starting Point. *J Nucl Med.* 1 mars 2011;52(3):405-14.
42. Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2015;154(3):591-608.
43. Li Q, Yan H, Zhao P, Yang Y, Cao B. Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Managing Metastatic Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep.* déc 2015;5(1):15746.
44. Michiels S, Pugliano L, Marguet S, Grun D, Barinoff J, Cameron D, et al. Progression-free survival as surrogate end point for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* juin 2016;27(6):1029-34.

45. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, Bonduelle Y, Cadranel J, Cs Toth I, et al. Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. *Eur Respir J*. 1 janv 2012;39(1):9-28.

Conclusion

Ce travail nous permet de confirmer l'intérêt de la réalisation d'un TEP scanner pré-opératoire dans le cadre des néoplasies mammaires. Le statut positif de la TEP en axillaire est associé à une survie globale diminuée de manière significative.

En limitant l'analyse aux tumeurs du sein dont la taille est supérieure à 2 centimètres, la significativité des résultats est augmentée, ce qui est cohérent avec les recommandations actuelles françaises.

Les résultats de cette étude peuvent avoir des implications dans la sélection et l'adaptation des traitements du cancer du sein.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRENOM : Justine PERRIN

SUJET DE LA THSE : Valeur pronostique de la fixation axillaire de la TEP au 18-FDG
pré-traitement dans les cancers du sein opérables

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine spécialisée

ANNEE : 2020

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2020ANTI0582

MOTS CLEFS : cancer du sein . Médecine nucléaire . 18-FDG . Pronostique . Survie

Objectif : comparer la valeur pronostique de l'hypermétabolisme du 18-FDG axillaire avant traitement chez des patientes opérables atteintes d'un cancer du sein.

Patients et méthodes : 104 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire ont subi un TEP scanner. Les critères de sélection étaient les suivants : confirmation histologique, TEP au 18-FDG effectuée avant le traitement et chirurgie mammaire intégrée au plan de traitement initial.

Résultats : la positivité nodale axillaire de la TEP est associée à une survie globale significativement plus courte à 16 ans de suivi ($p = 0,027$). La survie globale était également significativement plus courte selon le statut nodal du sternum ($p = 0,005$). La significativité était augmentée avec une positivité nodale sternale et axillaire combinée ($p = 0,0064$) ou des localisations sternales et distantes ($p = 0,0084$).

Conclusion : une TEP axillaire préopératoire positive dans un cancer du sein est associée à une survie globale significativement plus faible.

JURY : Président : M Karim FARID Professeur

Juges : M Jean ROUDIE Professeur
: M Jean-Paul BEREGLI Professeur
: Mme Clarisse JACHIM-CONTARET Maître de
conférence Universitaire
: M Vincent VINH-HUNG Docteur
