

DES Radiologie - 8 décembre 2015

Imagerie par Médecine Nucléaire et cancer du Sein

*Pr Elif Hindié - CHU Bordeaux
&
Dr David Groheux - Hôpital Saint-Louis, APHP*

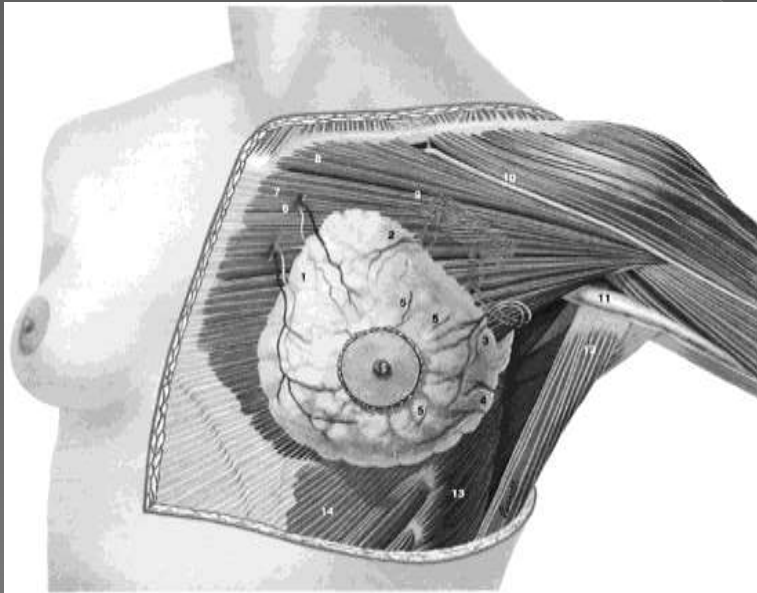
Thématiques abordées

- Ganglion Sentinelle
- ^{18}F FDG-TEP/TDM et bilan initial de patientes à Haut risque
- ^{18}F FDG-TEP/TDM dans la suspicion de récurrence.

Ne seront pas abordées ici

- Evaluation par ^{18}F FDG-TEP de la réponse thérapeutique (*chimiothérapie néoadjuvante, traitement de la maladie métastatique*)
- Scintigraphie osseuse
- Traceurs TEP autres que FDG (FES, FLT, imagerie des récepteurs HER2)

Technique du ganglion sentinelle et cancer du sein



» Concept

» Apport en clinique

» Importance d'un examen optimisé

» Questions diverses

The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point.

Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M.

J Nucl Med. 2011; 52:405-14. Review

Concept

- progression ordonnée de l'invasion ganglionnaire, qui suit l'ordre de drainage à partir du site tumoral.
- permet de prédire l'absence d'atteinte ganglionnaire si le premier relais est indemne.

La technique du ganglion sentinelle est utilisée dans plusieurs cancers : sein, mélanome, ORL, K du col, prostate,...

Objectif dans le cancer du sein

Eviter aux patientes la morbidité du curage axillaire, si inutile.

Tout en maintenant l'information pronostique et décisionnelle concernant la présence ou l'absence d'envahissement Gg.

INDICATIONS

Dans le cancer du sein, la technique a été largement utilisée pour les tumeurs invasives, N0 clinique, à faible prévalence d'atteinte ganglionnaire, essentiellement les T1 (et T2 de petite taille)

Les indications se sont progressivement élargies

Identification du premier relai ganglionnaire « ganglion(s) sentinelle(s) »

Se fait en injectant à proximité de la tumeur, ou en périaréolaire:

- un radio-colloïde (*avant l'intervention*)

et/ou

- un colorant « bleu patenté » (*lors de l'intervention*)

Suite à la migration au niveau des voies lymphatiques, l'identification du (des) ganglion(s) sentinelle(s) se fait :

- Par la scintigraphie préopératoire
- Par la radioactivité détectée à l'aide d'une sonde per-opératoire
- Visuellement par leur coloration

Les radio-pharmaceutiques utilisés

Les radio-traceurs du système lymphatique les plus couramment utilisés sont des **radiocolloïdes** de taille voisine de 50 nm. Après leur migration, ils sont phagocytés par les cellules histio-monocytaires du ganglion sentinelle:

- **Le sulfure de rhénium colloïdal** marqué au technétium-99m.
- **Nanocolloïdes d'albumine humaine** marquée au technétium-99m.

Un autre type de radio-traceur **le 99mTc-tilmanocept** (lymphoseek), proche du dextran, se lie à des récepteurs spécifiques (récepteur de mannose) présents à la surface des cellules histio-monocytaires du ganglion sentinelle.

[The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers.](#)

Giammarile F, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1463-77.

Scintigraphie préopératoire

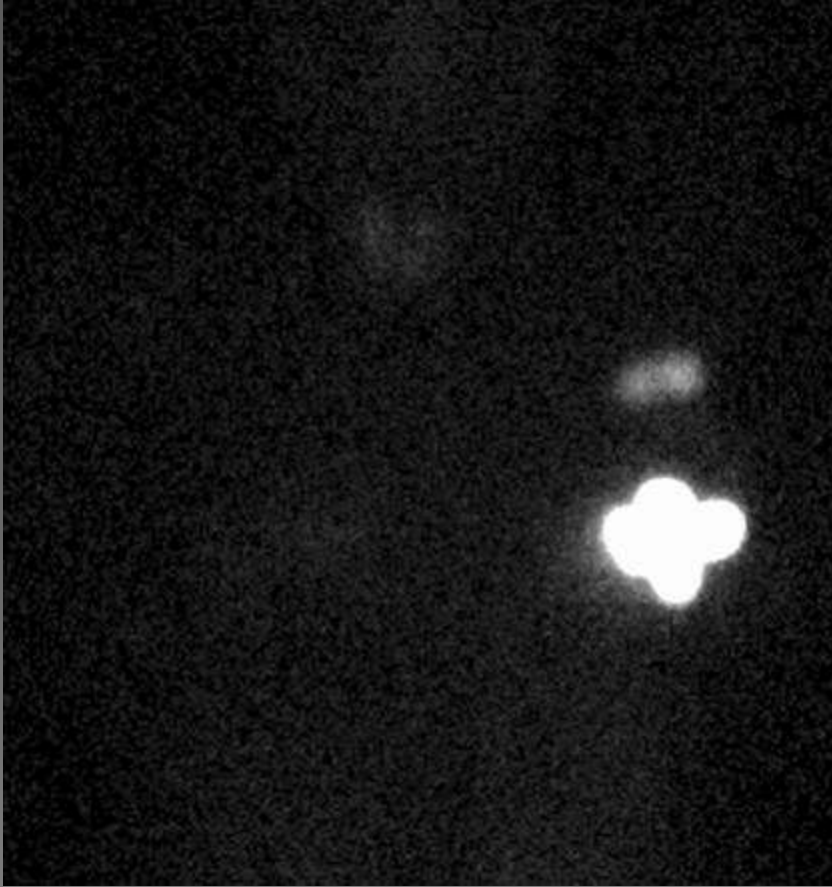
Elle fourni au chirurgien une cartographie du (ou des) ganglion(s) sentinelle(s).

La scintigraphie peut être réalisée la veille de l'intervention ou le jour même

Acquisitions des images, repérage et marquage cutané

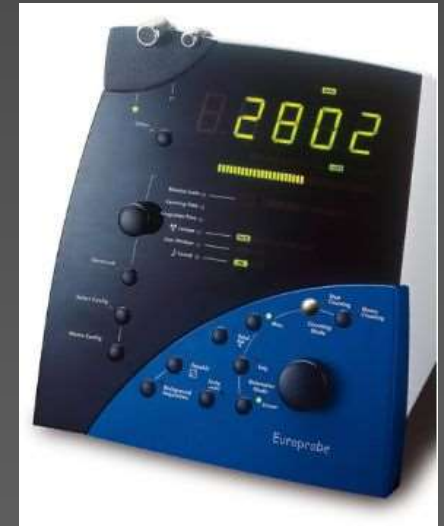
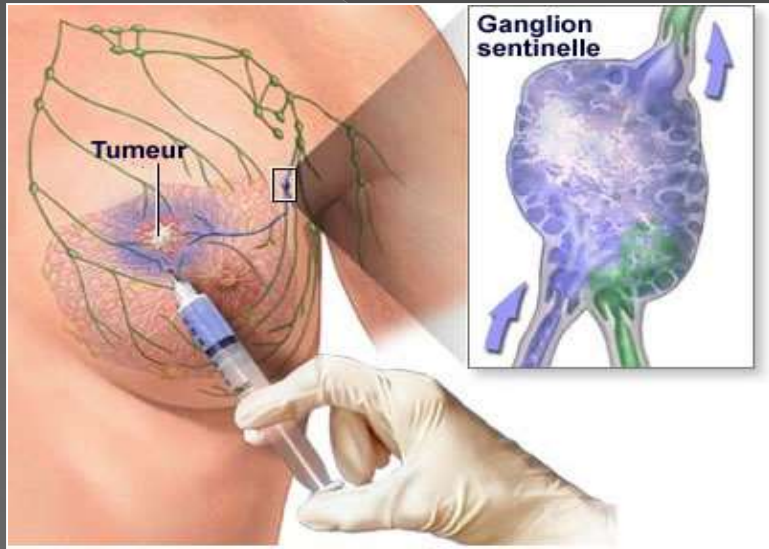


Scintigraphie planaire avec 2 incidences : FA, profil



Hindié E, Groheux D, Espie M, et al. La technique du *ganglion sentinelle* dans le cancer du sein.
Bull Cancer 2009;96:713-25.

Injection du Bleu patenté et chirurgie



Examen anatomopathologique

En fonction des résultats de l'examen du « ganglion sentinelle » (fournis pendant l'intervention, ou le plus souvent après l'intervention) la patiente sera soumise ou non au curage axillaire.

La technique du ganglion sentinelle a réduit la morbidité

Essai ALMANAC :

1031 patientes ont été randomisées pour subir

– soit un curage axillaire d'emblée

– soit la technique du ganglion sentinelle suivie d'une réintervention si ganglion positif

• Le risque de **lymphoedème** était de **13%** dans le groupe curage axillaire d'emblée vs. **5%** pour le groupe avec technique du ganglion sentinelle.

• Le risque de **dysesthésies** était de **31%** vs. **11%**

Mansel RE, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.

J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 599-609.

Introduction de la technique du ganglion sentinelle et survie sans récurrence

Essai NSABP B-32 :

5611 femmes

Groupe 1 = gg sent + curage

Groupe 2 = gg sent et curage si gg positif

Survie sans récurrence à 8 ans = 82.4% pour le groupe 1

81.5% pour le groupe 2

A 8 ans de suivi, la survie globale, la survie sans récurrence et le contrôle régionale sont équivalents entre les 2 groupes.

Krag DN, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):927-33.

◎ Questions diverses

Faut-il effectuer un gg sentinelle en cas de tumeur in situ ?

- ◉ **Normalement**, un carcinome in situ ne donne pas d'atteinte ganglionnaire.
- ◉ Toutefois, si une composante infiltrante est découverte après mastectomie, la technique du gg sentinelle ne pourra être appliquée dans un 2^{ème} temps.

- ◉ Certains auteurs préconisent d'effectuer un **gg sentinelle pour**:
 - > les « Carcinomes in situ à haut risque de composante infiltrante occulte »
 - > et/ou « en cas de mastectomie »

Faut-il élargir la technique aux tumeurs de plus grande taille et aux tumeurs multicentriques ?

- Le risque d'envahissement gg augmente avec la taille de la tumeur.
- Effectuer la technique du ganglion sentinelle en cas de tumeur de trop grande taille expose un pourcentage important de patientes à une deuxième intervention.
- Le risque de faux négatif de la technique est également plus grand.
- *Consensus de St Paul de Vence (2011): taille élargie à 5cm.*
- Le taux de N+ est élevé en cas de multicentricité (~61% Knauer et al.)
L'indication du ganglion sentinelle est discutée. Certains auteurs préfèrent le curage axillaire d'emblée.

Knauer M, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy: a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3374-80.

Associer les deux techniques colorimétrique et radio-isotopique

La combinaison des 2 techniques augmente le taux d'identification et réduit le taux de faux-négatif.

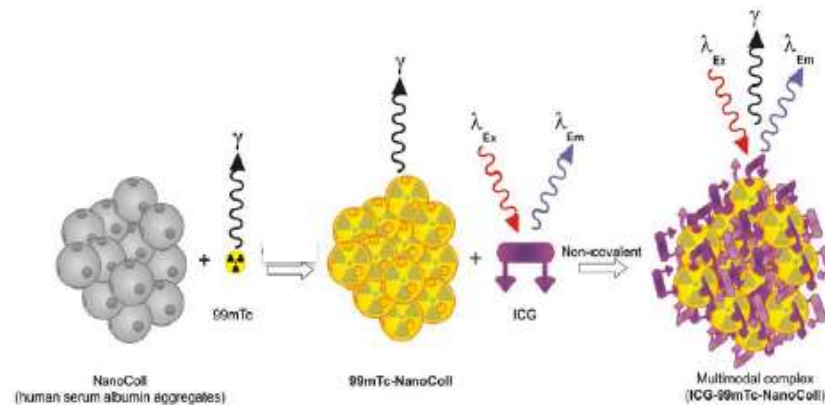
Dans l'essai ALMANAC (Goyal et al. *Breast Cancer Res Treat* 2006) portant sur 815 patientes et associant les deux techniques, le taux d'identification était de 85,6% par le bleu, 85,6% par le radioisotope, et de 96% par les deux techniques combinées.

Parmi les 276 patientes avec envahissement gg, le taux de faux-négatif était de 9% pour le bleu, 11% pour l'isotope, et 6,5% en prenant en compte les deux techniques.

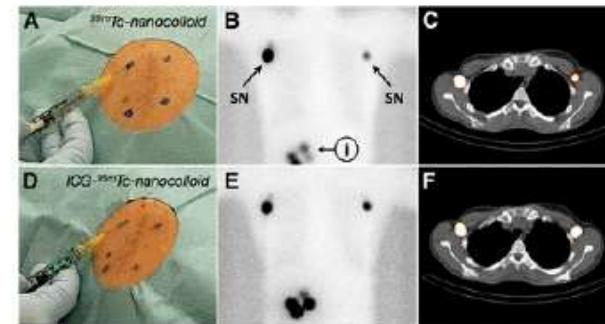
Perspectives de traceurs mixtes (radioactifs et fluorescents)

Ex: albumine colloïdale marquée au Tc99m et indocyanine green

^{99m}Tc -Nanocoll-ICG



- Diamètre moyen 20 nm
- Interaction entre le fluorophore et les acides gras de l'albumine
- Même voie de drainage que le Nanocoll
- 1 seule injection (50 X moins ICG)
- Dans le futur imagerie hybride optique/SPECT ?
- Pas de différence protocole 1j /2j



Brounwer et al. 2012

Intérêt de la scintigraphie préopératoire

- Elle fournit au chirurgien une cartographie du nombre et emplacement des ganglions sentinelles permettant de réduire l'étendue de la dissection et la morbidité.
- Elle permet de se préparer aux situations inattendues (ganglions multiples, localisation inhabituelle du gg...).
- Elle permet de repérer un gg de la CMI dans environ 20% des cas (si injection péri-T)

Kim SC, Kim DW, Moadel RM, et al. Using the intraoperative hand held probe without lymphoscintigraphy or using only dye correlates with higher sensory morbidity following sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2005;3:64.

L'absence de visualisation d'un ganglion sentinelle en scintigraphie est une information utile

Dans une étude Marseillaise (*Brenot-Rossi et al.*), l'envahissement ganglionnaire était de 31.6% pour l'ensemble de la série et de 63% pour le sous groupe où la scintigraphie ne visualisait pas de ganglion.

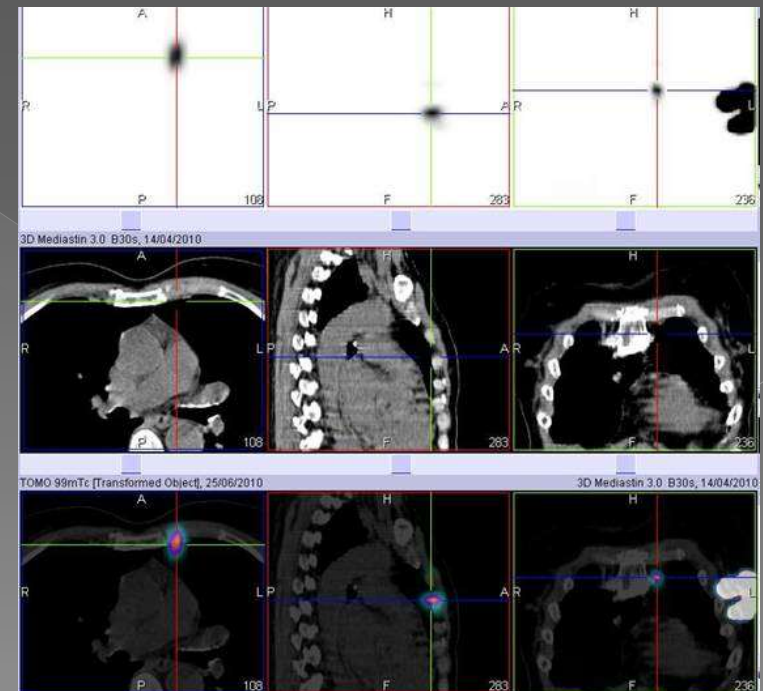
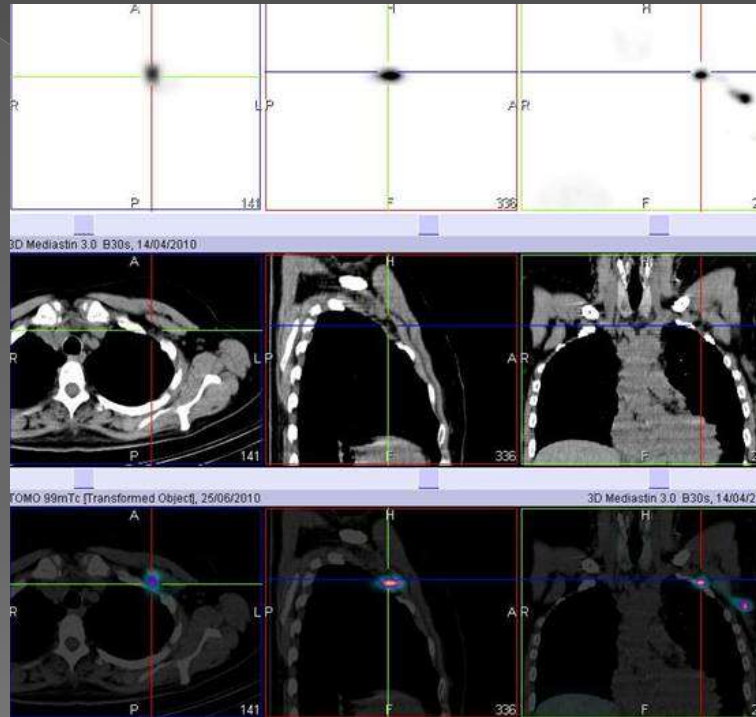
En pratique, devant une scintigraphie négative faite par une équipe expérimentée, il est souhaitable d'effectuer une échographie du creux axillaire, et probablement d'envisager un curage d'emblée.

La SPECT-CT est-elle utile ?

- L'utilisation d'une gamma caméra équipée d'un scanner « SPECT-CT » améliore les performances de la technique du ganglion sentinelle dans les tumeurs de la sphère ORL, le cancer du col utérin, le mélanome, etc..

L'intérêt pour le cancer du sein en pratique courante est plus limité.

La SPECT-CT est utile en cas de drainage complexe



*The sentinel node procedure in breast cancer:
nuclear medicine as the starting point.*

Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M.
J Nucl Med. 2011; 52:405-14.

Quel site d'injection est préférable pour le radiotraceur ?

Les 2 sites fréquents sont : en **subaréolaire** (*périaréolaire*) **ou** en **péritumorale**.

Le premier permet une bonne reproductibilité, un taux plus élevé de radioactivité au niveau du ganglion sentinelle.

Le deuxième donne en théorie un meilleur reflet du drainage de la tumeur et c'est le seul qui permet d'identifier des voies de drainage extra-axillaire (chaîne mammaire interne).

Gg sentinelle et drainage mammaire interne

Team (city)	Patients	Tumor size	Axilla Positive	% with IM drainage	Successful IM biopsy (%)	positive IM biopsy	% IM positivity when axilla negative	% IM positivity when axilla positive
Estourgie (47) (Amsterdam)	691	Median 1.8 cm	34% (222/659)	22% (n=150)	130 (87%)	17% (n=22)	8.4% (9/107) §	56% (13/23) §
Paredes (48) (Barcelona)	323	< 3cm	NA	17% (n=55)	32 (58%)	16% (n=5)	4.3% (1/23)	44% (4/9)
Leidenius (49) (Helsinki)	984	T1-T2 (T1: 73%)	41% (n=400)	14% (n=138)	121 (88%)	15% (n=18)	8.7% (8/92) §	35% (10/29) §
Madsen (50) (Utrecht)	506	T1-T2 (T1: 63%)	42% (n=210) (1-3 in 174)	22% (n=109)	85 (78%)	24% (n=20)	7% (4/57) §	57% (16/28) §
Heuts (51) (Maastricht)	764	T1: 52% T2: 42% T3: 6%	46% (n=351)	22% (n=166)	115 (69%)	24% (n=28)	13% (7/53)	34% (21/62)
Bourre (52) (Grenoble)	608	T1 only (73% ≤1cm)	25% (n=150)	28% (n=174)	161 (93%)	11% (n=18)	5.4% (7/129) §	34% (11/32) §
Total	3876		~38% (1333/3521)	20.4% (792/3876)	644 (81.3%)	17.2% (111/644)	7.8% (36/461)	41 % (75/183)

Internal Mammary Visualization Rate and Biopsy Results: Data from Six Prospective Studies

Lymphoscintigraphy Can Select Breast Cancer Patients For Internal Mammary Chain Radiotherapy.

Hindié E, Groheux D, Hennequin C, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83: 1081-8.

La sélection des patientes pour une radiothérapie de la chaîne mammaire interne est une problématique importante

Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer.

Poortmans PM, et al; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups.
N Engl J Med. 2015;373:317-27.

Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer.

Whelan TJ, et al; MA.20 Study Investigators.
N Engl J Med. 2015;373:307-16.

TEP-TDM au ^{18}F FDG et CANCER DU SEIN

Place de la TEP dans le bilan initial

Ce qui est bien établi:

La TEP-TDM au ^{18}F FDG n'a aucun rôle pour les patientes classées cliniquement T1N0, et elle ne peut se substituer à la technique du ganglion sentinelle

- Veronesi U, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. Ann Oncol 2007;18:473-478.

Les recommandations concernant la TEP-TDM au ^{18}F FDG dans le bilan d'extension des tumeurs de grande taille ou localement avancées divergent

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 ^{18}F FDG ou par l'imagerie conventionnelle (*radiographie thorax + écho hépatique + scintigraphie osseuse ou TDM thoraco-abdominale + scintigraphie osseuse*).

NCCN (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.»

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

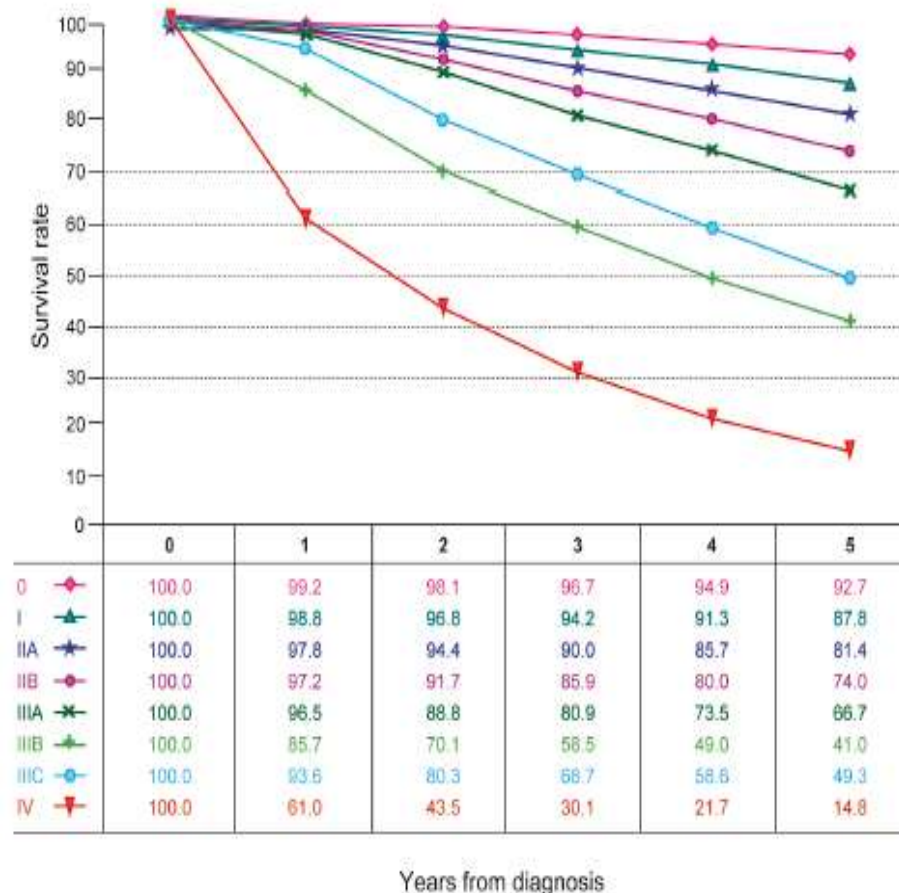
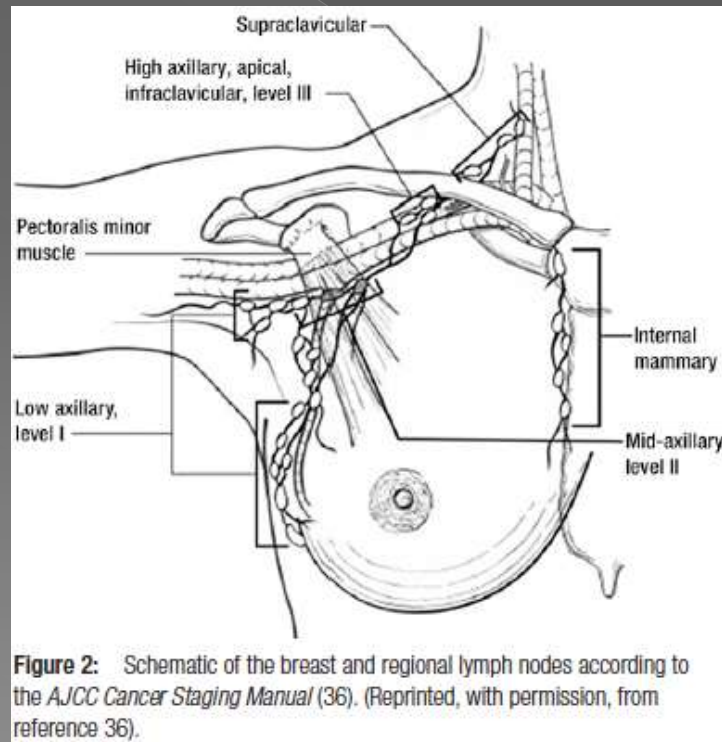


FIGURE 32.3. Observed survival rates for 211,645 cases with carcinoma of the breast. Data from the National Cancer Data Base (Commission on Cancer of the American College of Surgeons and the American Cancer Society) diagnosed in years 2001–2002. Stage 0 includes 30,263; Stage I, 85,278; Stage IIA, 43,047;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

Que peut-on attendre de la TEP-TDM ?

- La détection des métastases distantes
- La détection d'une atteinte ganglionnaire N3

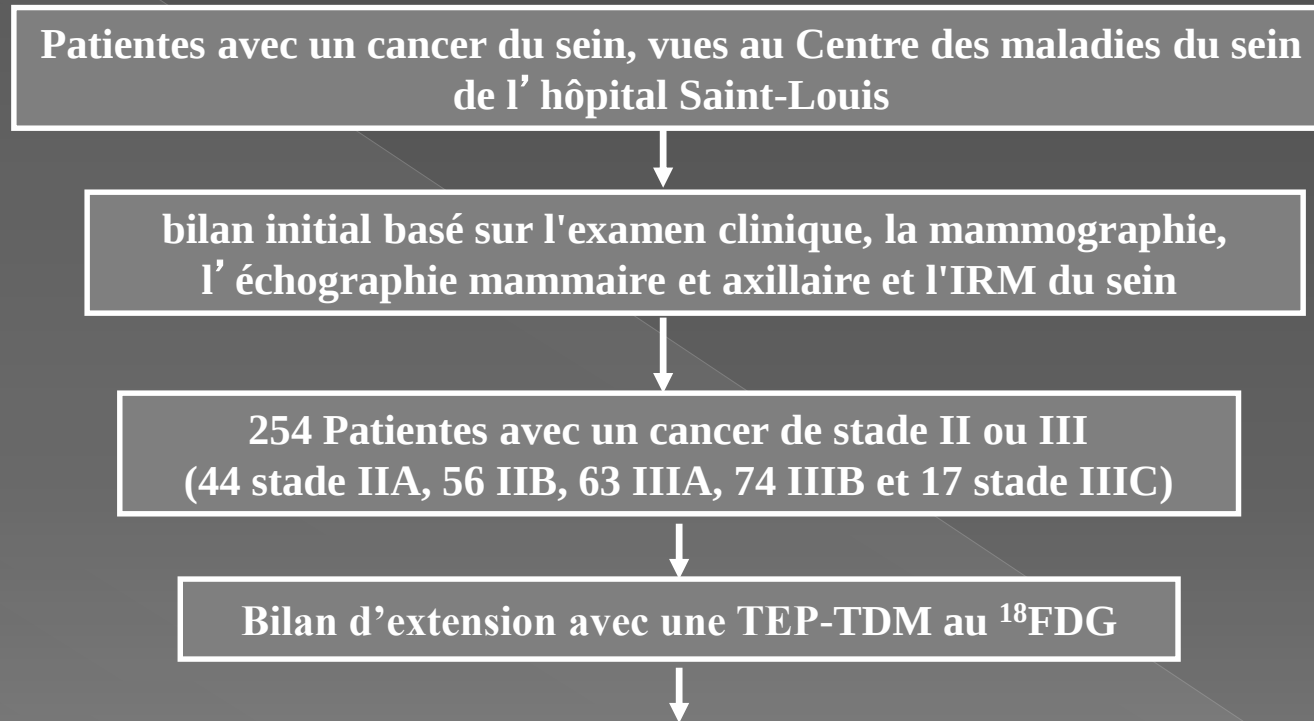


Quel est le rendement de la TEP-TDM en fonction du stade clinique initial ?

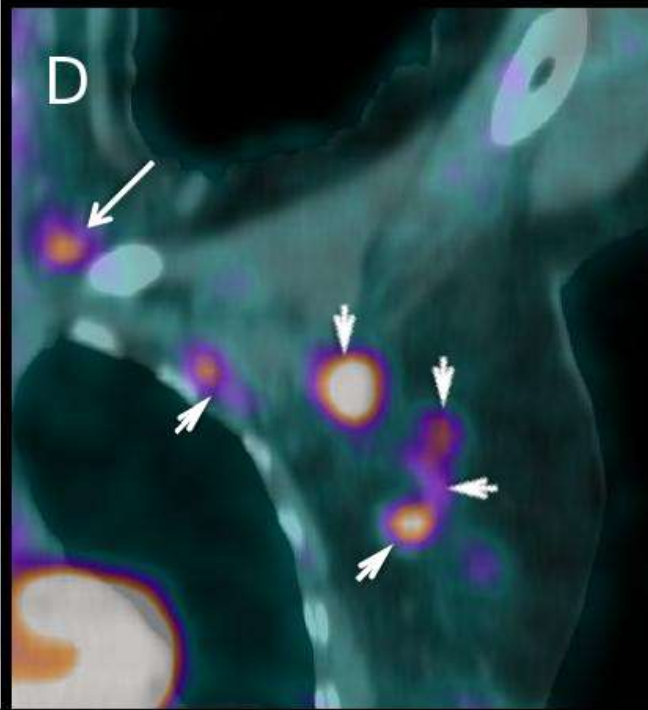
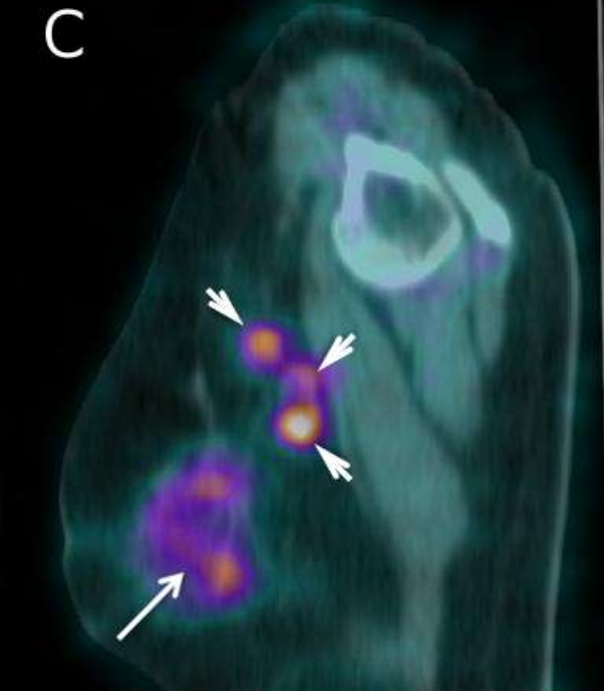
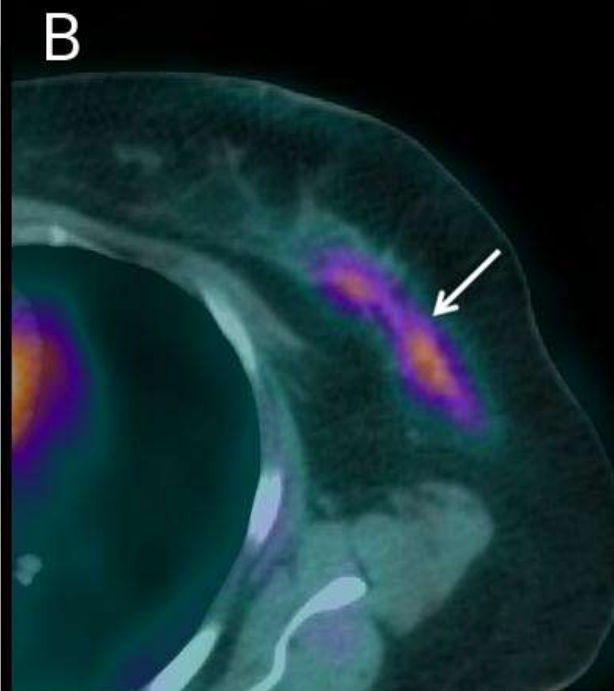
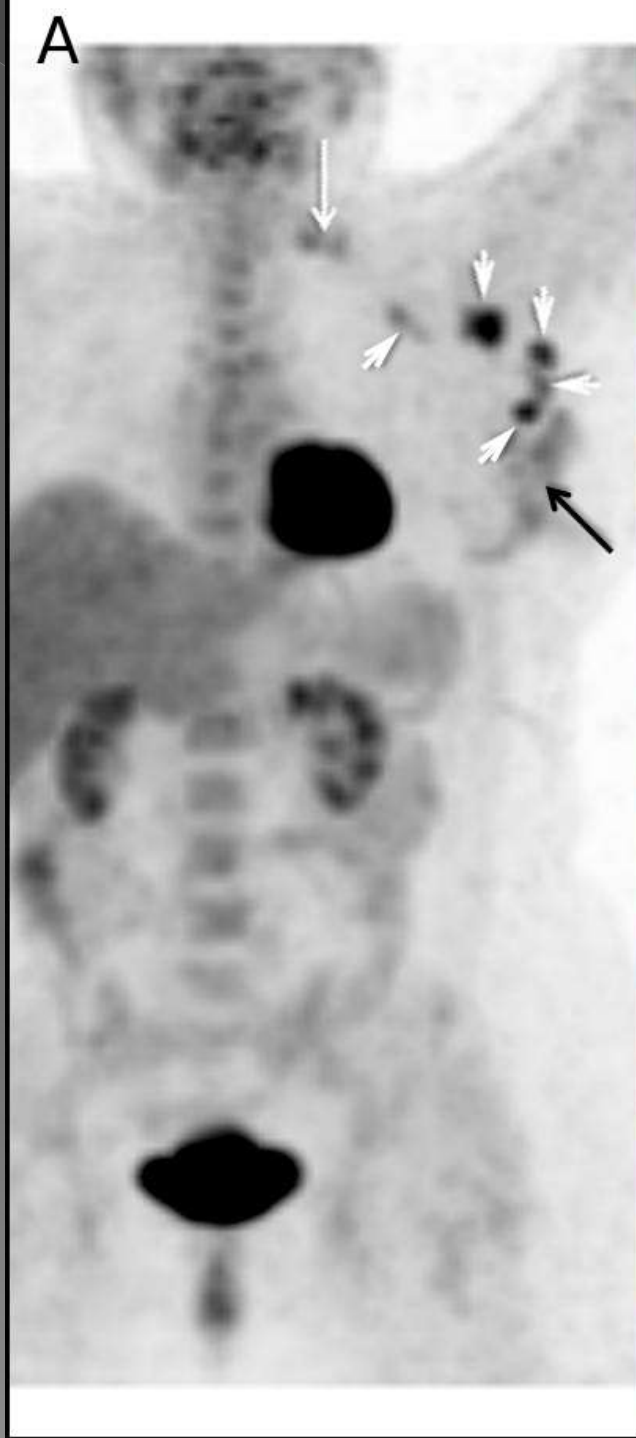
Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer.

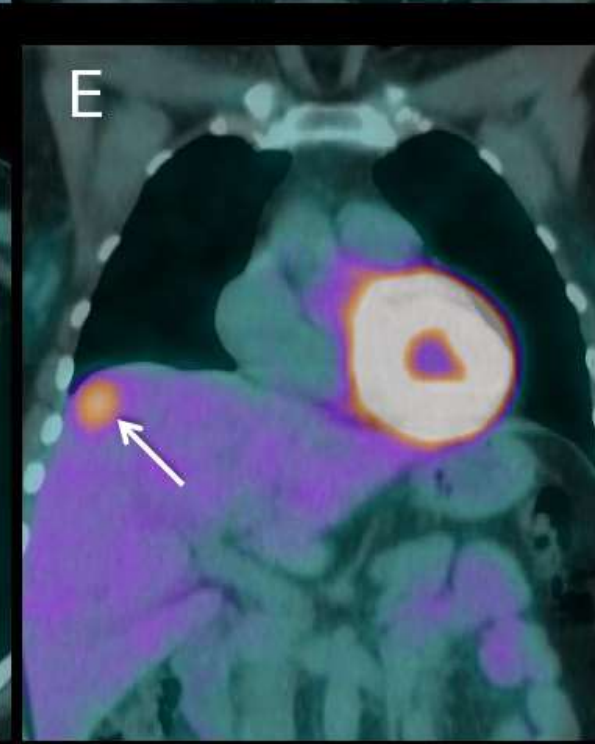
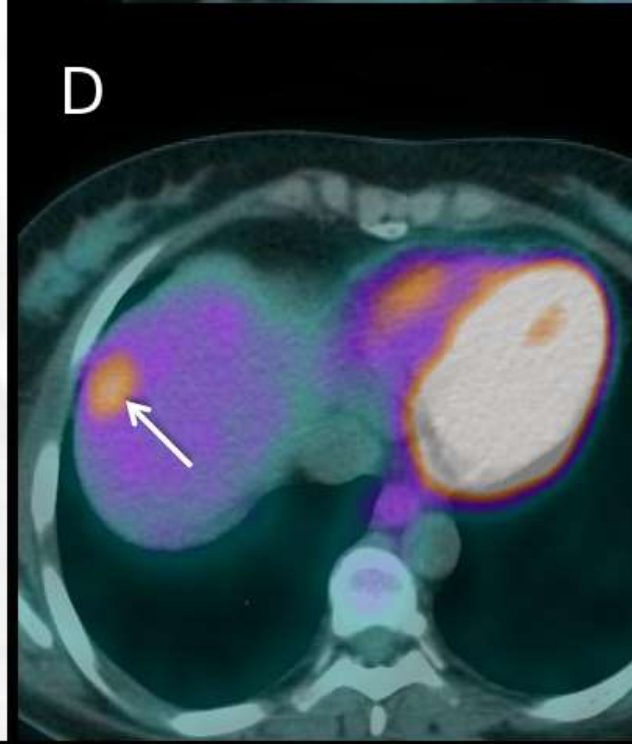
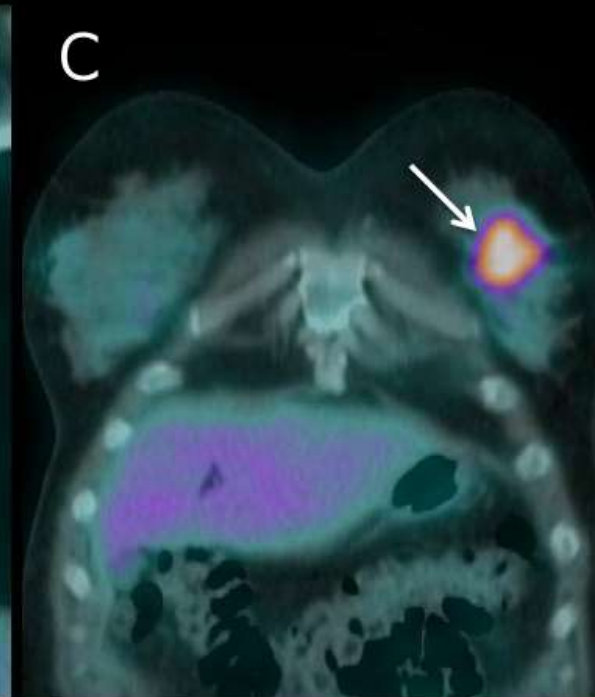
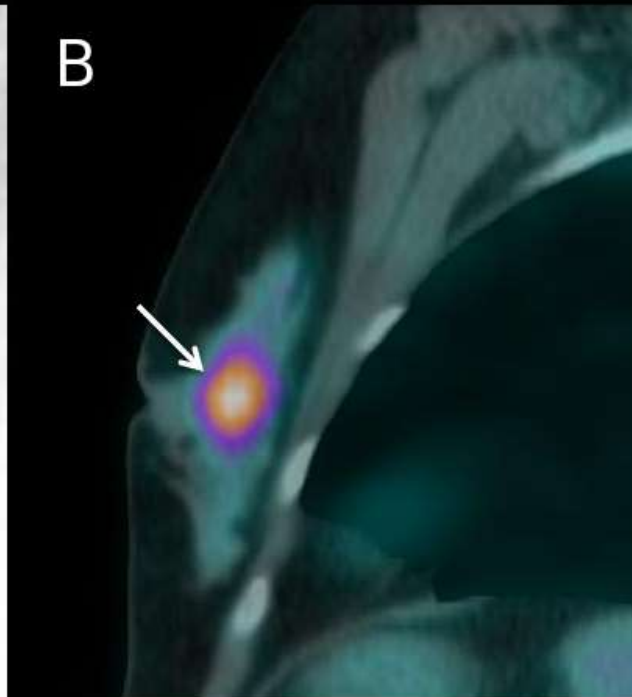
Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espié M.

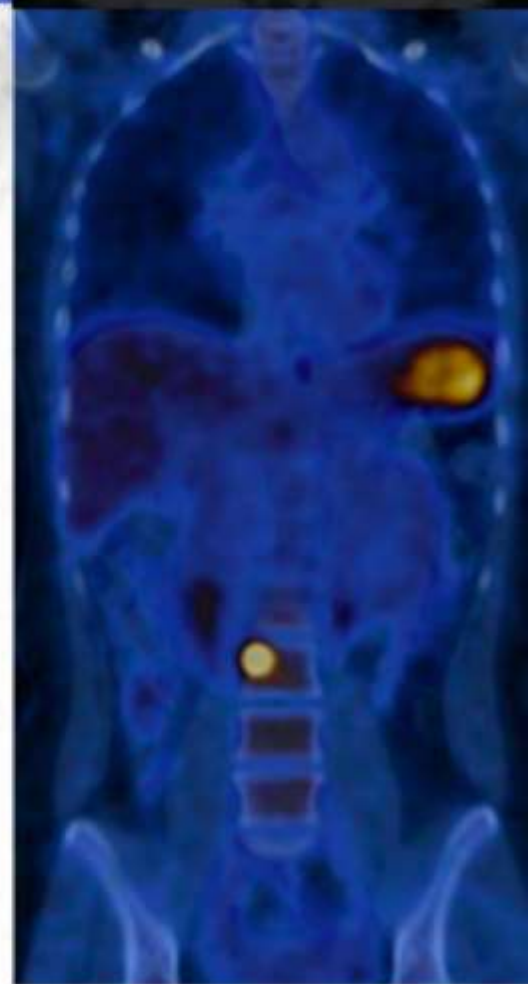
J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 19;104(24):1879-87.



- Découvertes d'une atteinte N3 chez 40 patientes (16%)
- Découvertes métastases à distance chez 53 / 254 (21%)







Rendement en fonction du phenotype tumoral ou du grade SBR

Table 2. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F FDG-PET-CT) findings according to tumor phenotype and Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade*

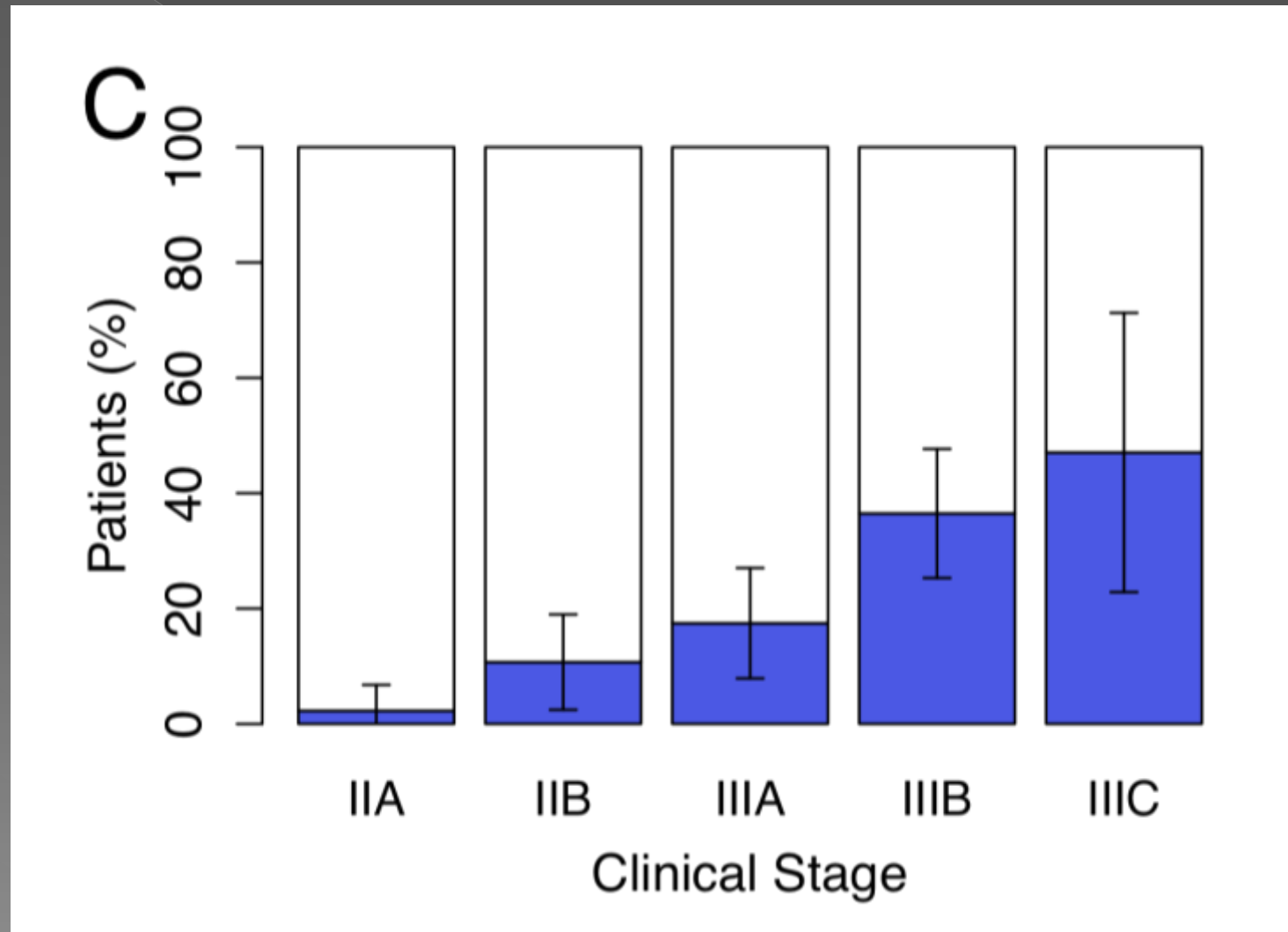
PET-CT findings	ER positive†/ HER2 negative‡	HER2 positive‡	TNBC	Grade 3	Grades 1 and 2	Total
Total patients	130§	51§	69§	119	126	254
Patients with N3 lymph nodes	21 (16%)	16 (31%)	19 (28%)	34 (29%)	17 (13%)	57 (22%)
Total patients with distant metastases	28 (22%)	13 (26%)	11 (16%)	20 (17%)	27 (21%)	53 (21%)
Only bone metastases	13 (10%)	5 (10%)	2 (3%)	7 (6%)	11 (9%)	21 (8%)
Extra-skeletal metastases only	5 (4%)	6 (12%)	7 (10%)	9 (8%)	8 (6%)	18 (7%)
Skeletal and extra-skeletal metastases	10 (8%)	2 (4%)	2 (3%)	4 (3%)	8 (6%)	14 (6%)

Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer.

Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espié M.

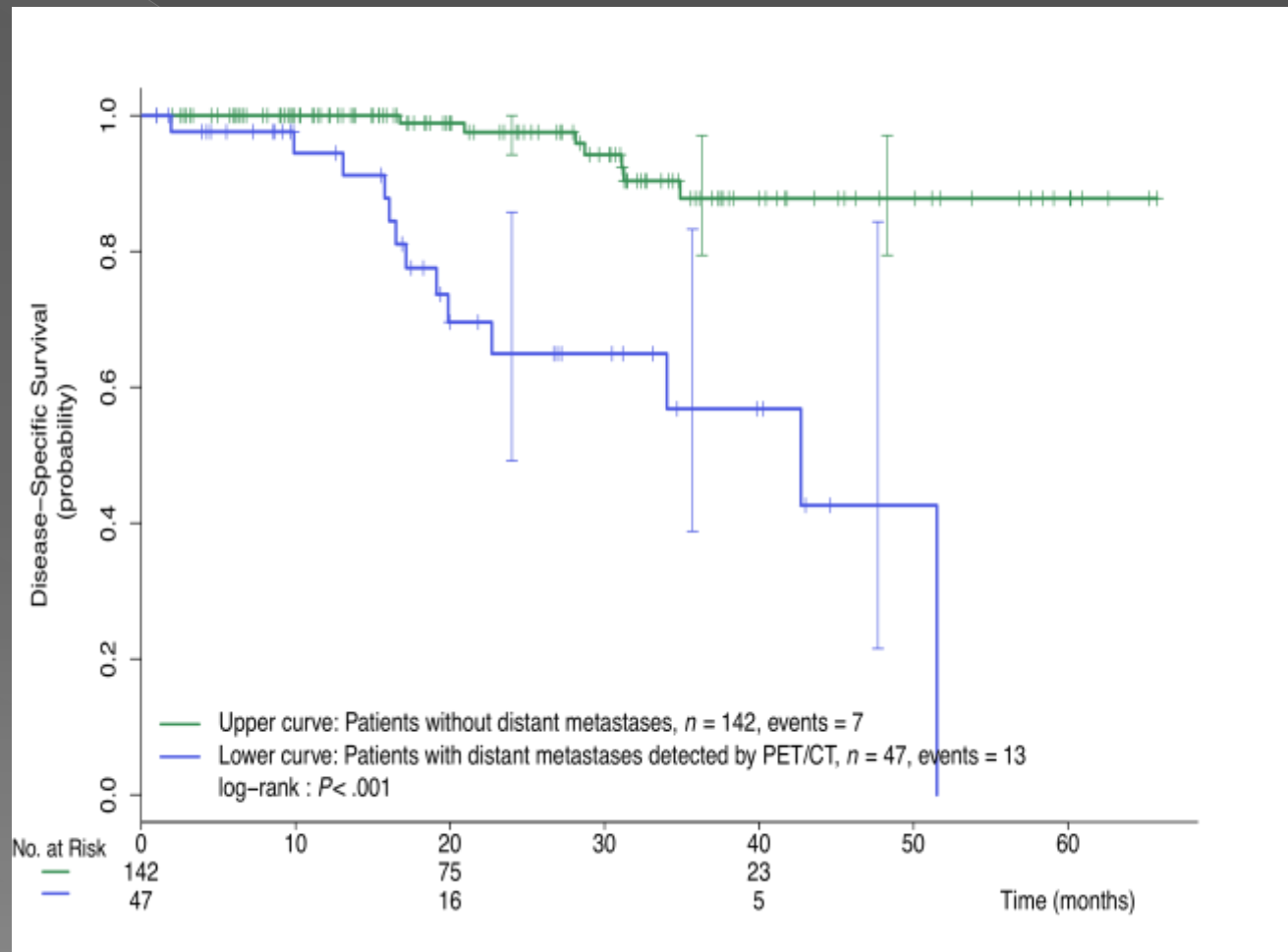
J Natl Cancer Inst. 2012 Dec 19;104(24):1879-87.

Pourcentage de patientes avec métastases à distance découvertes par la TEP-TDM :
Résultats par sous groupes AJCC



Valeur pronostique du statut M+ en TEP parmi 189 femmes de stade clinique IIB-IIIA-IIIB-IIIC

(courbes Kaplan-Meier de survie spécifique)



◎ **Le bilan d'imagerie d'extension est recommandé (INCA 2012) :**

Pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+

(ou après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macro métastatique)

◎ **Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :**

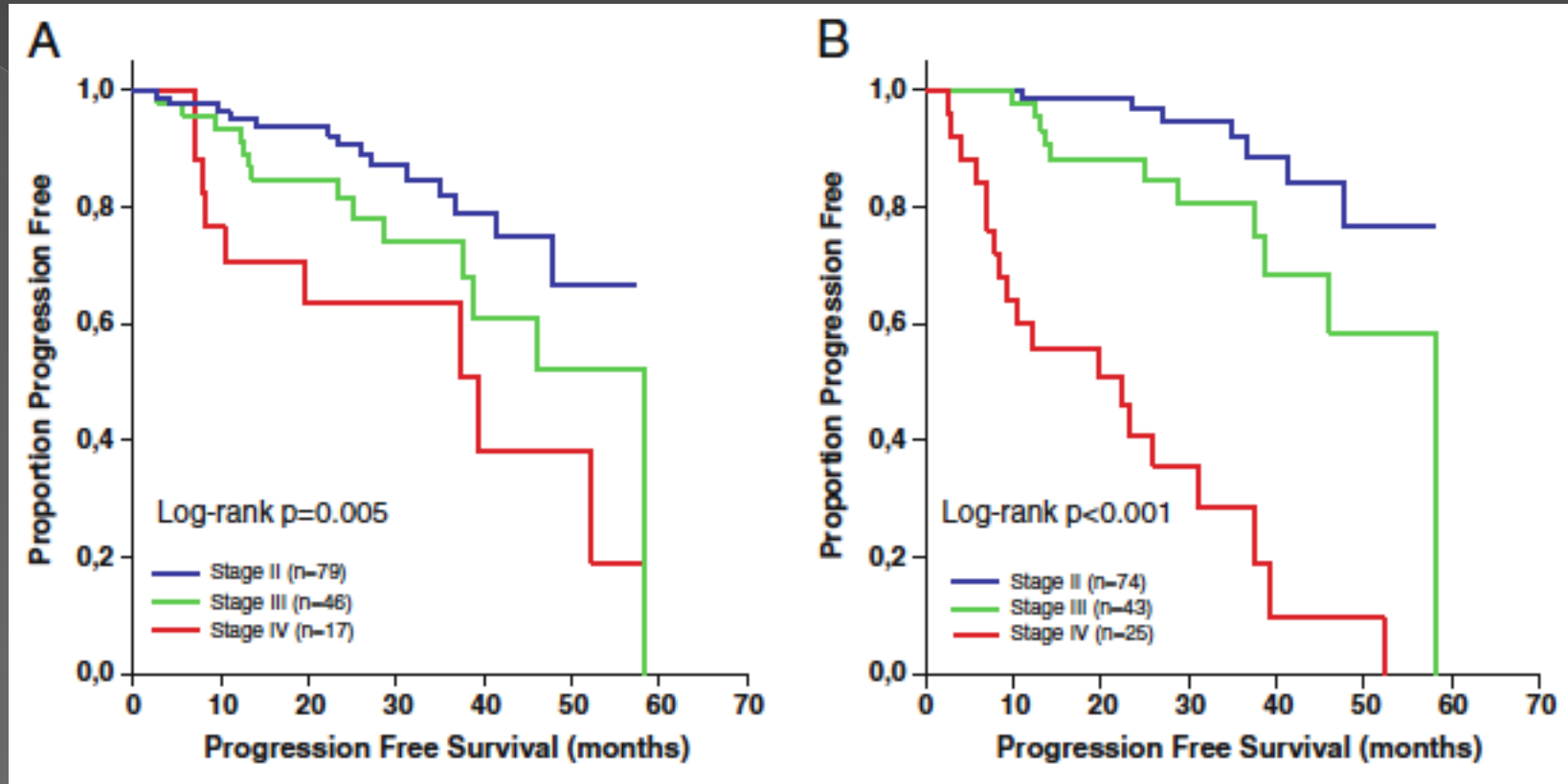
- > Radiographie de thorax + échographie abdominale + scintigraphie osseuse (?)
- > TDM thoracoabdominale + scintigraphie osseuse
- > TEP-TDM au 18FDG

¹⁸F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations.

Cochet A, et al.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:428-37.

- 142 patients avec tumeur du sein >2cm.
- Bilan conventionnel (scintigraphie osseuse, échographie abdominale ou TDM, radiographie de thorax ou TDM).
- Puis examen 18FDG-TEP/TDM
- 12 patients (8%) ont été classés en stade IV sur la base de la TEP.
- 4 patients ont été considérés M0 sur la base de la TEP.
- Le bilan conventionnel était associé à la PFS ($p = 0.01$)
- L'association entre résultats de la TEP est PFS est +forte ($p < 0.0001$)



A. Stage based on conventional imaging

B. Stage based on 18FDG-PET/CT

⇒ En analyse multivariée, seule la TEP/TDM est un facteur indépendant permettant de prédire la survie.

◎ Facteurs limitant la sensibilité :

1- **Taille** : La visualisation de lésions <1 cm, est affectée par l'effet de « volume partiel », lié à la résolution de la caméra TEP.

et

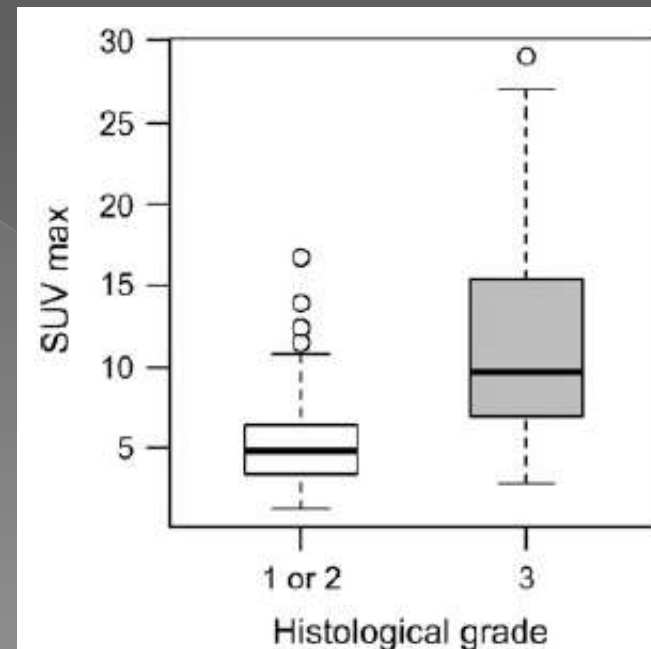
2- Caractéristiques **histologiques et biologiques** de la tumeur.

- > Grade SBR bas
- > Récepteurs œstrogène positif
- > Carcinome invasif de type lobulaire.

Correlation of high ^{18}F -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;38:426-35.



- ⦿ Sources potentielles d 'examens TEP faux-négatifs :
 - Carcinome invasif de type lobulaire.
 - Grade SBR-1 et récepteurs hormonaux positifs.
 - Petite taille de la lésion ($T < 10\text{mm}$) ++

- ⦿ Vigilance à la lecture de l'examen et prise en compte de la partie TDM de l'examen TEP-TDM.

Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on **FDG** PET/CT: importance of histologic subtype.

Dashevsky BZ, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Oct;42(11):1666-73.

Recherche et/ou Bilan d'une récursive par TEP-TDM au 18FDG

Diagnostic de récurrence

3 méta-analyses suggèrent une bonne performance de la TEP dans cette indication:

Isasi CR et al. Breast Cancer Research & Treatment 2005

Pennant M, et al. Health Technol Assess 2010

Pan L, et al. J Cancer Res Clin Oncol 2010

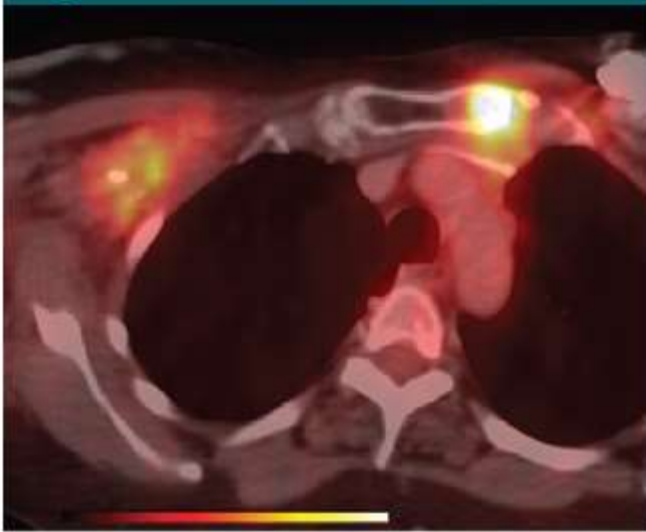
⇒ Intérêts :

- différencier modification post-thérapeutique et récurrence
- permet de détecter les récurrences loco-régionales et à distance
- devant une augmentation des marqueurs, mais aussi devant une suspicion de récurrence sans augmentation des marqueurs (Evangelista et al. EJNMMI 2010)
- en cas de récurrence connue, la TEP-TDM permet de confirmer ou non son caractère isolé (Grassetto et al. EJR 2010).

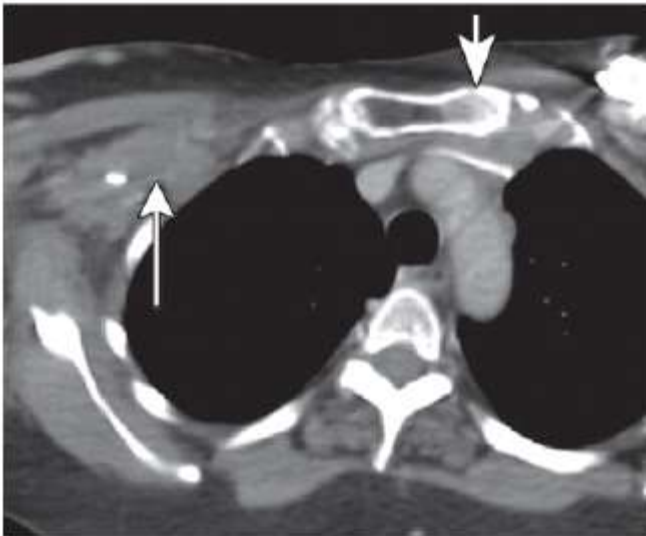
⇒ Limites :

- métastases ostéocondensantes
- métastases de petites tailles (poumon)
- cerveau

Figure 7



a.



b.

Paresis of the right upper limb in a 50-year-old woman with a history of cancer in the right breast.

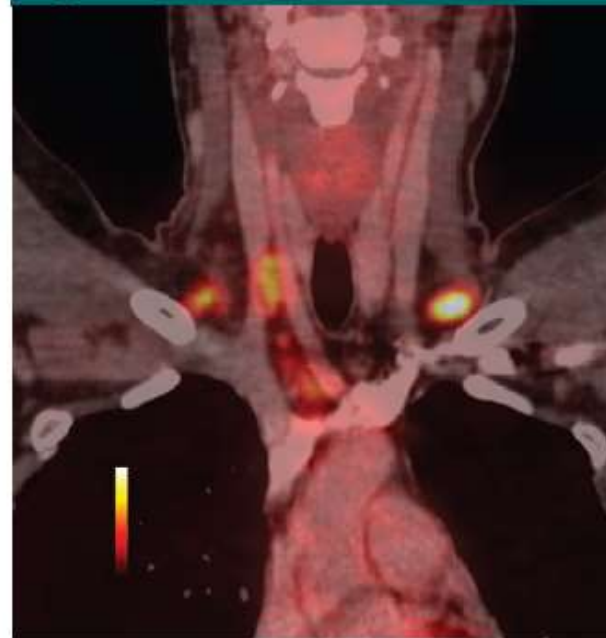
(a) Axial PET/CT fusion image shows two FDG foci. One was observed in the right axilla near surgical staples. This uptake invaded the pectoralis minor muscle and brachial plexus. The second focus over the left part of the sternum is suggestive of metastasis to the bone.

(b) Axial CT image shows a heterogeneous mass in the axilla (long arrow). Scrutiny at the sternum shows a high attenuation area corresponding to an osteoblastic metastasis (short arrow).

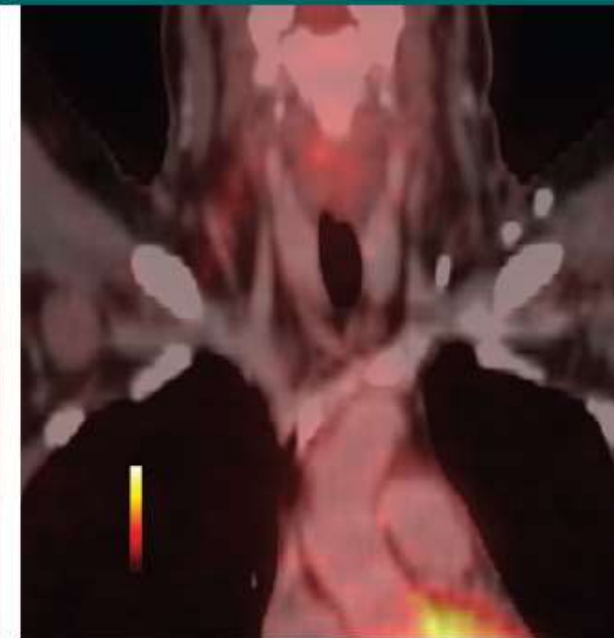
[Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer.](#)

Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E.
Radiology. 2013 Feb;266(2):388-405. Review.

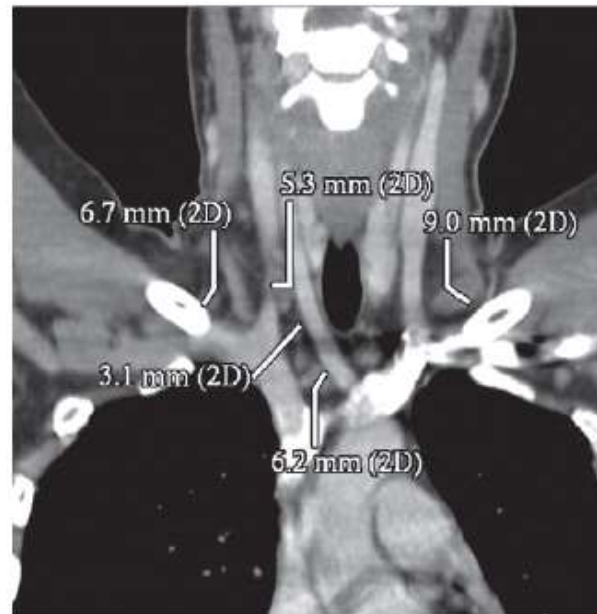
Figure 8



b.



c.



a.

Figure 8: Coronal images in a 38-year-old woman treated 2 years before with mastectomy, adjuvant chemotherapy, radiation therapy, and breast reconstruction. Marker levels were normal but CT image shows supraclavicular and mediastinal equivocal lymph nodes. (a) CT image from PET/CT examination shows supraclavicular and inferior jugular lymph nodes with a short axis of less than 10 mm. (b) PET/CT fusion image shows that high FDG uptake was detectable, which is suggestive of tumor-involved lymph nodes. (c) Image shows that, after chemotherapy, lymph nodes were not visualized. 2D = two-dimensional measurements in one plane.

Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer.

Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E.

Radiology. 2013; 266: 388-405.

Same patient.

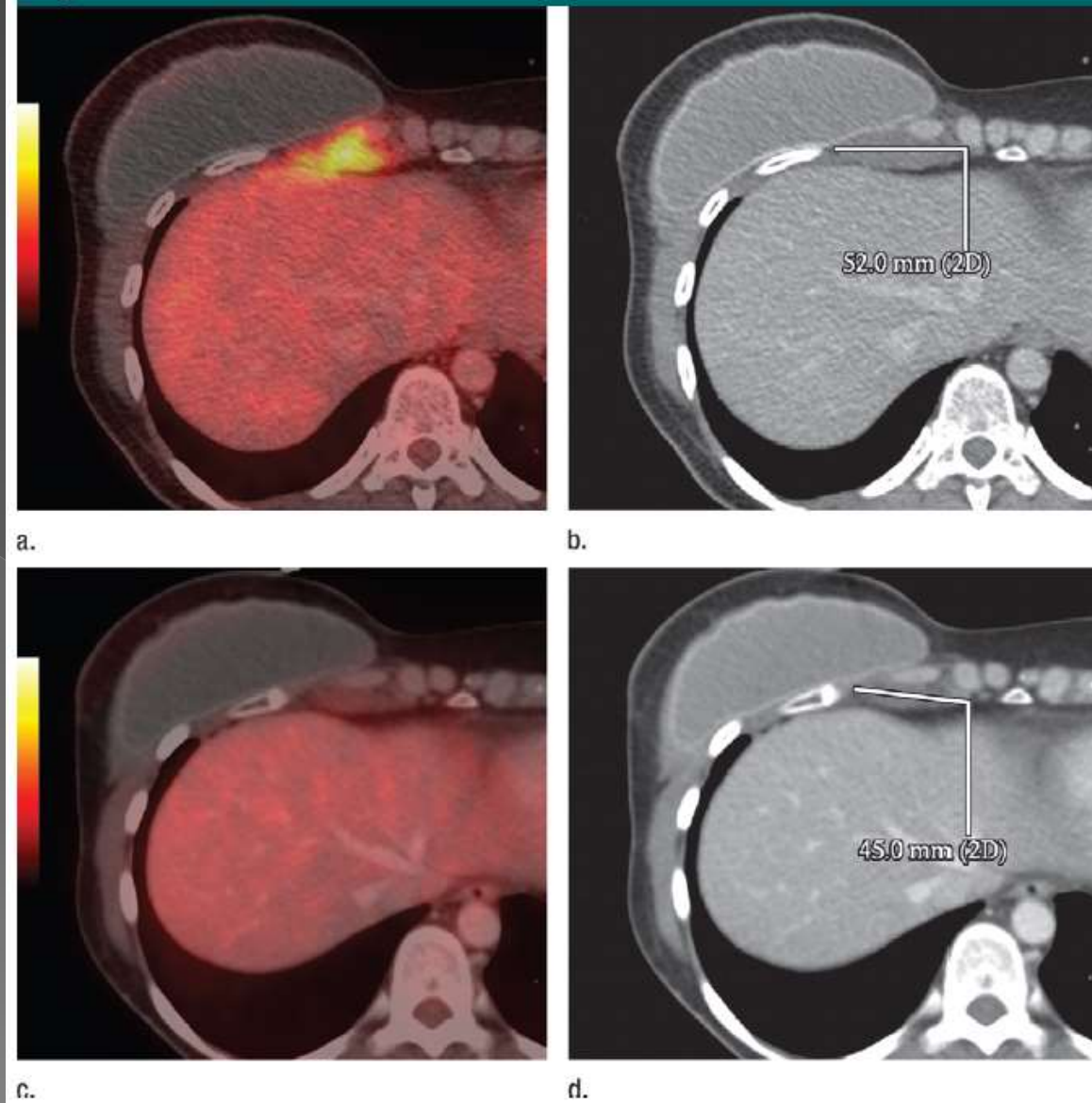
(a) Axial PET/CT fusion image shows high FDG uptake, suggestive of recurrence behind the breast prosthesis.

(b) CT image from PET/CT examination shows soft-tissue mass (long axis 52 mm). This recurrence behind the breast prosthesis was not reported before PET/CT.

(c) PET/CT images after chemotherapy. FDG uptake no longer visible behind the prosthesis.

(d) CT image shows persistent mass with long axis of 45 mm (-13%).

Figure 9



[Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer.](#)

Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Radiology. 2013; 266: 388-405.

Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer

Dirisamer et al. European Journal of Radiology (fev 2010)

- 52 patientes

○ PET	Se = 84%	Sp = 100%
-------	----------	-----------

○ CT	Se = 66%	Sp = 92%
------	----------	----------

○ PET/CT	Se = 93%	Sp = 100%
----------	----------	-----------

