



institut**Curie**

# Place de la TEP/TDM dans les cancers du sein métastatiques

Jean-Louis ALBERINI

Service de Médecine Nucléaire

Université Versailles – St-Quentin



# Diagnostic de métastase d'emblée ou durant l'évolution

---

Médiane survie = 24 mois (jusqu'à 10 ans)

Tournant avec traitement dans une intention palliative et non plus curative

- Chimio ou hormonothérapie en fonction du statut hormonal
- Thérapies ciblées
- Radiothérapie antalgique externe ou interne
- Eviter toxicité et amélioration de la qualité de vie

Place de la TEP/TDM au FDG

- diagnostic préthérapeutique ou de récidence
  - prédire et évaluer la réponse tumorale pour plusieurs lésions et/ou organes (foie, squelette, ganglions) en fonction de la stratégie thérapeutique
-

# Diagnostic de récurrences ou métastases

---

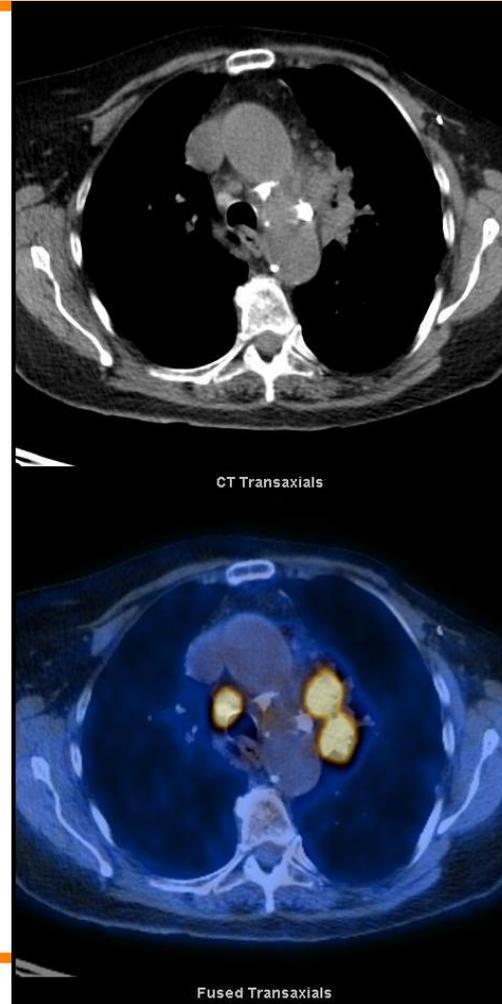
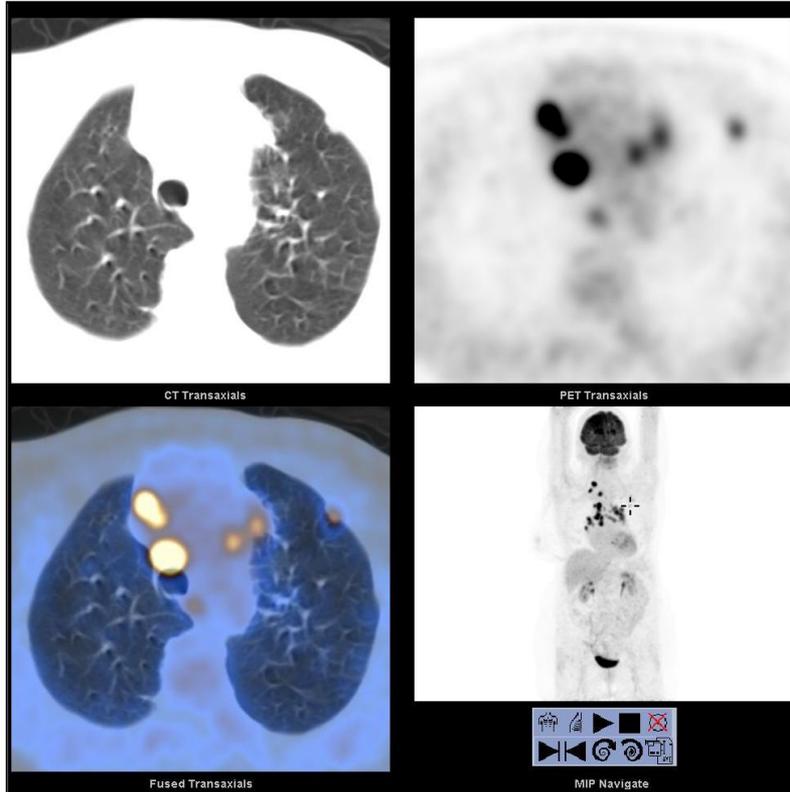
Locale: mammographie-échographie +/- IRM  
Suivi clinique et biologique (CA 15-3 +/- ACE)

TEP/TDM au FDG performante pour la détection des sites de récurrences en cas d'élévation du CA 15-3

| <b>n = 228</b>                   | <b>PET/CT</b> |
|----------------------------------|---------------|
| <b>Sensitivity</b>               | <b>94%</b>    |
| <b>Specificity</b>               | <b>85%</b>    |
| <b>Positive predictive value</b> | <b>97%</b>    |
| <b>Negative predictive value</b> | <b>74%</b>    |
| <b>Accuracy</b>                  | <b>92%</b>    |

Champion, Cancer 2011

# Récidive biologique (CA 15.3)



## American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer

*Lyndsay Harris, Herbert Fritsche, Robert Mennel, Larry Norton, Peter Ravdin, Sheila Taube, Mark R. Somerfield, Daniel F. Hayes, and Robert C. Bast Jr*

*CA 15-3 and CA 27.29 to contribute to decisions regarding therapy for metastatic breast cancer*

For monitoring patients with metastatic disease during active therapy, CA 27.29 or CA 15-3 can be used in conjunction with diagnostic imaging, history, and physical examination. Present data are insufficient to recommend use of CA 15-3 or CA 27.29 alone for monitoring response to treatment. However, in the absence of readily measurable disease, an increasing CA 15-3 or CA 27.29 may be used to indicate treatment failure. Caution should be used when interpreting a rising CA 27.29 or CA 15-3 level during the first 4-6 weeks of a new therapy, since spurious early rises may occur. ***There is no change from the guideline published in 2000.***

# Evaluation de l'efficacité thérapeutique

---

## Outils

Biologie: CA 15-3; CTC; ADN circulant

Imagerie: TDM; IRM; scintigraphie osseuse; TEP/TDM

Basée sur évolution du volume tumoral, mais non applicable pour les lésions pleurales ou osseuses; possible après plusieurs cycles de chimiothérapie (4-6) et parfois avec réponse dissociée

---

# Avantages de la TEP/TDM

---

Exploration corps entier

Association d'informations fonctionnelles et morphologiques

Les modifications fonctionnelles précèdent les modifications morphologiques

Modifications fonctionnelles plus pertinentes pour les thérapies ciblées dont l'hormonothérapie

Différenciation entre nécrose/fibrose et tissu tumoral résiduel plus fiable avec le FDG

---

# Métastases et FDG

|                                       | n  | topo                                     | chrono                       | ΔSUV                                                              | survie                                                                                                 |                                                               |
|---------------------------------------|----|------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Specht<br>Br Cancer Res<br>Treat 2007 | 28 | osseuse                                  | pre, intervalle<br>de 4.9 mo | 40%                                                               | MR: TTP plus long (p=0.0054)<br>non MR: risque de progresser x2                                        | rétrospectif<br>med suivi:18 mo                               |
| Couturier<br>Clin Cancer Res<br>2006  | 20 | 15 osseuse<br>14 ganglion<br>17 viscéral | pre, C1, C3                  | 40%                                                               | MR: C3 prédictif de CR à C6<br>(p=0.02) et OS                                                          | non corrélé au<br>taux de CA15-3                              |
| Cachin<br>JCO 2006                    | 47 | 16 osseuse<br>31 viscéral                | pre, C3                      | 100%                                                              | MR: survie médiane = 24 vs 10 mo<br>(p<0.001) ; facteur prédictif de<br>survie puissant et indépendant | chimio intensive<br>med suivi:87 mo                           |
| Dose Schwartz<br>J Nucl Med<br>2005   | 11 | 26 lésion<br>4 osseuse                   | pre, C1, C2                  | visuel                                                            | MR: OS = 19.2±13.6 mo vs<br>8.8±6.7 mo (p NS)                                                          | Différence<br>MR – non MR à<br>C1 (p=0.02) et<br>C2 (p=0.003) |
| Gennari<br>Clin Breast<br>Cancer 2000 | 13 | viscéral                                 | pre, J8, C6                  | ΔSUV à C1 et C6 (18-77%) et (44-90%) si CR vs<br>stable si non CR |                                                                                                        |                                                               |

TTP: Time To Progression - OS: Overall Survival - CR: Clinical Response - MR: Metabolic Response

# Evaluation très précoce de la réponse tumorale à l'hormonothérapie par FDG

---

**70% des cancers expriment des récepteurs hormonaux (RH)**, mais réponse objective au traitement pour 30 à 40% des patients

**“Flare reaction” clinique** pour des lésions osseuses et des tissus mous et cutanés pour **5-20%** des patients

« **Metabolic flare** » 7-10 j après le début de l'hormonothérapie

prédictif de la réponse observée

- pour 20/21 répondeurs (tamoxifène)
- pour 51 patients (antiaromatases et fulvestrant) avec valeur pronostique sur survie globale ( $P = 0.0062$ )

---

Mortimer, Clin Cancer Res 1996; Dehdashti, Breast Cancer Res Treat 2009

# Evaluation de la réponse tumorale

---

## Valeur pronostique de la Réponse Métabolique (RM) sur survie globale et sans progression après un mois de traitement hormonal

**23 ptes avec cibles hypermétaboliques pré-thérapeutiques suivies sur 5 ans**

**lésions osseuses (n=15), ganglionnaires (n=12), pariétales (n=4), mammaires (n=5), pulmonaires (n=3), hépatiques (n=2)**

**avant traitement et après au moins un mois de traitement (intervalle de  $10 \pm 4$  weeks)**

**Différence significative ( $p < 0,0001$ ) de la médiane de survie sans progression entre RM partielle ou stable vs en progression (critères EORTC) :**

- 19 mois en cas de RM partielle (52%) et 27 mois en cas de RM stable (22%)
- vs 6 mois en cas de progression métabolique (26%)

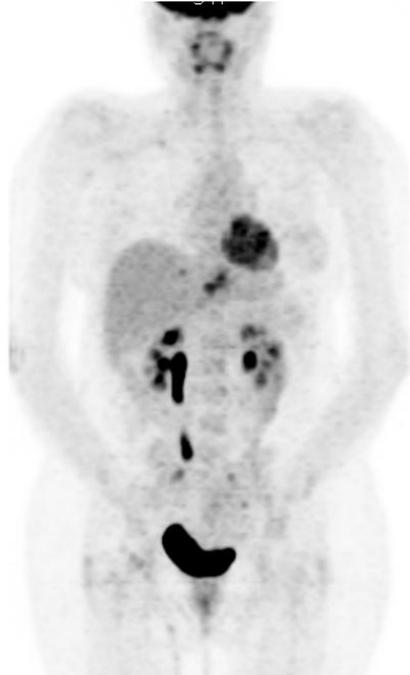
**3 patientes avec RM partielle et stable sans progression après 43, 47 et 53 mois de suivi**

---

Mortazavi-Jehanno, Eur J Nucl Med Mol Imag 2012

# Réponse Métabolique Partielle

---



**TEP1**



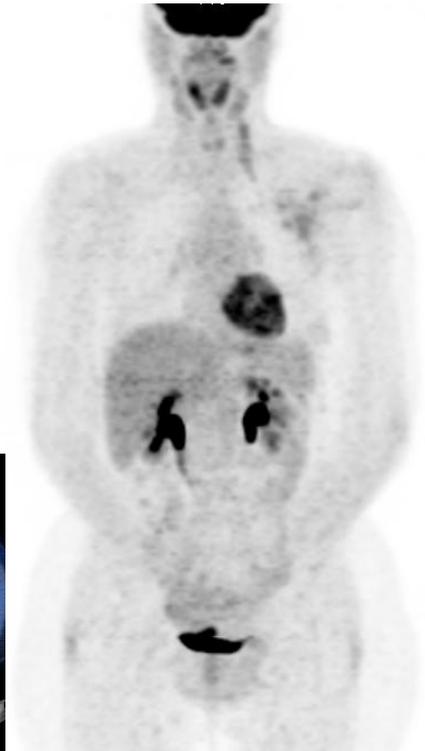
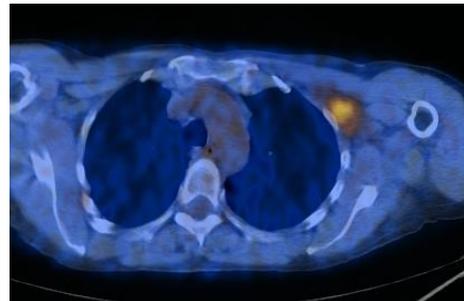
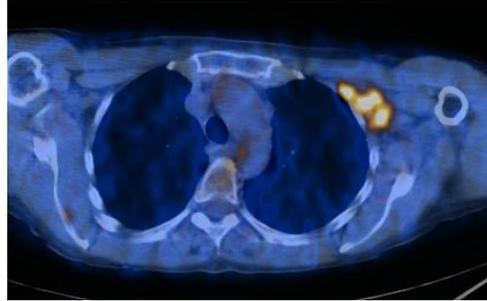
**TEP2**

# Réponse Métabolique Partielle

---



**TEP1**



**TEP2**

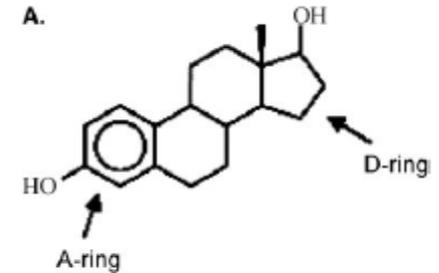
# Prédiction et évaluation de la réponse à l'hormonothérapie par FES

## FES $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroestradiol- $17\beta$

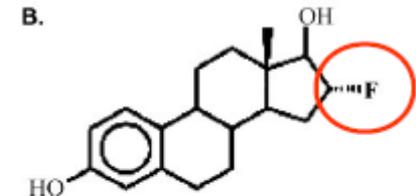
Captation plus élevée pour les métastases de patients (n=40) répondeurs que non répondeurs sur TEP préthérapeutiques

Captation tumorale diminue après l'induction de traitements antiestrogéniques (intervalle entre 2 TEP: 16 j; de 5 à 68) (n=47)

et dans 2 séries de patients avec maladie avancée et/ou métastatique (n=40 and 51, respectivement).



Oestradiol



FES ( $^{18}\text{F}$ )

McGuire, J Nucl Med 1991; Mortimer, JCO 2001; Linden, JCO 2006;  
Dehdashti, Breast Cancer Res Treat 2009

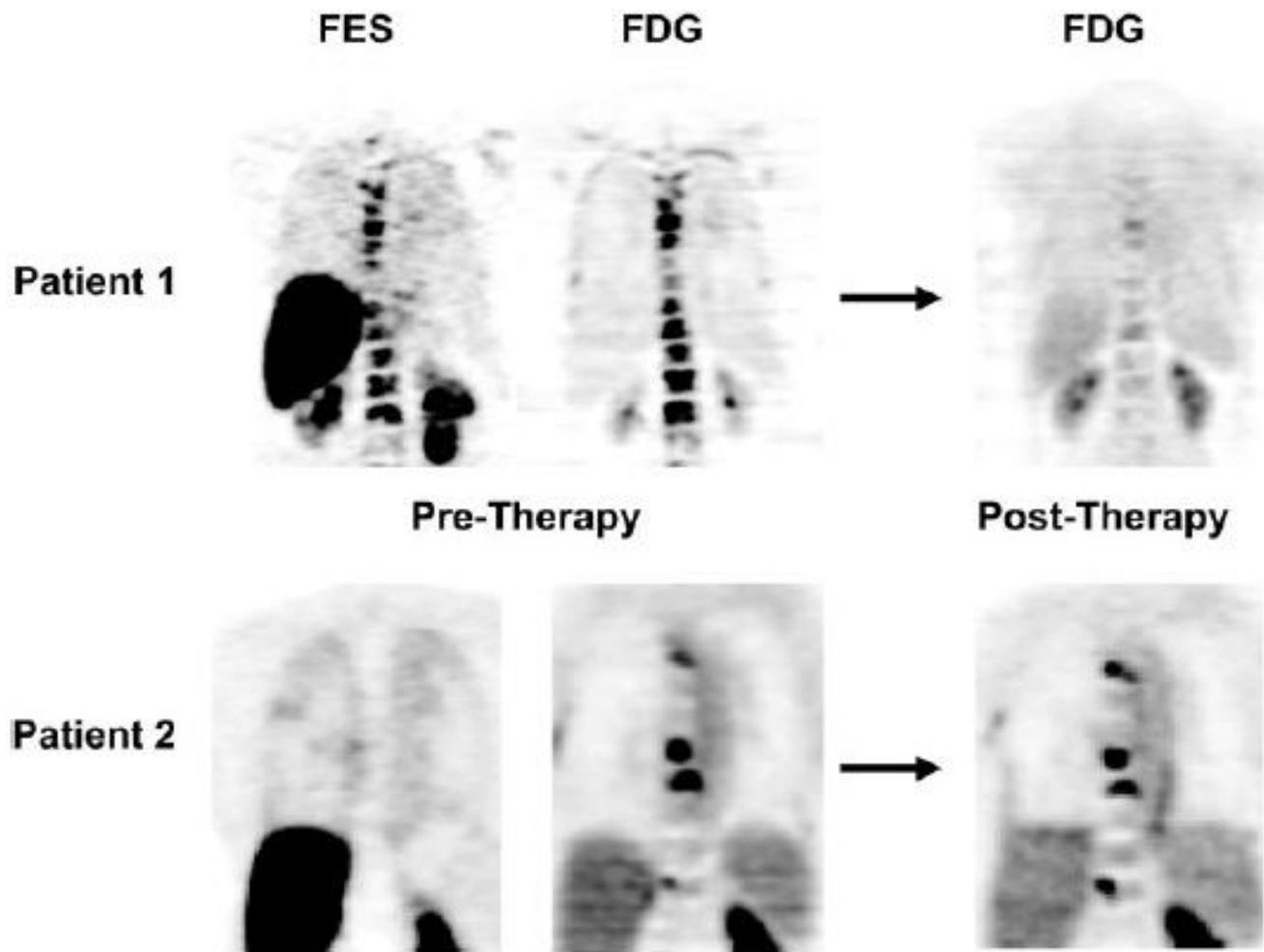
# Evaluation de la réponse à l'hormonothérapie par TEP au FES

---

- FES aurait une meilleure valeur prédictive de la réponse à l'hormonothérapie que présence des RH sur la tumeur primitive en IHC
- Intensité du signal FES corrélée à la mesure quantitative des RH *in vitro* sur la tumeur primitive
- Perte de l'expression des RO et RP pour 10-20% des cancers du sein métastatiques
- Cartographie *in vivo* de la présence et la fonctionnalité des RO pour les métastases

---

Dehdashti, Breast Cancer Res Treat 2009;  
Peterson, J Nucl Med 2008



From Linden, JCO 2006

# Métastases osseuses

---

## Intérêt de l'analyse combinée TEP et TDM

**Bone metastases in patients with metastatic breast cancer : morphologic and metabolic monitoring of systemic therapy with integrated PET/CT.**

Représente 75% des patientes avec **cancer du sein métastatique**

102 patientes traitées par chimiothérapie +/- hormonothérapie

Pour des lésions ostéolytiques

↓ intensité en TEP

+ réaction de condensation en TDM



↑ durée de réponse (RR 2,4 ; P=0,003)

↑ intensité en TEP

↓ densité des lésions osseuses en TDM

sur 2 examens de TEP/TDM réalisés avec un délai moyen de 4 semaines

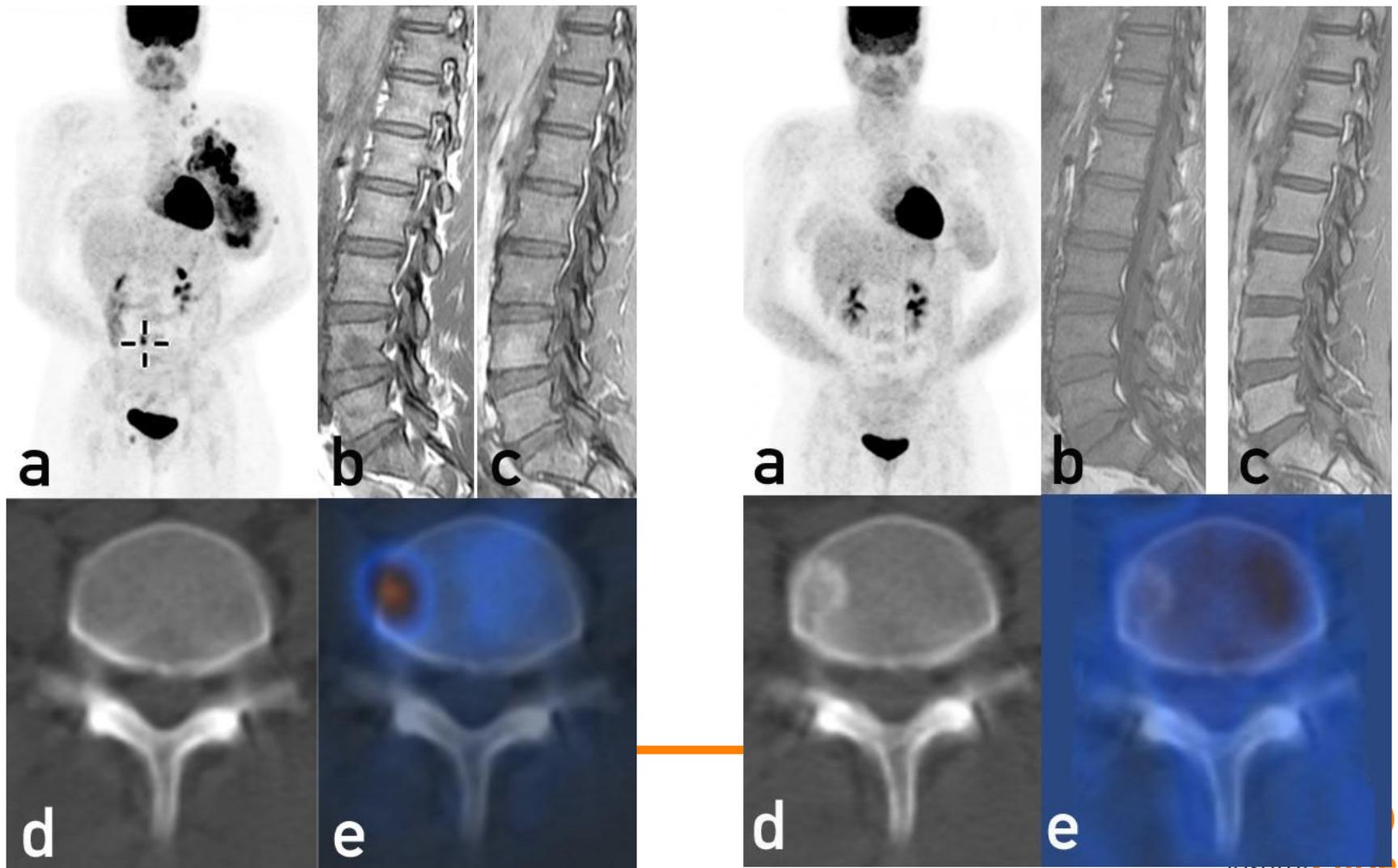


risque de progression significatif

---

Tateishi, Radiology 2008

# Réponse métabolique complète en TEP/TDM



# TEP/TDM

---

- Quand ?

Suspicion de récurrence; Evaluation de l'efficacité thérapeutique

- Quels patients ?

Métastases viscérales et/ou osseuses

Sous traitement endocrinien ou cytotoxique

- Quels traceurs ?

FDG; FES

---

# Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale

---

| Organe | Niv | Indications GBU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Objectifs                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sein   | A   | <p>cancers à risque élevé de métastases : stade IIIA, IIIB et au-delà (T4d) ou en cas de signe d'appel clinique (plus sensible que la TDM)</p> <p>en cas de métastase ganglionnaire axillaire prévalente : N1 prévalent ou lors du diagnostic initial</p> <p>indiquée si T3N1 ; par contre la TEP est discutée si T1N1 (stade IIA) ou T2N1 (stade IIB) et avis RCP</p> | <p>initial (notamment avant chimiothérapie)</p> <p>bilan d'extension métastatique ganglionnaire extra-axillaire (mammaire interne, sous pectoral, sus et sous claviers), viscérales ou osseuses occultes</p> <p>évaluation thérapeutique : utile en néo-adjuvant et reconnu en phase métastatique</p> |

## Niveau scientifique de preuves

A: solidement établie scientifiquement

B: présomptions scientifiques

C: opinions d'experts

---

Site <http://gbu.radiologie.fr/>

Table 1 Medicare Coverage of PET in Cancer

| NCCN                   | Previous Framework (as of January 2005) |                      |                                      |                      | New Framework (as of April 2009)      |                                          |
|------------------------|-----------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
|                        | Diagnosis                               | Initial Staging      | Restaging (and Suspected Recurrence) | Treatment Monitoring | Initial Treatment Strategy Evaluation | Subsequent Treatment Strategy Evaluation |
| Breast                 | NC                                      | Covered*             | Covered                              | Covered              | Covered†                              | Covered                                  |
| Cervix                 | CED                                     | Covered‡/CED         | CED                                  | CED                  | Covered‡/CED                          | Covered                                  |
| Colorectal             | Covered                                 | Covered              | Covered                              | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| Esophagus              | Covered                                 | Covered              | Covered                              | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| Head and neck          | Covered                                 | Covered              | Covered                              | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| Lymphoma               | Covered                                 | Covered              | Covered                              | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| Melanoma               | Covered                                 | Covered <sup>§</sup> | Covered                              | CED                  | Covered <sup>§</sup>                  | Covered                                  |
| Myeloma                | CED                                     | CED                  | CED                                  | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| NSCLC                  | Covered                                 | Covered              | Covered                              | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| Ovary                  | CED                                     | CED                  | CED                                  | CED                  | Covered                               | Covered                                  |
| Prostate               | CED                                     | CED                  | CED                                  | CED                  | NC                                    | CED                                      |
| Thyroid                | Covered                                 | Covered              | Covered <sup>¶</sup>                 | CED                  | Covered                               | Covered <sup>¶</sup> /CED                |
| All other solid tumors | CED                                     | CED                  | CED                                  | CED                  | Covered                               | CED                                      |

Abbreviations: CED, coverage with evidence development; NC, non-covered; NSCLC, non-small cell lung cancer.

\*Non-covered for initial staging of axillary lymph nodes.

†Non-covered for diagnosis and/or initial staging of axillary lymph nodes. Covered for staging of metastatic disease.

‡Covered for initial staging with negative conventional imaging for extrapelvic metastasis. All other uses are CED.

§Non-covered for initial staging of regional lymph nodes. Other uses for initial staging are covered.

¶Covered for restaging of previously treated cancers of follicular cell origin with negative I-131 whole-body scintigraphy and rising thyroglobulin (> 10 ng/mL).



# FES

---

TEP-FES permettrait d'établir la présence et la fonctionnalité de RH pour des lésions métastatiques ou de récurrence et constituer un meilleur index prédictif de réponse à l'hormonothérapie qu'un test *in vitro*  
(le plus svnt non réalisée sur les métastases)

Pas de corrélation entre la captation par les métastases et la concentration de RO *in vitro* de la tumeur primitive

---