



**HAL**  
open science

## Performance of 18F-FDG PET in characterization of the primary tumor in breast cancer

M. Zalzali, Sébastien Dejust, C. Garbar, A. Debreuve, David Morland

### ► To cite this version:

M. Zalzali, Sébastien Dejust, C. Garbar, A. Debreuve, David Morland. Performance of 18F-FDG PET in characterization of the primary tumor in breast cancer. *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2020, 44 (1), pp.26-32. 10.1016/j.mednuc.2019.10.002 . hal-02478347

**HAL Id: hal-02478347**

**<https://hal.science/hal-02478347>**

Submitted on 22 Aug 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Performances de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG dans la caractérisation initiale de la lésion primitive du cancer du sein.**

**Performance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in characterization of the primary tumor in breast cancer.**

Zalzali M<sup>1</sup>, Dejust S<sup>1</sup>, Garbar C<sup>2</sup>, Debreuve A<sup>3</sup>, Morland D<sup>1, 4, 5</sup>

1 Service de médecine nucléaire, Institut Jean Godinot Reims

2 Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, Institut Jean Godinot Reims

3 Département d'information médicale, Institut Jean Godinot Reims

4 Faculté de médecine, Université de Reims Champagne-Ardenne

5CReSTIC, Centre de Recherche en Science et Technologie de l'Information et de la Communication

Mail : mohamad.zalzali@reims.unicancer.fr

Téléphone : 0033326504315

## **Résumé**

**Objectif :** La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est actuellement pas recommandée pour l'évaluation locale du cancer du sein (stade T de la classification TNM). Nous avons évalué les performances de cet examen dans la caractérisation de la tumeur primitive mammaire. La taille, l'atteinte cutanée et inflammatoire ainsi que la corrélation entre l'intensité de fixation (SUVmax) et le grade histo-pronostique (SBR), le sous-type histologique (luminal A et B, Her2 enrichi, triple négatif), les récepteurs hormonaux et enfin la focalité lésionnelle ont été évalués. **Méthodes :** Toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein ayant passé une TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG en préopératoire en 2016 et ayant été opérées ont été incluses rétrospectivement. Les patientes ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante ont été exclues. L'analyse histologique définitive des pièces opératoires (tumorectomie, mastectomie) a été utilisée comme « *gold standard* ». **Résultats :** Soixante-quatorze patientes opérées en 2016 ont été incluses. La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a permis de visualiser les néoplasies primitives de 91% des patientes et d'estimer correctement le stade T de la classification TNM dans 81% des cas, de détecter la multifocalité dans 73% des cas et 100% des atteintes cutanées et inflammatoires. L'intensité de captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG (SUVmax) était corrélée de manière significative aux facteurs histo-pronostiques tels que le grade SBR ( $p=0,02$ ), l'absence d'expression de récepteurs hormonaux aux œstrogènes ( $p=0,01$ ) et à la progestérone ( $p=0,02$ ), le statut HER2 positif ( $p=0,01$ ) ou le caractère triple négatif ( $p=0,02$ ). **Conclusion :** La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG apporte des éléments pertinents pour l'évaluation locale des lésions primitives mammaires, en particulier sur la focalité et le caractère inflammatoire, en plus d'assurer le bilan d'extension régional et à distance.

**cancer du sein, TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG, classification TNM, stade cancer du sein, focalité.**

## ***Abstract***

**Objective:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is for the moment not recommended for stage T of the TNM classification of breast cancer. The aim of our study was to evaluate the performance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the initial staging of breast tumors. Tumor size, skin involvement and inflammation as well as the relationship between primary tumor maximum standardized uptake value (SUVmax) and histopathological grade (SBR), molecular tumor subtypes (luminal A and B, Her2 enriched, triple negative), estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR) and focality were evaluated. **Methods:** Histological reports of patients operated for breast cancer, without neoadjuvant chemotherapy, were compared to preoperative  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. **Results:** Seventy-four patients who underwent surgery in 2016 were included.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT was able to visualize primary tumors in 91% and to correctly classify the T stage of the TNM classification in 81% of the cases, to detect multifocality in 73% and cutaneous and inflammatory breast cancers in 100%. The uptake intensity of  $^{18}\text{F}$ -FDG (SUVmax) was significantly correlated with histo-prognostic factors such as SBR grade ( $p=0.02$ ), lack of expression of estrogen receptors (ER) ( $p=0.01$ ) and progesterone (PR) ( $p=0.02$ ), positive HER2 status ( $p=0.01$ ) or triple negative subtype tumors ( $p=0.02$ ). **Conclusion:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT provides relevant elements for local assessment, in particular, tumor focality and inflammatory character in addition to ensuring the regional and extension assessment.

***breast cancer,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, TNM classification, breast cancer staging, focality.***

## 1. Introduction

Le cancer du sein occupe en France le premier rang des cancers et représente la première cause de décès par cancer chez la femme [1]. Selon les estimations de l'Institut National du cancer (INCa), environ 59 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 12 000 décès ont été recensés en 2017 en France métropolitaine. Ce cancer touche environ une femme sur neuf [1]. L'incidence du cancer du sein a beaucoup augmenté ces dernières décennies, avec une stabilisation de l'incidence depuis 2005. Le taux de mortalité est en baisse depuis 1995 et la survie globale s'améliore au cours du temps [1].

La Tomographie par Émission de Positons/TomoDensitoMétrie (TEP/TDM) au fluoro-désoxyglucose marqué au fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) représente depuis 20 ans une avancée majeure dans le domaine de l'oncologie avec une place de plus en plus prépondérante et participe à l'amélioration de la prise en charge du cancer du sein [2-4].

En sénologie, l'intérêt de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour l'étude du site primitif du cancer n'est pas prouvé. Dans les Standards Options Recommandations (SOR) établis par la SFMN et actualisés en 2018 [5], la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas recommandée pour la caractérisation des lésions mammaires, ni pour rechercher la multifocalité d'un cancer du sein connu ou encore pour préciser le score T de la classification TNM. Son apport est démontré pour le bilan d'extension ganglionnaire et à distance des tumeurs invasives (à l'exception des tumeurs cliniquement de stade I), en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique et sa place dans l'évaluation des traitements commence à être mieux précisée. Dans le guide de bon usage des examens d'imagerie de la Haute Autorité de Santé de 2013, la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG occupe une place dans le bilan initial des cancers à risque élevé de métastases, des cancers inflammatoires et des cancers localement avancés (stade IIIA, IIIB et au-delà) ou en

cas de signes d'appel clinique. Cet examen paraît plus sensible que la TDM pour les stades IIB [6], sauf pour la détection de micronodules secondaires au sein du parenchyme pulmonaire. En 2013, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande une TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG uniquement comme examen optionnel pour le stade III de la maladie, les stades étant basés sur la classification TNM [7].

Du fait de sa résolution spatiale limitée (environ 5 mm) et de l'effet volume partiel, la sensibilité de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour détecter une lésion mammaire primitive à un stade précoce est inférieure aux autres moyens d'imagerie comme la mammographie, l'échographie ou l'IRM mammaire. Kumar et al. ont évalué à moins de 50% cette sensibilité pour les tumeurs infra-centimétriques [8,9]. Par ailleurs, certaines tumeurs mammaires peuvent ne pas être détectées du fait de leur faible captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG : il s'agit généralement des carcinomes lobulaires, des cancers bien différenciés, peu prolifératifs avec une expression de Ki-67 et un score SBR faibles [10,11]. Des lésions bénignes peuvent, en revanche, présenter un hypermétabolisme glucidique, c'est le cas des fibroadénomes, des dysplasies fibreuses [12] ou des mastites [13].

Cependant, plusieurs éléments indiquent que la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pourrait apporter des renseignements pour caractériser la tumeur primitive, notamment dans l'optique de la décision d'une chirurgie conservatrice. Peu d'études ont évalué l'intérêt de la TEP/TDM pour déterminer le stade T de la classification TNM de la tumeur. L'objectif de notre travail a été d'évaluer de manière rétrospective les performances de cet examen dans la détermination du stade T et dans la caractérisation de la tumeur mammaire primitive. Dans ce but, nous avons comparé les résultats obtenus lors de l'imagerie TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pré-thérapeutique à ceux de l'histologie post-opératoire. La taille des tumeurs primitives, l'atteinte cutanée et

inflammatoire ainsi que certains marqueurs histologiques comme le grade SBR, les sous-types histologiques et l'expression des récepteurs hormonaux ont été évalués. La multifocalité lésionnelle, représentant classiquement une contre-indication au traitement chirurgical conservateur, a également été étudiée.

## **2. Patientes et méthodes**

### **2.1. Patientes**

Les patientes atteintes d'un cancer du sein et opérées entre janvier et décembre 2016 dans notre établissement ont été passées en revue. Nous avons inclus rétrospectivement dans l'étude les patientes ayant bénéficié d'une TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour leur bilan initial avant la prise en charge chirurgicale. Les critères d'exclusion étaient les suivants : chimiothérapie néoadjuvante, antécédent de chirurgie mammaire antérieure, données manquantes sur le bilan d'extension ou l'histologie finale de la pièce opératoire, délai entre la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG et la chirurgie supérieur à 6 semaines.

### **2.2. TEP/TDM au $^{18}\text{F}$ -FDG**

Une période de jeûne d'au moins six heures chez tous les patientes a été respectée avant la réalisation de l'examen. Après contrôle de la glycémie capillaire, une injection intraveineuse de 3 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG a été faite. Les patientes ont ensuite respecté 60 minutes de repos, au calme, en position allongée. Les images ont été obtenues avec une caméra TEP/TDM Discovery 710 (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Les données ont été acquises de la base du crâne jusqu'à la racine des cuisses et reconstruites par un algorithme itératif (OSEM avec 24 sous-ensembles, 2 itérations et correction de la

réponse impulsionnelle) sur une matrice 256x256 avec une épaisseur de coupe reconstruite de 3,27 mm. Un post-filtrage par un filtre Butterworth était appliqué (coupure : 6,4 mm).

Les examens TEP/TDM ont été relus par un médecin nucléaire expérimenté en aveugle du compte rendu histologique final et des autres examens réalisés. Les foyers hypermétaboliques ont été considérés comme positifs s'ils étaient d'intensité supérieure au bruit de fond mammaire et ne correspondaient pas à une fixation jugée physiologique. Cette décision a été fondée sur l'expérience du médecin. En cas de lésion jugée douteuse, une décision collégiale était prise avec un second médecin nucléaire. L'analyse des données scanographiques permettait d'aider à la décision (identification, caractérisation de la lésion et mesure de taille). Une région d'intérêt volumique a été tracée manuellement sur le foyer hypermétabolique correspondant à la tumeur primitive et le pixel d'intensité maximum a été relevé en utilisant la Standardized Uptake Value (SUV) [14].

La taille de la tumeur (plus grand diamètre) était mesurée en utilisant conjointement les informations TEP et TDM : lorsque la lésion était visible à la fois sur le scanner et la TEP, les dimensions étaient prises à partir du scanner seul ; lorsque les limites de la lésion n'étaient pas appréciables sur le scanner, notamment pour les tumeurs intriquées avec du tissu dense, la fixation en TEP était utilisée pour préciser ces limites sur l'image de fusion.

Pour chaque patiente, les paramètres suivants étaient par ailleurs relevés : le caractère multifocal (plusieurs lésions dans le même quadrant, **figure 1** en exemple) ou multicentrique (lésions dans des quadrants différents), l'existence d'une atteinte cutanée (fixation superficielle en TEP et épaissement cutané sur la TDM, **figure 2** en exemple) et d'un caractère inflammatoire (fixation modérée diffuse en TEP, **figure 2** en exemple) ont été

notifiés. En se basant sur ces données, le stade T de la classification TNM du cancer du sein, a été établi selon la 7<sup>ème</sup> édition de l'AJCC de 2010 (**Annexe 1**).

### **2.3. Résultats histologiques de la chirurgie mammaire**

La classification UICC/TNM 2010 (**Annexe 1**) a été utilisée pour l'ensemble des comptes rendus anatomopathologiques [15]. Toutes les interprétations ont été réalisées par un médecin pathologiste expérimenté de l'institut. Concernant la taille des tumeurs, il s'agit de la taille macroscopique déterminée sur la pièce avant fixation. Si cette taille était différente à l'examen microscopique, c'est la taille microscopique qui a été retenue. Toutes les pièces opératoires ont bénéficié d'une étude immuno-histochimique. Le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été noté. Les marqueurs Ki67 (clone Mib-1, Dako®), récepteurs aux œstrogènes (clone EP1, Dako®), récepteurs à la progestérone (clone PGR 639, Dako®), Her2 (HercepTest™, Dako®) ont été analysés chez l'ensemble de la population. Toutes les tumeurs ont été classées selon la classification intrinsèque par immunohistochimie selon Saint-Gall 2013 des cancers du sein en Luminal A, Luminal B (Her2- et Her2+), Her2 enrichi et Triple négatif (**Tableau 1**).

L'histologie de la tumorectomie ou mastectomie a constitué le « *gold standard* » pour définir le statut T de la classification TNM.

En cas de tumeur estimée multicentrique en TEP/TDM mais traitée uniquement par tumorectomie, l'affirmation de la multicentricité reposait sur une confrontation avec les autres imageries (IRM, échographie).

## 2.4. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été présentées avec leur valeur moyenne et l'écart-type (puis les valeurs extrêmes entre parenthèses). Un test de concordance (coefficient kappa de Cohen) a été réalisé pour mesurer la corrélation entre les résultats obtenus en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG et le résultat histologique du statut T en univarié.

Pour tester l'association entre la SUVmax et les stades T, les différents types histologiques et le statut des récepteurs hormonaux, une analyse univariée (tests de Mann–Whitney U et de Kruskal–Wallis) a été utilisée. Un  $p \leq 0,05$  indiquait une différence statistiquement significative. Les calculs ont été effectués sur le logiciel R.

## 3. Résultats

Sur 401 patientes opérées pour cancer du sein en 2016, 74 patientes ont été rétrospectivement incluses. 327 patientes ont été exclues, en raison d'une chimiothérapie néoadjuvante (183 patientes) ou d'une absence de TEP préopératoire (266 patientes). Le délai moyen entre la TEP et la chirurgie était de 4,6 semaines. Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le **tableau 1**.

La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a mis en évidence 97 lésions hypermétaboliques avec un SUVmax moyen à  $9,3 \pm 5,8$  (1,3 - 31,6). Les lésions primitives n'étaient pas métaboliques chez 7/74 patientes (9%) : 3 carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) ayant une taille moyenne de 63 mm et 4 carcinomes canauxiaux infiltrants (CCI) avec des lésions de moins de 5 mm (T1a).

### **3.1. Taille de la tumeur primitive mammaire**

La taille moyenne des lésions mammaires mesurée en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG était de 29,3 mm  $\pm$  18 (8-120) contre 31,1 mm  $\pm$  23 (1-120) à l'analyse histologique.

Le coefficient de corrélation entre la taille lésionnelle en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG et celle de l'analyse histologique est de 0,86.

### **3.2 Stade T**

Le stade T de la classification UICC/TNM 2010 de l'examen anatomopathologique a été comparé au stade évalué en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG chez les 74 patientes. La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a correctement établi le stade pour 60/74 patientes (81%). Aucune lésion mammaire de moins de 5 mm (T1a) n'a été détectée. En se restreignant aux tumeurs  $\geq$ T1c, le stade T a été correctement identifié par la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG dans 88% des cas (59/67 patientes). Le coefficient de corrélation kappa entre le stade T en TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG et l'analyse histologique des tumeurs  $\geq$ T1c était de 0,88. Le **Tableau 2** expose les performances de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG par rapport à l'analyse histologique (gold standard) en fonction du stade T.

### **3.3 Inflammation et atteinte cutanée**

La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a identifié 6/74 (8%) patientes avec une atteinte cutanée, 5 patientes étaient classés T4 par l'anatomopathologie. La dernière patiente qui présentait un épaissement cutané mammaire modérément hypermétabolique a été finalement classée histologiquement en T3. Parmi les 5 patientes présentant une atteinte cutanée, 3 avaient une tumeur présentant un caractère inflammatoire en histologie, retrouvée à la TEP.

Ainsi pour l'atteinte cutanée, la sensibilité (Se) est estimée à 100%, la spécificité (Sp) à 99% avec une valeur prédictive positive (VPP) de 83% et une valeur prédictive négative de 100%.

Concernant le caractère inflammatoire, la Se est estimée à 100%, la Sp à 99% avec une VPP de 75% et une VPN de 100%.

### **3.4 SUVmax, grade histologique et phénotype tumoral**

L'analyse a été effectuée sur les 67 patientes dont les tumeurs étaient métaboliques. La SUVmax était corrélée de manière significative au grade histo-pronostique SBR ( $p=0,02$ ), avec une SUVmax plus élevée pour les grades SBR III.

On retrouve également une SUVmax moyenne plus élevée dans les tumeurs classées « triple négative » et « Her2 enrichi » par rapport aux lésions lumineales. Les tumeurs appartenant au groupe luminal A avaient la SUVmax la plus faible [6,7] (6, et le groupe Her2 enrichi, la plus élevée (15,2), cette différence était statistiquement significative ( $p=0,01$ ), **tableau 3**.

### **3.5 SUVmax et récepteurs hormonaux**

Les lésions mammaires exprimant des récepteurs aux œstrogènes ont présenté une SUVmax moyenne de 8,1, plus faible que les lésions négatives pour ces récepteurs (SUVmax moyenne de 13) ( $p=0,01$ ).

Les lésions mammaires exprimant des récepteurs à la progestérone ont présenté une SUVmax moyenne de 8, plus faible que les lésions négatives pour ces récepteurs (SUVmax moyenne de 11) ( $p=0,02$ ).

Le statut HER2 a également été évalué avec un index de fixation plus élevé pour les lésions HER2 positives : 13 (HER2+) contre 8,5 (HER2-) ( $p=0,01$ ).

Les tumeurs triplement négatives avaient également une fixation en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG plus importante: 11,7 contre 8,8 ( $p=0,02$ ).

### **3.6 Multifocalité et multicentricité**

Les lésions mammaires étaient unifocales chez 48/74 patientes (65%) et bi ou multifocales chez 26/74 patientes (35%) sur l'examen histologique. Aucune patiente ne présentait une atteinte multicentrique. La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG a correctement évalué la focalité chez 67 patientes : 48/48 (100%) des patientes présentant des tumeurs unifocales et 19/26 (73%) des patientes présentant des tumeurs multifocales (**figure 2**). L'examen histologique a retrouvé 58 lésions chez ces 26 patientes, la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG en a détecté 41/58 tumeurs soit 71%. Si on exclut les lésions de moins de 5 mm à l'histologie chez les patientes présentant des tumeurs multifocales, ce pourcentage monte à 41/49 soit 84%.

## **4. Discussion**

Peu d'études ont analysé les performances de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour déterminer le score T de la classification TNM.

La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG permettait dans notre étude de classer correctement le stade T dans 81% des cas, mais ses performances diminuaient drastiquement avec la taille des néoplasies primitives (33% pour les T1b et 0% pour les T1a) : cette limite, liée à l'effet de volume partiel est la principale explication de la moindre performance rapportée de la TEP/TDM par rapport à l'IRM [9,16]. Selon l'étude de Heusner et al. [17], la classification du T est ainsi correcte

dans 77% des cas en IRM contre seulement 54% en TEP/TDM. Cette différence de performance de la TEP par rapport à nos résultats s'explique vraisemblablement par une plus grande proportion de tumeurs infracentimétriques (14% dans l'étude de Heusner contre 9% dans notre étude) et des améliorations technologiques depuis 2008.

Une seconde limite concerne la précision des mesures en TEP/TDM, intrinsèquement liée à l'aspect de la tumeur dans les deux modalités : une lésion à la fois visible en scanner et en TEP pourra être mesurée avec une précision millimétrique, en revanche une lésion visible uniquement en TEP par exemple dans un sein scanographiquement dense sera mesurée avec une plus grande incertitude, pouvant conduire à un T erroné.

La taille n'est pas le seul facteur déterminant du stade T : l'extension notamment cutanée et le cancer inflammatoire, forme grave et agressive de cancer du sein, sont également à prendre en compte. La détection d'une mastite carcinomateuse est d'autant plus importante qu'elle contre-indique classiquement le traitement conservateur. Dans notre série, la TEP a permis la détection de 100% des atteintes cutanées et inflammatoires, en bonne concordance avec la littérature qui rapporte une fixation constante dans cette forme tumorale [13,17].

Un second facteur susceptible de contre-indiquer le traitement conservateur concerne la multifocalité et la multi-centricité. La TEP/TDM a permis de détecter une multifocalité dans 73% des cas. Les limites liées à la résolution spatiale de la TEP s'appliquent également. En 2014, Ergul et al. [18] ont montré que la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG possède une spécificité et une valeur prédictive positive nettement supérieures à l'IRM dans la détection des lésions multifocales (spécificité : 100% contre 53%, VPP : 100% contre 50%), malgré une sensibilité

légèrement inférieure (67% contre 78%). Heusner et al. [17] rapportent quant à eux une meilleure détection de la focalité par rapport à l'IRM (79% contre 73%,  $p < 0,001$ )

Le positionnement des patientes lors de l'acquisition TEP/TDM semble être un facteur influençant également la détection des néoplasies primitives, en effet nos acquisitions TEP/TDM étaient réalisées en décubitus dorsal. Or, plusieurs auteurs ont montré une nette amélioration de la détection des lésions mammaires infracentimétriques avec une acquisition en position ventrale [20] de pair avec l'évaluation de la focalité [21]. Des études évaluant l'intérêt des acquisitions en décubitus ventral dans le cancer du sein sont nécessaires pour conforter ces résultats.

D'autres techniques d'imagerie semblent performantes dans cette indication. En effet, l'imagerie combinée TEP/IRM est un examen prometteur pour la classification T d'une lésion mammaire et la recherche de multifocalité [22]. Par ailleurs, les systèmes TEP haute résolution, dédiés à l'imagerie mammaire (mammo-TEP), ont montré une nette amélioration de la sensibilité de détection des lésions mammaires primitives multifocales, avec une sensibilité équivalente, mais une spécificité un peu supérieure à l'IRM mammaire. En 2014, une méta-analyse de Caldarella et al. combinant 8 études et 873 patientes conclut à une sensibilité et une spécificité de 85 et 79% de la mammo-TEP, comparables à celles de l'IRM mammaire [23].

En concordance avec les nombreuses données de la littérature, notre étude montre une corrélation entre l'intensité de captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG et le grade histo-pronostique (SBR), l'absence d'expression de récepteurs hormonaux, le statut HER2 positif et le caractère triple négatif [3,4,24-31].

Le métabolisme glucidique tumoral est très influencé par le phénotype immunohistochimique. Le phénotype triple négatif présente classiquement une fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG nettement supérieure aux autres phénotypes [10,24-28]. Cet hypermétabolisme glucidique intense est expliqué par le caractère agressif et très prolifératif de ce phénotype tumoral. A l'inverse, l'expression des récepteurs aux œstrogènes traduit une bonne différenciation des cellules cancéreuses et correspond à des tumeurs qui présentent une moindre fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG [11]. Une étude de Garcia-Esquinas et al., publiée en 2014 et ayant inclus prospectivement 43 patientes avec un cancer mammaire stade II et III, a montré une association significative entre une SUVmax tumorale élevée et l'absence de récepteurs aux œstrogènes, le phénotype triple négatif, la surexpression de HER2 (par rapport aux tumeurs lumineuses), un grade SBR élevé et l'expression tumorale de Ki-67 [24]. Cette étude est concordante avec les résultats de notre travail.

Dans notre étude, les tumeurs HER2 enrichies avaient la SUV moyenne la plus élevée, observation habituellement rapportée pour les tumeurs triples négatives dans la littérature. Notre résultat est probablement expliqué par des fluctuations d'échantillonnage en raison du petit nombre de tumeurs HER2 enrichies.

Il existe une corrélation positive entre le métabolisme glucidique tumoral et l'agressivité des cellules néoplasiques, évaluée par le grade histo-pronostique SBR : la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG est plus importante pour les tumeurs classées SBRIII [24,29-31]. En 2009, Gil-Rendo et al. ont trouvé une corrélation entre la SUV des lésions et le grade histologique chez 275 patientes étudiées [30].

Les lésions primitives n'étaient pas métaboliques chez 7/74 patientes dans notre étude : 4 du fait de leur petite taille et 3 lésions supracentimétriques correspondant à des carcinomes lobulaires, rappelant que le type histologique joue également un rôle dans l'intensité du métabolisme glucidique. Les carcinomes lobulaires infiltrants ont, en effet, une fixation moins importante que les carcinomes canauxaires infiltrants [30].

Le caractère rétrospectif et l'effectif réduit des patientes représentent également des limites dans notre travail. Ainsi 327 patientes ont été exclues du screening initial du fait de l'absence de TEP avant la prise en charge chirurgicale, la présence d'un critère d'exclusion comme la chimiothérapie néoadjuvante ou un délai de prise en charge long.

Sous ces réserves, notre étude montre que la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG permet d'apporter des informations pertinentes permettant de mieux caractériser la tumeur primitive. Nous sommes limités à des considérations d'intensité métabolique, mais d'autres paramètres dérivés de la TEP, comme l'analyse texturale, pourraient également trouver leur place, notamment à visée pronostique. D'autres travaux seront nécessaires dans cette perspective.

## **5. Conclusion**

En plus de réaliser le bilan d'extension ganglionnaire et à distance du cancer du sein, la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG peut apporter des éléments intéressants et fiables sur l'extension locale des néoplasies primitives de plus de 10 mm, tels que la multifocalité et l'atteinte cutanée inflammatoire, pouvant avoir pour conséquence une modification de la stratégie thérapeutique.

## **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## 6. Références

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Groheux D, Giacchetti S, Rubello D, Al-Nahhas A, Moretti J-L, Espié M, et al. The evolving role of PET/CT in breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2010;31:271-3.
3. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*. 2013;266:388-405.
4. Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger J-M, Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Toubeau M, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:428-37.
5. Salain P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)* [Internet]. janv 2019 [cité 10 févr 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455119300189>

6. GUIDE DU BON USAGE [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <http://gbu.radiologie.fr/>
7. Theriault RL, Carlson RW, Allred C, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2013;11:753-60; quiz 761.
8. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98:267-74.
9. Groheux D, Hindié E, Rubello D, Espié M, Baillet G, Giacchetti S, et al. Should FDG PET/CT be used for the initial staging of breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1539-42.
10. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23:2572-7.
11. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, Gauthier M, Charon-Barra C, Guiu S, et al. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy

- using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:416-27.
12. Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1997;38:1186-91.
  13. Bakheet SM, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Rostom A, Amartey J. F-18 FDG uptake in breast infection and inflammation. *Clin Nucl Med*. 2000;25:100-3.
  14. Humbert O, Riedinger J-M, Chardin D, Desmoulins I, Brunotte F, Cochet A. SUV calculation in breast cancer: which normalization should be applied when using 18F-FDG PET? *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 17 janv 2018;
  15. TNM.pdf [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillance-sein/kit/base-documentaire/TNM.pdf>
  16. Groheux D. FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1417-9.

17. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindié E, Vercellino L, Cuvier C, et al. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2013;54:5-11.
18. Ergul N, Kadioglu H, Yildiz S, Yucel SB, Gucin Z, Erdogan EB, et al. Assessment of multifocality and axillary nodal involvement in early-stage breast cancer patients using 18F-FDG PET/CT compared to contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging and sentinel node biopsy. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2015;56:917-23.
19. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EAM, et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008;49:1215-22.
20. Koolen BB, van der Leij F, Vogel WV, Rutgers EJT, Vrancken Peeters M-JTFD, Elkhuizen PHM, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for primary tumor visualization and staging in T1 breast cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2014;53:50-7.
21. Teixeira SC, Koolen BB, Vogel WV, Wesseling J, Stokkel MPM, Vrancken Peeters M-JTFD, et al. Additional Prone 18F-FDG PET/CT Acquisition to Improve the Visualization of the Primary Tumor and Regional Lymph Node Metastases in Stage II/III Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41:e181-6.

22. Taneja S, Jena A, Goel R, Sarin R, Kaul S. Simultaneous whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol.* 2014;83:2231-9.
23. Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2014;14:241-8.
24. García García-Esquinas M, García-Sáenz JA, Arrazola García J, Enrique Fuentes Ferrer M, Furió V, Rodríguez Rey C, et al. 18F-FDG PET-CT imaging in the neoadjuvant setting for stages II-III breast cancer: association of loco-regional SUVmax with classical prognostic factors. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of.* 2014;58:66-73.
25. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer.* 2008;112:995-1000.
26. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer.* 2010;116:1431-9.

27. Keam B, Im S-A, Koh Y, Han S-W, Oh D-Y, Cho N, et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2011;11:452.
28. Arslan E, Çermik TF, Trabulus FDC, Talu ECK, Başaran Ş. Role of 18F-FDG PET/CT in evaluating molecular subtypes and clinicopathological features of primary breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2018;39:680-90.
29. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2007;14:260-8.
30. Gil-Rendo A, Martínez-Regueira F, Zornoza G, García-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg*. 2009;96:166-70.
31. Bos R, van Der Hoeven JJM, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EFI, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20:379-87.

### **Figure 1**

MIP (gauche), TEP et fusion en coupes axiale et sagittale : Lésion mammaire gauche bifocale hypermétabolique (flèches bleues).

*MIP (left), PET and fused PET/CT (axial, middle; sagittal, right): bifocal left breast lesion (blue arrows).*

### **Figure 2**

MIP (gauche), TEP et fusion en coupes axiale et coronale : Epaissement cutané et infiltration diffuse de la glande gauche modérément hypermétabolique.

*MIP (left), PET and fused PET/CT (axial, middle; sagittal, right): skin thickening (arrow) and diffuse breast infiltration with moderate hypermetabolism.*

### **Tableau 1**

Caractéristiques de la population étudiée (74 patientes).

*Population characteristics (74 patients).*

### **Tableau 2**

Stade T en histologie (gold standard) et correctement classé par TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

*Histological stage T (gold standard) correctly classified by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT.*

### **Tableau 3**

Histologie et SUVmax des cancers mammaires

*Histology and breast cancer SUVmax values*

## **Annexe 1**

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010

*Breast cancer TNM staging and classification, 2010 edition*

Figure 1

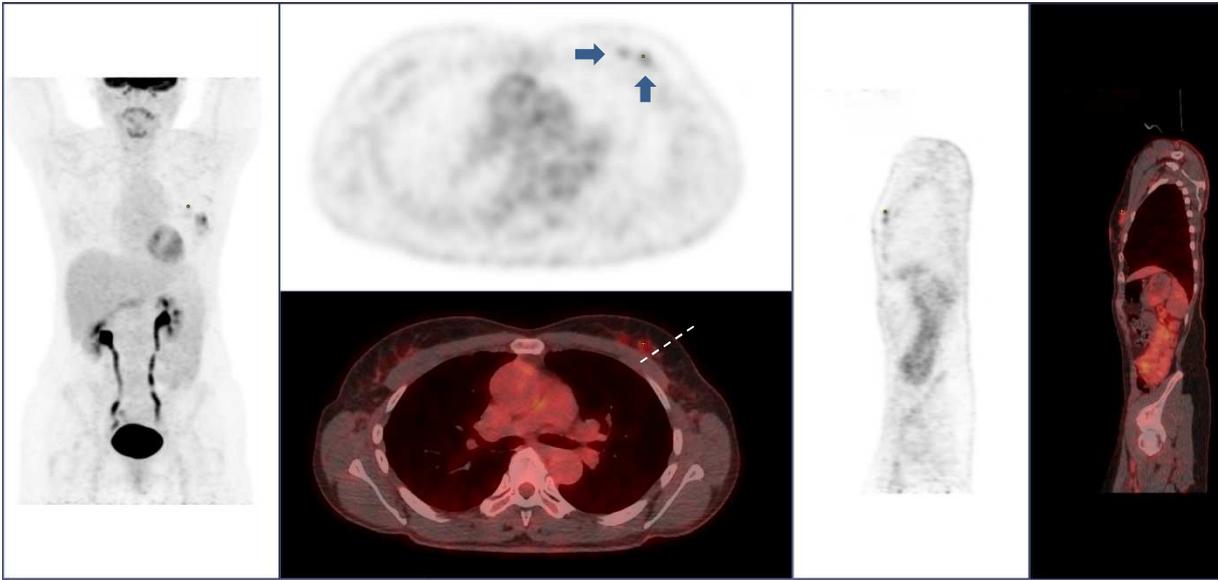
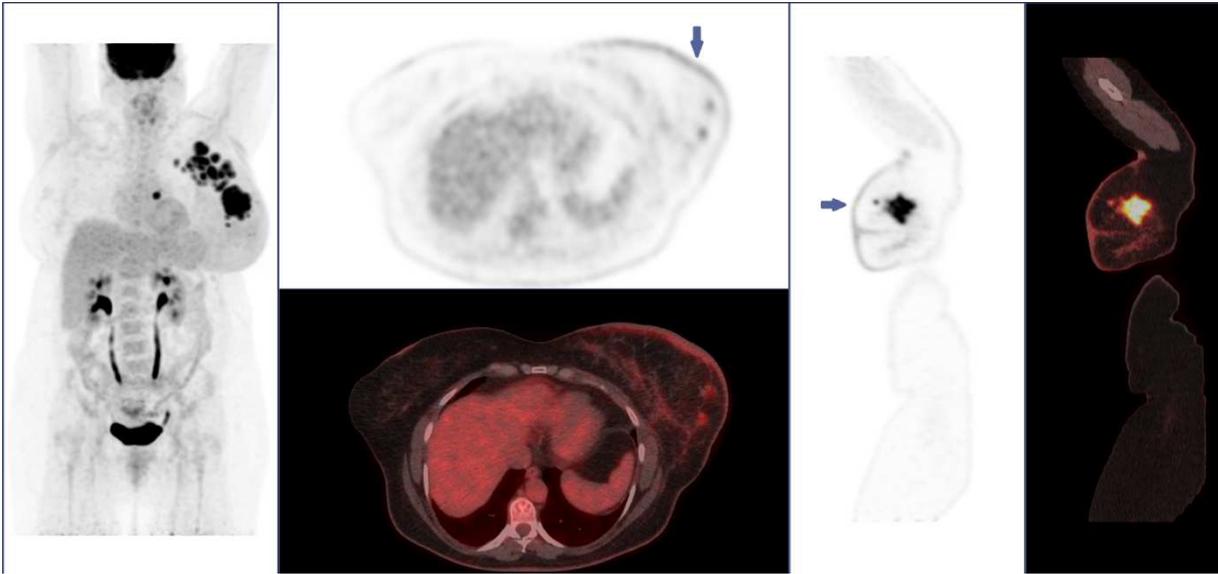


Figure 2



**Tableau 1**

		<b>Nombre</b>	<b>%</b>
<b>Age à la date opératoire</b>	58 ans ± 12 (29-84)		
<b>Sexe</b>	Féminin	71	96
	Masculin	3	4
<b>Histologie</b>	Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	64	86
	Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	5	7
	Autres (adénocarcinome, cancer sarcomatoïde...)	5	7
<b>Phénotype tumoral</b>	Luminal A	25	34
	Luminal B	30	40,5
	Her2 enrichi	7	9,5
	Triple négatif	12	16
<b>Récepteurs</b>	Œstrogène +	57	77
	Progestérone +	41	55
	Her2 +	14	19
<b>Grade histopathologique (SBR)</b>	I	5	7
	II	30	40
	III	38	52
	Non gradable	1	1

**Tableau 2**

	<b>Histologie</b>	<b>Stade correctement classé par TEP/TDM-FDG</b>	
	<b>(gold standard)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	<b>N=74 patients</b>		
<b>T1a</b>	4	0	0
<b>T1b</b>	3	1	33
<b>T1c</b>	17	14	82
<b>T2</b>	38	35	92
<b>T3</b>	7	5	72
<b>T4a</b>	0	NA	NA
<b>T4b</b>	2	2	100
<b>T4c</b>	0	NA	NA
<b>T4d</b>	3	3	100

**Tableau 3**

	<b>SUVmax</b>			
	<b>N = 67</b>	<b>%</b>	<b>moyenne</b>	<b>extrêmes</b>
<b>Grade histologique</b>				
<b>SBR I</b>	4	6	2,4	1,3-3,1
<b>SBR II</b>	28	42	8,0	2,7-31,6
<b>SBR III</b>	35	52	11,0	2,9-28,8
<b>Phénotype tumoral</b>				
<b>Luminal A</b>	20	30	6,7	1,3-15,2
<b>Luminal B</b>	29	43	9,8	3,9-31,6
<b>Her2 enrichi</b>	6	9	15	6,6-28,8
<b>Triple négatif</b>	12	18	10,9	2,9-17,7
<b>Type histologique</b>				
<b>CCI</b>	61	91	9,7	1,3-31,6
<b>CLI</b>	2	3	5,5	4,2-6,8
<b>autres</b>	4	6	8,8	5,8-15,3