

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THESE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse rétrospective de l'impact thérapeutique d'un bilan d'extension
initial par TEP au ¹⁸F-FDG dans le cancer du sein triple négatif ou HER2
positif de stade I et IIA**

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 16 juin 2023 à 18h au Pôle Formation

par Chloé FRANÇOIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Luc CEUGNART

Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Anaïs OLIVIER

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

¹⁸F-FDG : fluor 18 - fluorodésoxyglucose

FISH : fluorescence in situ hybridization

GLUT : Glucose Transporter

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

IHC : immunohistochimie

LMH : Largeur à mi-hauteur

MLEM : Maximum likelihood estimation method

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSEM : Ordered subset expectation maximization

PACS : Picture archiving and communication system

SBR : Scarff, Bloom et Richardson

SUV : Standardized uptake value

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

RH : récepteurs hormonaux

TABLE DES MATIERES

Table des matières	5
I. Introduction générale	8
1. Le cancer du sein.....	8
A. Epidémiologie	8
B. Facteurs de risque	9
C. Profil anatomopathologique	10
D. Bilan d'extension au diagnostic.....	17
C. Traitement du cancer du sein.....	20
2. TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG dans le cancer du sein.....	25
A. Principe de la TEP	25
B. ¹⁸ F-Fluorodésoxyglucose	32
C. Déroulement d'un examen par TEP au ¹⁸ F-FDG	37
D. Au bilan d'extension initial.....	39
E. Recherche de récurrence	45
F. Evaluation de la réponse thérapeutique.....	45
3. Rationnel de la thèse	48
II. Article en anglais	51
Abstract	52
Aim/introduction.....	52
Materials and Methods	52
Results	53
Conclusion.....	53

Introduction.....	54
Material and methods	57
Study design.....	57
Histology and Immunohistochemistry Analysis.....	58
Determination of initial clinical stage.....	59
¹⁸ F-FDG -PET/CT acquisition and interpretation	59
<i>PET and CT imaging</i>	59
<i>PET-CT interpretation</i>	60
Statistical analysis	60
Endpoints	61
Results.....	62
Patient and Tumor Characteristics.....	62
Impact of PET/CT results on stage modification.....	64
<i>Local lymph node metastases</i>	64
<i>Distant metastases</i>	65
Impact of PET/CT results on patient management.....	67
<i>Subgroup analysis</i>	68
Synchronous malignancies.....	69
Additional work-up.....	69
Discussion	70
III. Discussion générale	79
1. Comparaison des résultats aux données de la littérature	79

A.	Changement de stade.....	79
B.	Impact thérapeutique de la TEP au ¹⁸ FDG	80
C.	Envahissement ganglionnaire axillaire.....	81
D.	Envahissement ganglionnaire locorégional extra-axillaire	83
E.	Atteinte métastatique	84
F.	Analyses en sous-groupes.....	85
G.	Examens complémentaires induits par la TEP au ¹⁸ FDG	86
2.	Forces et limites	86
3.	Perspectives.....	87
IV.	Conclusion générale	89

I. INTRODUCTION GENERALE

1. Le cancer du sein

A. Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il représente 33% des cancers féminins. Il est également la 1^{ère} cause de décès par cancer dans cette population. En quelques chiffres, en 2018, 58 459 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués. Le cancer du sein a été responsable de 12 146 décès cette même année. Tandis que l'incidence a presque doublé depuis 1990, le taux de mortalité a, quant à lui, diminué d'environ 1,5% par an (1). Ceci s'explique en partie par l'amélioration des traitements et par un dépistage de plus en plus adapté au niveau de risque de chaque femme permettant la découverte de cancer du sein de plus en plus précocement.

En 2017, la prévalence du cancer du sein est estimée à 913 089 personnes. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans (2). Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 87 % et 76% à 10 ans (3).

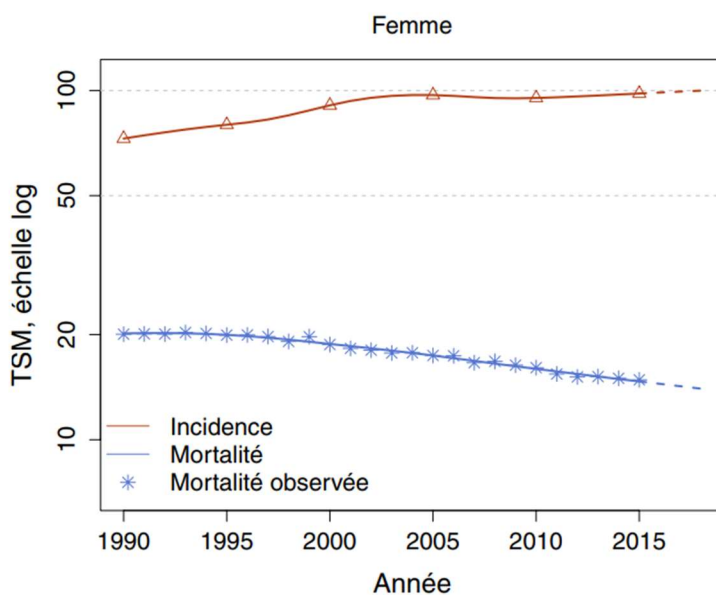


Figure 1 Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France selon l'année.
TSM : Taux standardisés monde, Echelle log : échelle logarithmique (1)

B. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle ; certains éléments, appelés facteurs de risque, peuvent favoriser son développement ou sa rechute. Cependant, l'implication et le poids de chacun de ceux-ci dans la survenue de la néoplasie mammaire demeurent incertains.

L'exposition aux facteurs hormonaux tels que l'âge précoce aux premières règles, la nulliparité, une première grossesse à terme tardive, une ménopause tardive (4), l'exposition aux hormones exogènes comme les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux de la ménopause (5–7) sont responsables d'une augmentation de la probabilité de développer un cancer du sein.

Parmi les facteurs environnementaux, la consommation d'alcool est à l'origine de 15% des cancers du sein, le tabac de 5% et le surpoids et l'obésité à l'origine de 11% des cancers du sein (8).

La prédisposition au cancer du sein peut être imputable à des mutations génétiques dans 5 à 10% des cas. De plus, Le risque de développer un cancer du sein serait plus élevé chez les femmes dont l'une des deux branches parentales présente plusieurs cas de cancers du sein. Les antécédents personnels de cancer du sein ou de lésion bénigne proliférative sont également à prendre en considération (9).

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge : 58% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 74 ans et 20% après 75 ans. Seul, 5% des cancers du sein se développe avant 40 ans (10).

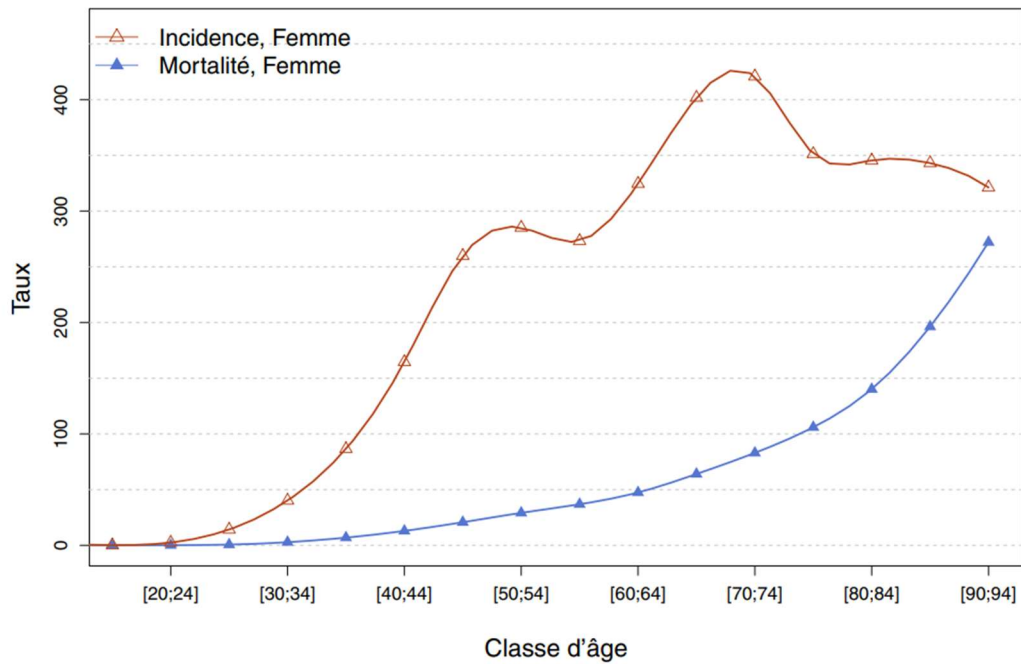


Figure 2 Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) (1)

L'exposition aux radiations ionisantes, accidentelle ou médicale répétée, est également un facteur de risque reconnu de cancer du sein (11,12).

C. Profil anatomopathologique

Types histologiques

En 2003, l'OMS a publié une classification histologique (13). Cette classification est complexe et ne se base que sur des critères morphologiques sans tenir compte du comportement biologique tumoral.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent dans le cancer du sein (95%), il se développe à partir des cellules épithéliales des canaux (carcinome canalaire) ou des lobules (carcinome lobulaire).

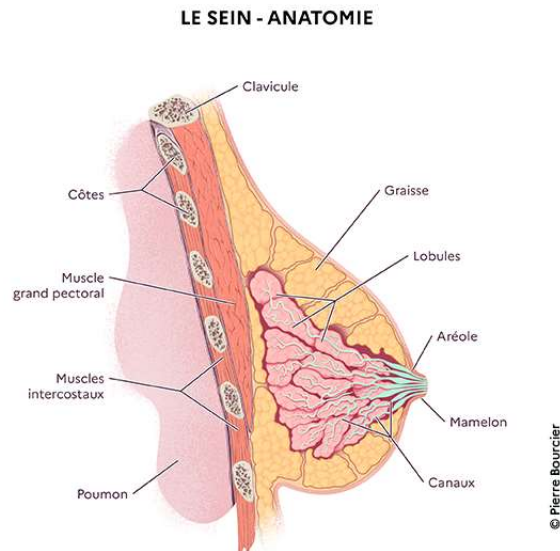


Figure 3 Anatomie simplifiée du sein

Plus rarement, les sarcomes se développent à partir des cellules présentes dans les tissus de soutien (tissu graisseux, muscles, etc.). Les tumeurs phyllodes ou les lymphomes sont des histologies que l'on retrouve de façon exceptionnelle dans le cancer du sein.

➤ **Carcinome in situ**

Les carcinomes in situ ont pour particularité de proliférer à l'étage épithélial sans franchissement de la membrane basale. Ces tumeurs n'ont théoriquement aucun pouvoir de dissémination car elles sont localisées dans les canaux galactophores. Typiquement, le carcinome in situ est un précurseur du carcinome infiltrant, c'est-à-dire qu'il peut évoluer et franchir la membrane basale de l'épithélium s'il n'est pas traité.

➤ **Carcinome canalaire infiltrant**

À l'inverse, les carcinomes canaux infiltrants se développent au niveau des canaux galactophoriques et infiltrent les tissus en franchissant la membrane basale. Les cellules peuvent alors entrer en contact avec des vaisseaux sanguins et lymphatiques et être à l'origine d'une diffusion métastatique lymphogène et/ou hémotogène. Ils représentent environ 85% des tumeurs malignes mammaires.

➤ **Carcinome lobulaire infiltrant**

Ces tumeurs sont issues et se développent au sein des lobules mammaires qui constituent la partie glandulaire du sein. Elles sont situées autour des canaux galactophoriques et ont généralement un nombre de mitoses assez faible. Ce type histologique représente environ 15% des tumeurs malignes mammaires.

Classification moléculaire

➤ **Récepteurs hormonaux : œstrogène et progestérone**

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de façon physiologique chez la femme de la puberté à la ménopause. Ces hormones permettent, entre autres, le développement des organes sexuels secondaires et les cycles menstruels. Ainsi, le sein est un organe sensible aux œstrogènes et à la progestérone.

Dans la situation pathologique qu'est le cancer du sein, les cellules tumorales se révèlent hormonosensibles dans 80 % des cas et gardent à leur surface des récepteurs hormonaux (RH). Les mécanismes de régulation contrôlant l'activation des récepteurs par les œstrogènes sont perturbés : les œstrogènes sont alors responsables d'une prolifération cellulaire non contrôlée.

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes ou à la progestérone sont mis en évidence par marquage en immunohistochimie sur coupe de tissu fixé et inclus en paraffine. L'hormonosensibilité se définit par un pourcentage de cellules marquées supérieur ou égal à 10% quelle que soit l'intensité du marquage (14).

➤ Le statut HER2

La protéine HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor 2 appartient à la famille des récepteurs HER dont les ligands sont les facteurs de croissance épidermiques. Leur activation joue un rôle dans la croissance cellulaire, le développement tissulaire, mais aussi dans les processus de division, de différenciation, de motilité, d'adhérence cellulaire, d'angiogenèse et de survie.

Dans le cancer du sein, le gène codant cette protéine (gène ERBB2) peut être amplifié par une mutation entraînant une surexpression des récepteurs HER2 sur les cellules cancéreuses. Une modification de l'activité transcriptionnelle peut également être observée. Ces deux cas sont responsables d'une activation permanente du récepteur aboutissant à la prolifération non contrôlée des cellules tumorales. La surexpression du récepteur HER2 est retrouvée dans 20 à 30% des cas de cancer du sein.

La surexpression de cette protéine peut être mise en évidence de deux manières : par immunohistochimie et par hybridation in situ sur coupes de tissu fixé et inclus en paraffine. Deux statuts sont définis en fonction du pourcentage de cellules marquées (IHC) ou du nombre de copies du gène ERBB2 (FISH) : positif ou négatif (15). L'analyse de la surexpression de HER2 débute toujours par l'immunohistochimie et la détermination d'un score (Tableau 1) :

- Si le score est 0 ou 1+ : il n'y a pas de surexpression HER2.
- Si le score est 2+ : le statut HER2 est équivoque, il faut réaliser une FISH pour déterminer le statut.
- Si le score est 3+ : les cellules surexpriment HER2.

Tableau 1 Détermination du statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC et/ou la FISH

	IHC	FISH
HER2 positif	3+ : Marquage membranaire complet fort de plus de 10% des cellules tumorales	Le rapport HER2/CHROMOSOME 17 (R) est ≥ 2 (même si le nombre de copies du gène HER2 est < 4) Et R < 2 si le nombre de copies du gène HER2 est ≥ 6
HER2 équivoque	2+ : Marquage membranaire incomplet et/ou complet d'intensité faible à modérée de plus de 10% des cellules tumorales	R < 2 si le nombre de copies du gène HER2 est ≥ 4 et < 6 .
HER négatif	1+ : Marquage membranaire incomplet d'intensité, à peine perceptible de plus de 10% des cellules tumorales	R < 2 avec un nombre de copies du gène HER2 < 4

Le pourcentage de Ki-67

Le Ki-67 est un antigène nucléaire présent au niveau des cellules prolifératives, il est le témoin de la prolifération cellulaire car il est exprimé à la surface du noyau des cellules en cycle (lors des phases G1, G2, S et M du cycle mitotique). Son dosage est réalisé par immunohistochimie. L'index de marquage du Ki67 correspond au pourcentage de cellules marquées par l'anticorps Ki-67 (ou MIB1). Un Ki-67 inférieur à 5% reflète une faible prolifération, à l'inverse un Ki-67 supérieur à 30% est synonyme de forte prolifération des cellules tumorales (16). Globalement le seuil de définition d'une prolifération élevée varie selon les études mais 15% reste la valeur seuil la plus couramment appliquée.

Le grade histo-pronostique

Les caractéristiques histologiques du cancer du sein ont permis de définir un grade histo-pronostique indépendant de la taille tumorale et de l'extension ganglionnaire. Le grade histo-pronostique est défini en fonction de l'agressivité de la tumeur.

Il se base sur des caractéristiques morphologiques tels que l'architecture tumorale (pourcentage de formation tubulaire) qui décrit le degré de différenciation des cellules, l'anisonucléose (la forme et la taille du noyau) qui décrit les atypies du noyau en comparaison aux cellules saines, et le nombre de mitoses qui décrit la vitesse de prolifération tumorale. En France, la méthode la plus couramment utilisée pour déterminer le grade histo-pronostique est le score de Scarff-Bloom-Richardson (Grade SBR) modifié par Elston et Ellis (Tableau 2) (17).

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun des trois paramètres cités ci-dessus. Ils sont ensuite sommés pour calculer un score total compris entre 3 et 9. Ce score total classe la tumeur en trois grades : grade I (score allant de 3 à 5), grade II (score 6 ou 7) et grade III (score 8 ou 9). Plus le grade est élevé, moins la tumeur est différenciée, moins le pronostic est favorable.

Les patientes dont la tumeur présente le grade histo-pronostique le plus élevé (Grade III) ont une survie globale inférieure et un taux de rechute plus élevé que celle dont la tumeur est de Grade I ou II (18). Le Grade III a néanmoins montré une meilleure réponse à la chimiothérapie (19,20). L'index mitotique élevé des tumeurs de haut grade permet d'expliquer cette plus grande sensibilité aux agents cytotoxiques.

Tableau 2 Grade histologique SBR (Elston and Ellis 1991)(17)

Proportion de structures tubulaires dans la tumeur	Atypies cyto-nucléaires	Nombre de mitoses
1 : Bien différencié (> 75 % de la tumeur)	1 : Noyaux réguliers entre eux et de taille < 2 fois la taille de noyaux de cellules normales	1 : 0 à 9
2 : Moyennement différencié (10 à 75 %)	2 : Atypies modérées	2 : 10 à 18
3 : Peu différencié (< 10 % de la tumeur)	3 : Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille > à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents 2	3 : > 18

Classification immunohistochimique et sous-type moléculaires

Les analyses immunohistochimiques permettent une classification du cancer du sein en sous-type moléculaire s'appuyant sur les récepteurs hormonaux, le statut HER2 et le marqueur Ki67. Ainsi, il est possible de définir 5 sous-types définis initialement grâce à des études génomiques réalisées dans les années 2000 (21,22) et à des études immunohistochimiques permettant une classification substitutive (23,24).

➤ Luminal

Le profil luminal est le sous-type clinico-pathologique le plus fréquent, il dérive des cellules de la lumière des canaux ou des lobules. Son profil d'expression génétique est caractérisé par l'expression de cytokératines CK8 et CK18 et de facteurs de transcription œuvrant pour la différenciation luminale (GATA binding protein 3 et Hepatocyte nuclear factor 3). Ce profil est peu chimio-sensible mais les patientes atteintes de cancer luminaux ont une survie globale meilleure que celles atteintes de cancer HER2 positif ou triple négatif (25).

Les tumeurs lumineales A expriment fortement les récepteurs hormonaux mais ne surexpriment pas HER2,

Les tumeurs lumineales B expriment fortement les récepteurs hormonaux et de façon plus variable HER2. Elles sont plus prolifératives (Ki-67 plus élevé) et de plus mauvais pronostic que les tumeurs lumineales A (25).

➤ HER2 positif

Le profil HER2 positif correspond à une surexpression du gène ErBB2 codant pour la protéine HER2. En revanche ce sous-type n'exprime pas les récepteurs hormonaux. Ce profil était initialement de mauvais pronostic (26) mais depuis l'avènement des thérapies anti-HER2, il s'est considérablement amélioré.

➤ **Basal-like**

Le profil basal-like n'exprime pas les récepteurs hormonaux et ne surexprime pas la protéine HER2. Il est associé au phénotype triple négatif, dans la majeure partie des cas, qui est caractérisé par une expression accrue des gènes en rapport avec la prolifération. Ce sous-type de cancer présente le plus mauvais pronostic et récidive plus rapidement (27).

D. Bilan d'extension au diagnostic

Bilan d'extension locorégional

L'objectif du bilan d'extension locorégional est de définir la taille de la tumeur et rechercher une éventuelle atteinte ganglionnaire.

Le bilan d'extension locorégional comprend une mammographie bilatérale, une échographie mammaire bilatérale et une échographie axillaire. En cas de discordance radio-clinique, de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du caractère multifocal et si un traitement conservateur est envisagé, une IRM mammaire est recommandée (28–30).

Lors de l'exploration du creux axillaire, les critères radiologiques évocateurs d'un ganglion suspect sont un cortex épaissi > 3 mm, une forme ronde, la perte du hile graisseux et des contours irréguliers ou spiculés (31–34). L'échographie axillaire seule a une faible spécificité ne permettant pas d'affirmer un envahissement ganglionnaire. Si un ou plusieurs ganglions suspects sont repérés alors un prélèvement par cytoponction ou une micro biopsie doit être réalisé (35).

L'examen clinique et le bilan d'extension locorégional permettent de définir le stade cTNM de la maladie, établi en fonction de la taille tumorale (T pour tumor), de l'atteinte ganglionnaire (N pour node) et de la présence de métastase (M pour metastasis) (Tableau 3) (36).

Puis à partir du TNM, le stade clinique du cancer du sein est défini et permet de classer les patientes en différents groupes. Plus le stade de la maladie est élevé, plus le pronostic est péjoratif (Tableau 4) (36).

Tableau 3 Classification TNM clinique (cTNM) d'après la 8ème édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

T – Tumeur primitive	
TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Tumeur in situ
T1	T1mi : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T1a : Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension T1b : Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension T1c : Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	T4a : Extension à la paroi thoracique T4b : Œdème cutané, ulcération cutanée ou nodules de perméation cutanés T4c : À la fois T4a et T4b T4d : Carcinome inflammatoire
N - Ganglion	
NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	N2a : Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures N2b : Métastases uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire décelable
N3	N3a : Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s) N3b : Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires N3c : Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)
M - Métastase	
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 4 Stade selon le TNM clinique d'après la 8ème édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Stade I			
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0-1	N1mi	M0
Stade II			
Stade IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade III			
Stade IIIA	T0-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Stade IIIB	T4	N0-2	M0
Stade IIIC	T0-4	N3	M0
Stade IV			
Stade IV	T0-4	Tout N	M1

Bilan d'extension à distance

Le bilan d'extension a pour but de rechercher une dissémination de la maladie à distance sous la forme de lésions secondaires ou métastases. Ce bilan doit être réalisé par TEP au ¹⁸F-FDG car ses performances diagnostiques sont globalement supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle (37–39). En cas d'indisponibilité de cette modalité d'imagerie, il sera réalisé une TDM thoraco-abdomino-pelvienne associée à une scintigraphie osseuse.

L'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG apparaît dès le stade IIB et permet un changement de la stadification du cancer dans environ 30% des cas (40–43). En d'autres termes, les indications du bilan d'extension initial dans le cancer du sein sont :

- Une tumeur de taille strictement supérieure à 2 cm et une atteinte ganglionnaire suspectée sur le bilan locorégional donc de stade cT2N1,
- Une tumeur de taille strictement supérieure à 5 cm (T3) quel que soit le statut ganglionnaire,
- Une extension à la paroi thoracique et/ou à la peau (T4) quel que soit le statut ganglionnaire.

Aucun consensus n'a été trouvé quant à la réalisation ou non d'un bilan d'extension à distance pour les tumeurs cT1N1 et cT2N0 (stade IIA). Le changement de la stadification de la maladie grâce à la TEP au ^{18}F -FDG chez les patientes avec un cancer du sein de stade IIA varie significativement dans la littérature. L'apport de la TEP au ^{18}F -FDG chez ces patientes est donc discuté. Il est présumé que le bilan d'extension pourrait être utile pour les formes à haut risque tel qu'un grade élevé, un âge jeune, une tumeur triple négative, une tumeur HER2+.

C. Traitement du cancer du sein

Cancer du sein localisé

Le traitement du cancer du sein localisé comprend une chirurgie ainsi qu'un ou plusieurs traitements préventifs de rechute nommés traitement adjuvant : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée.

➤ Chirurgie

La chirurgie comporte une mastectomie totale ou une mastectomie partielle. La mastectomie partielle est appelée chirurgie conservatrice en opposition à la mastectomie totale qui consiste à enlever la totalité du sein, le mamelon et le fascia pectoral. La décision de réaliser une chirurgie conservatrice appartient au chirurgien et dépend de la taille de la tumeur, de l'envahissement de structures adjacentes, de la localisation de la tumeur, de la taille de la poitrine, du caractère multifocal des lésions...

Le geste chirurgical comprend systématiquement un geste ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle ou par curage axillaire.

Le repérage isotopique du ganglion sentinelle est une technique de médecine nucléaire permettant de repérer le 1^{er} relais ganglionnaire intervenant dans le drainage lymphatique de la lésion mammaire. Cette technique se base sur le concept de propagation de proche en proche des cellules tumorales au sein du système lymphatique, sans saut de relais ganglionnaire. Ainsi une fois le ganglion sentinelle repéré, il est réséqué et analysé histologiquement. S'il n'est pas envahi alors les ganglions d'aval sont considérés comme indemnes d'envahissement tumoral ; en revanche s'il est envahi, les ganglions d'aval sont soit envahis soit indemnes. Dans ce dernier cas, il est le plus souvent nécessaire de réaliser un curage axillaire afin de déterminer l'étendue de l'envahissement ganglionnaire.

Le curage axillaire consiste à prélever 10 à 15 ganglions axillaires et à les analyser histologiquement pour déterminer leur envahissement ou non par des cellules tumorales. La morbidité de ce geste relève principalement d'un risque infectieux, de paresthésies, et d'un lymphoedème du bras dans 15 à 20% des cas (44,45).

La réalisation de l'un ou l'autre de ces gestes dépend principalement de l'envahissement ganglionnaire visualisé sur le bilan d'extension locorégional et à distance, de la confirmation de cet envahissement par cytoponction ou micro biopsie ganglionnaire.

Le curage axillaire est recommandé d'emblée à toute patiente présentant une atteinte ganglionnaire confirmée par cytologie ou histologie ainsi que pour les tumeurs localement avancées (T3 - T4) étant donné le risque élevé d'atteinte ganglionnaire.

Dans les autres cas, il est recommandé de réaliser la technique du ganglion sentinelle. Une analyse histologique négative de ce ganglion permet de surseoir à la réalisation d'un curage axillaire. Si au moins 3 ganglions sentinelles sont envahis ou en cas de rupture capsulaire sur macrométastase, alors un curage axillaire est recommandé. Entre ces deux situations, la décision sera prise selon le geste chirurgical mammaire envisagé et l'importance de l'envahissement ganglionnaire. Deux études récentes ont montré que l'abstention de curage axillaire n'était pas délétère en termes de taux de récurrence et de survie en cas d'envahissement limité du ganglion sentinelle (46,47). Dans les dernières recommandations de l'Institut National contre le Cancer parues en décembre 2021, on observe une désescalade des indications de curage axillaire (48).

➤ **Traitements systémiques**

La chimiothérapie est parfois réalisée avant chirurgie, elle est alors dite « néoadjuvante » et a pour but de réduire le volume tumoral. En pratique, elle est indiquée dans les cancers Triple Négatif, les cancers HER2+ ou les tumeurs volumineuses non accessibles à un traitement conservateur (49,50). La chimiothérapie néoadjuvante n'améliore pas la survie des patientes en comparaison au même traitement réalisé après chirurgie (en adjuvant), mais elle permet d'augmenter la proportion de chirurgie conservatrice (51,52).

Lorsque la chimiothérapie n'a pas été réalisée en situation néoadjuvante, elle peut être réalisée en post-chirurgical pour réduire le risque de récurrence. Elle est indiquée dans la majorité des cas, excepté les tumeurs de phénotype Luminal A, peu chimiosensibles (49).

Les thérapies ciblées anti-HER2 sont systématiquement indiquées en situation néoadjuvante et adjuvante dans les cancers du sein HER2 +. L'hormonothérapie est indiquée pendant plusieurs années dans les cancers hormonosensibles (49).

➤ **Radiothérapie**

La radiothérapie externe de la paroi, post-chirurgicale, diminue le risque de récurrence locale (53,54). Elle est indiquée systématiquement après chirurgie conservatrice et dans les hauts risques de récurrence après mastectomie totale (atteinte ganglionnaire, tumeurs T3-T4 et tumeurs T2 si 2 critères parmi les suivants : femme jeune, tumeur multifocale, embolies vasculaires, grade histo-pronostique III, Triple négative, HER2).

La radiothérapie des aires ganglionnaires, post-chirurgicale, est recommandée en cas d'atteinte ganglionnaire prouvée par le geste ganglionnaire chirurgical réalisé. En cas de chimiothérapie néoadjuvante, les indications d'irradiation ganglionnaire reprennent en grande partie celle décrite ci-dessus. En revanche dans le cas d'une atteinte ganglionnaire clinique prouvée ayant répondu complètement à la chimiothérapie néoadjuvante, le manque de littérature ne permet pas d'établir de recommandations claires. L'indication de radiothérapie ganglionnaire doit être discutée en RCP selon les facteurs pronostiques (Figure 4).

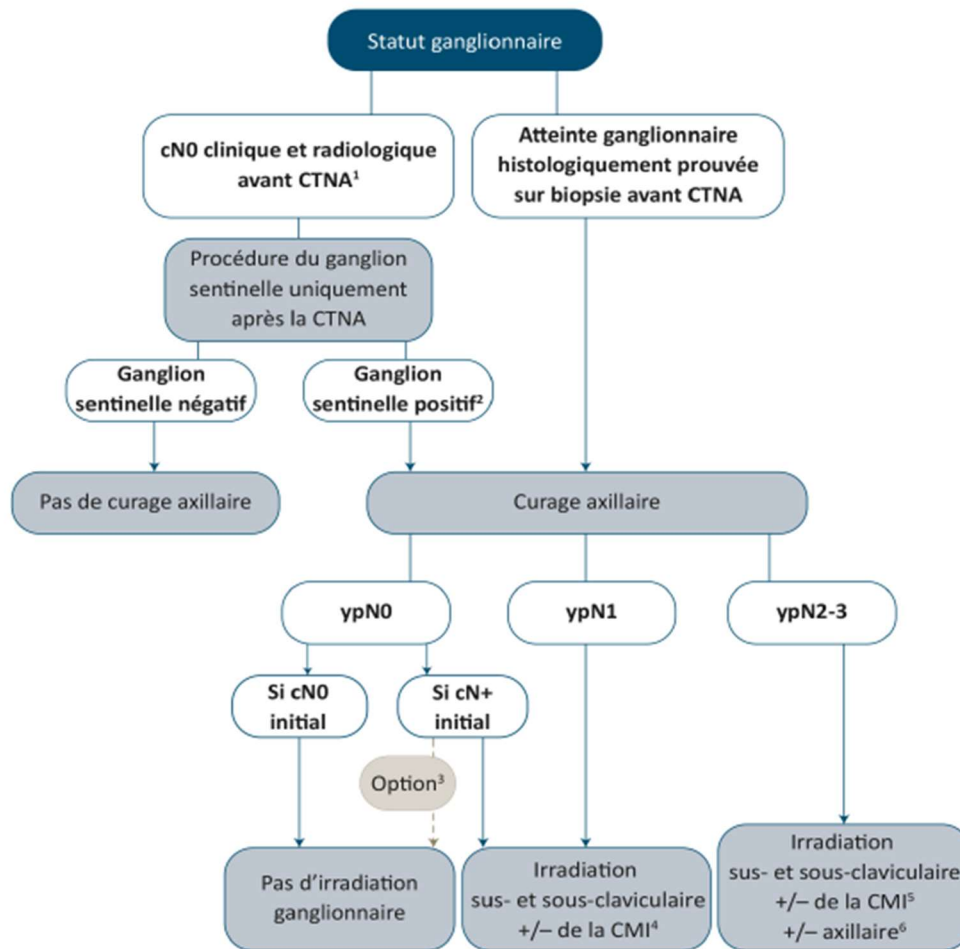


Figure 4 Recommandation du geste axillaire et de l'irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante d'après les recommandations de l'INCa (décembre 2021)(48)

Cancer du sein métastatique

Le cancer du sein métastatique est considéré comme incurable, le but des traitements est de prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patientes en soulageant les symptômes liés à leur maladie. La survie globale à 5 ans est d'environ 25% (55).

Environ 5 à 10% des patientes sont diagnostiquées métastatiques au bilan initial de leur cancer du sein (56,57). Le traitement du cancer du sein métastatique, du fait de l'extension de la maladie, reposera sur un traitement systémique par chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée et/ou une hormonothérapie selon les caractéristiques de la tumeur. De nouvelles alternatives thérapeutiques sont également prescrites comme les anti-CDK 4/6, les anti-mTOR ou l'immunothérapie.

2. TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le cancer du sein

A. Principe de la TEP

Emission de photons

La TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant d'étudier la biodistribution in vivo d'un radiotracer administré. Un radiotracer est composé d'une molécule vectrice spécifique d'un organe, d'une fonction ou d'une pathologie et d'un isotope radioactif (Figure 5). Ce radiotracer se fixe sur la cible dont sa molécule vectrice est spécifique. Dans le même temps, l'isotope radioactif se désintègre en émettant des rayonnements. Ils vont être détectés à leur sortie du patient et vont permettre, après une étape de reconstruction du signal, de générer l'image fonctionnelle dont le contraste représente l'activité du radiotracer.

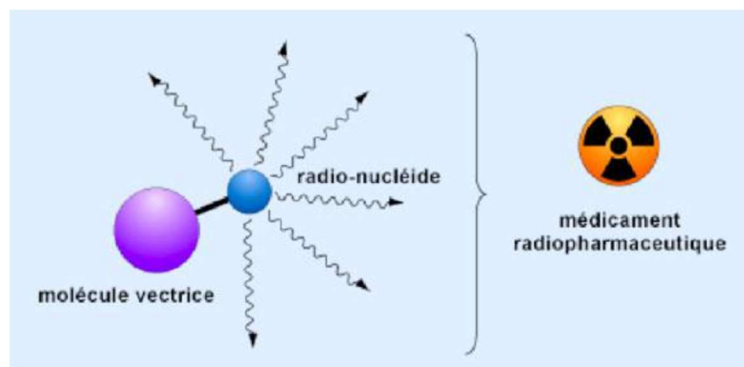


Figure 5 Radiotracer

L'imagerie par TEP nécessite des radiotraceurs dont la désintégration est de type β^+ , caractéristique des atomes ayant un excès de protons. Cette désintégration se traduit par la conversion d'un proton en neutron par l'intermédiaire de la force nucléaire faible, une particule β^+ (un positron) et un neutrino sont émis (Figure 6).

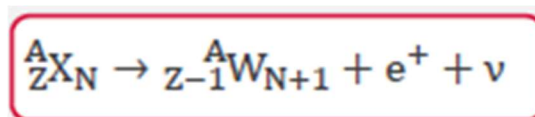


Figure 6 Désintégration β^+

La particule β^+ parcourt, en fonction de son énergie, jusqu'à quelques millimètres (0.5 mm pour le F18) avant de perdre la totalité de son énergie cinétique par collision avec un électron et d'émettre deux photons γ de 511 keV à 180° : c'est le phénomène d'annihilation (Figure 7) (58).

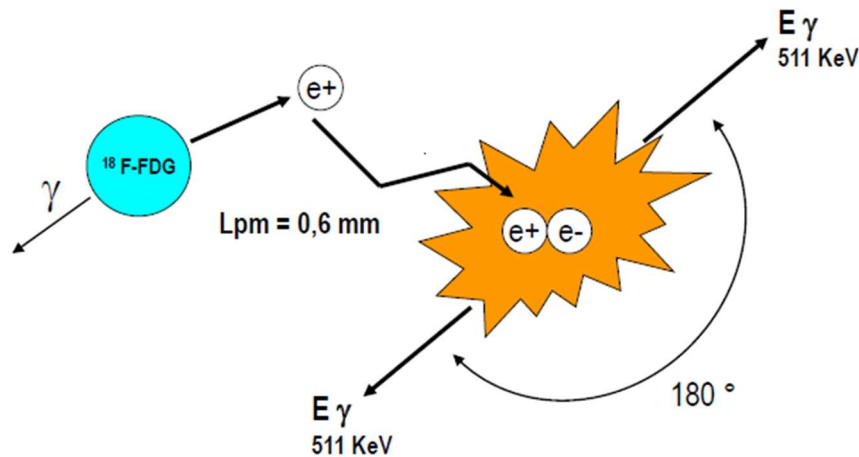


Figure 7 Réaction d'annihilation

Détection de photons de 511 keV

Le principe de la détection en TEP repose sur l'arrivée simultanée à 180° des deux photons γ sur un détecteur en couronne. Ainsi, il est possible de tracer la ligne de réponse (LOR) sur laquelle a eu lieu la désintégration. Les photons γ se déplaçant à la vitesse de la lumière, la localisation de la désintégration sur la ligne de réponse est calculée grâce à la différence de temps d'arrivée des photons sur le détecteur et permet de calculer leurs distances respectives parcourues (Figure 8). C'est le principe de la technologie temps de vol (TOF pour time of flight) qui permet l'amélioration de la détectabilité des lésions (59).

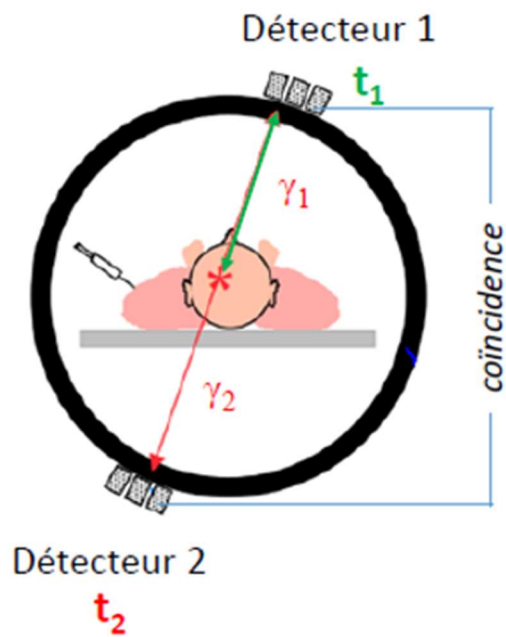


Figure 8 Principe de la détection en coïncidence

Les détecteurs sont composés d'un scintillateur et d'un photodétecteur. Lors de l'arrivée d'un photon de 511 keV dans le scintillateur, il cède son énergie à un électron, qui se désexcite ensuite par émission de photon de lumière visible. Le rôle du photodétecteur va être de transformer le signal lumineux en signal électrique puis de l'amplifier pour qu'il soit mesurable. Les cristaux scintillants utilisés doivent avoir une densité et un coefficient d'atténuation linéaire élevés afin d'augmenter la probabilité d'interaction des photons de 511 keV dans un petit volume de cristal : c'est le pouvoir d'arrêt du cristal. Le rendement lumineux doit également être maximisé, le nombre de photons lumineux produits par interaction doit être élevé pour faciliter l'analyse des photons incidents et augmenter la résolution spatiale. Enfin, les cristaux doivent avoir une constante de décroissance la plus faible possible pour pouvoir répondre rapidement à l'arrivée continue des photons de 511 keV et augmenter les performances en matière de taux de comptage.

L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence et placée en sortie des photodétecteurs, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV. La résolution en énergie permet de discriminer les photons de 511 keV des photons ayant perdu une part de leur énergie par interaction. La fenêtre temporelle (aussi appelée fenêtre de coïncidence) permet de discriminer une partie des coïncidences fortuites et diffusées (Figure 9).

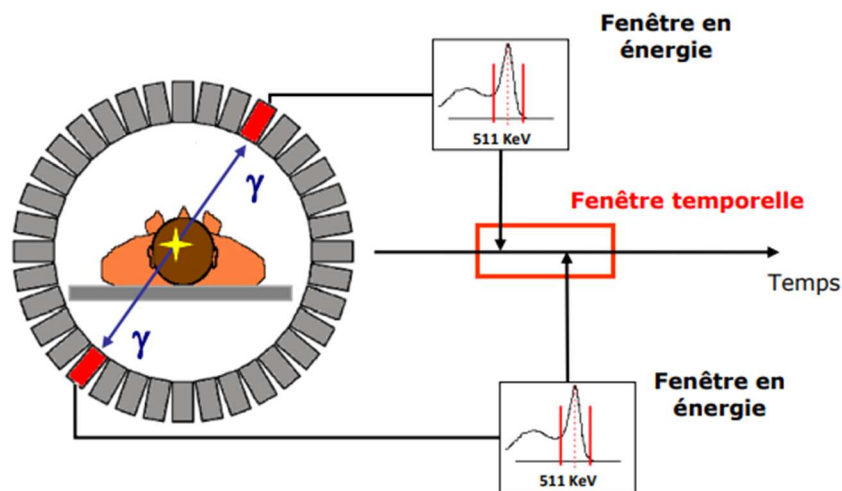


Figure 9 Fenêtre temporelle et fenêtre en énergie

Ces couplages cristaux-photodétecteurs sont regroupés pour former un anneau de détection. Cette couronne de détecteurs mesure environ 80 à 90 cm de diamètre interne selon les modèles et les constructeurs. Plusieurs couronnes peuvent être alignées afin d'obtenir un cylindre de détection plus étendu.

Reconstruction tomographique

Les paires de photons détectés en coïncidence vont être reconstituées et enregistrées sous la forme d'un sinogramme. Un sinogramme contient toute l'information relative à une coupe, pour tous les angles de projection. Les données de ce sinogramme sont ensuite traitées afin d'obtenir une cartographie en trois dimensions de l'activité radioactive au sein du volume étudié : c'est l'étape de reconstruction.

La reconstruction tomographique estime, à partir de millions de lignes de réponse et du sinogramme, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme dans un plan de coupe donné. Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont les méthodes itératives de type OSEM ou MLEM (optimisation du maximum de vraisemblance).

Corrections des images d'émission

Les projections ne correspondent pas à la totalité des événements émis dans la ligne de réponse à cause de phénomènes physiques (diffusion Compton et atténuation) et des caractéristiques de l'appareillage (événements aléatoires et résolution spatiale).

Une proportion importante des photons de 511 keV est atténuée par les tissus du patient. Les images obtenues, sans la correction de l'atténuation, sous-évaluent les fixations profondes. L'atténuation des photons peut être prédite grâce aux images de transmission des rayons X du scanner. Ainsi, on produit la carte d'atténuation du patient qui détermine l'atténuation de chaque voxel. Elle permet de corriger les images d'émission obtenues.

Outre un changement dans la direction d'incidence du photon, la diffusion Compton se traduit par une perte d'énergie. Une partie de ces coïncidences que l'on appelle coïncidences diffusées est éliminée en n'acceptant que les photons dont l'énergie, estimée par le détecteur, est proche de 511 keV (Figure 10).

Enfin, une source de bruit, propre à la détection en coïncidence, est la mesure d'événements aléatoires ou fortuits, qui correspond à la mesure de deux photons issus de deux annihilations différentes mais qui arrivent pendant la même fenêtre temporelle sur deux détecteurs adjacents (Figure 11). Ces phénomènes sont corrigés à différentes étapes de la reconstruction pour que l'image obtenue soit fidèle à l'activité radioactive réellement émise par le patient.

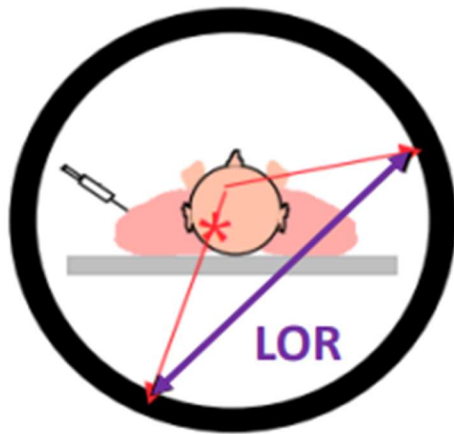


Figure 10 Coïncidence diffusées

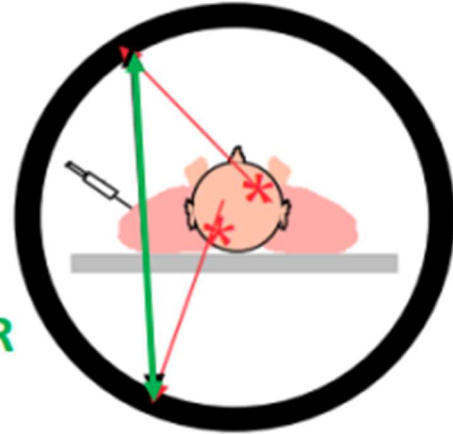


Figure 11 Coïncidences fortuites

Le couplage de la TEP au scanner (TEP-TDM) permet ensuite d'obtenir la distribution anatomique précise du signal grâce à la fusion des images. La fusion des images anatomiques et fonctionnelles permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité des images fonctionnelles seules (60,61).

Résolution spatiale et effet de volume partiel

L'image obtenue en réponse à un objet radioactif localisé est appelée réponse impulsionnelle dont l'intensité du signal s'apparente à une fonction gaussienne. Elle se quantifie en mesurant sa largeur pour un signal mesuré à la moitié du maximum du signal enregistré (Figure 12). La largeur à mi-hauteur est une caractéristique essentielle d'un appareil d'imagerie.

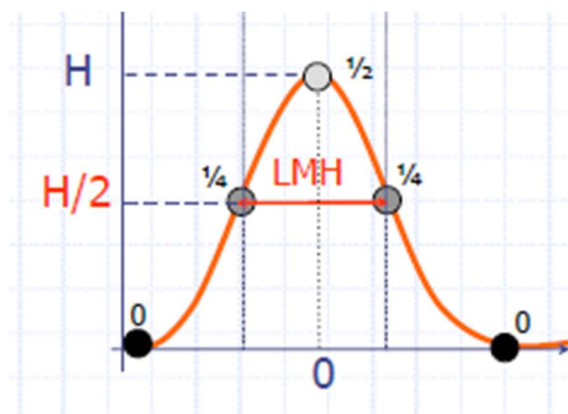


Figure 12 Largeur à mi-hauteur (LMH)

En pratique, considérons deux gouttes de radioactivité situées à une distance l'une de l'autre, on obtient alors deux réponses impulsionnelles de largeur LMH centrées sur deux points images séparés de la même distance d .

Si la distance d est supérieure à la LMH, alors les deux réponses impulsionnelles s'intersectent en des points dont l'intensité est inférieure à la moitié de l'intensité maximale. Une plage relativement hypoactive est visible entre les deux maxima et permet ainsi de distinguer les deux images (Figure 13).

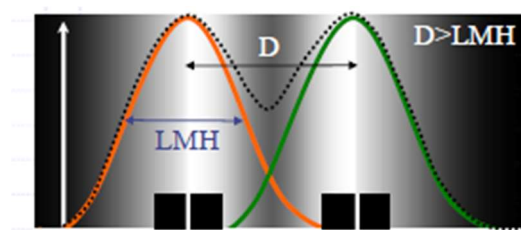


Figure 13 Réponses impulsionnelles si $d > LMH$

Au contraire, si la distance d est inférieure à la LMH, alors les deux réponses impulsionnelles s'intersectent en des points dont l'intensité est supérieure à la moitié de l'intensité maximale. Les réponses impulsionnelles fusionnent, ne ménageant aucune plage hypoactive susceptible de créer un contraste entre les deux maxima qui ne forment alors qu'une seule et unique image (Figure 14).

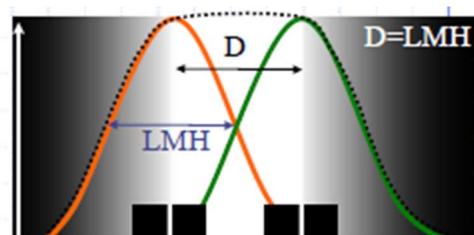


Figure 14 Réponses impulsionnelles si $d \leq LMH$

Cette notion permet de comprendre la résolution et le pouvoir séparateur de l'appareil d'imagerie. Deux plages d'hypermétabolisme de taille inférieure ou égale à la LMH ne pourront pas être distinguées l'une de l'autre.

Maintenant considérons, une région de l'espace où est présente une plage d'activité maximale :

Si la dimension de cette zone est grande par rapport à la LMH, on pourra trouver des pixels d'activité maximale qui seront moyennés avec des voisins eux aussi d'activité maximale. Le signal produit dans l'image aura donc aussi une valeur maximale.

Au contraire, si la plage d'activité maximale est petite par rapport à la LMH, la moyenne se fera en incluant dans le voisinage des régions d'activité non maximales. Le signal reconstruit au sein d'un pixel image sera alors sous-estimé. Cet effet porte le nom d'effet de volume partiel. Il n'est pas lié à une opération de numérisation. Par exemple, la concentration de radioactivité est la même dans toutes les sphères du fantôme mais dans les plus petites, par effet de volume partiel, l'activité est sous-estimée (Figure 15).

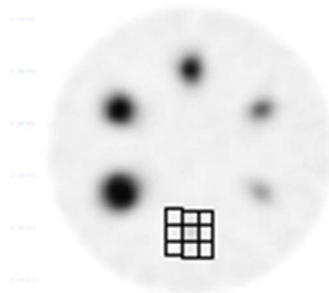


Figure 15 Fantôme dont les sphères contiennent la même activité

B. ^{18}F -Fluorodésoxyglucose

Métabolisme glucidique

Le glucose est le principal substrat énergétique de l'organisme. En conditions physiologiques, le glucose franchit la membrane de la cellule grâce au transporteur GLUT (GLUcose Transporter). La métabolisation du glucose en intracellulaire est nommée glycolyse.

La glycolyse correspond au métabolisme du glucose en pyruvate et en lactate, via une succession de réactions enzymatiques. Cette voie a pour particularité de pouvoir fonctionner en présence d'oxygène (glycolyse aérobie) mais également en son absence (glycolyse anaérobie). Dans une cellule tumorale, le métabolisme glucidique est profondément perturbé, menant à une augmentation de la captation et de la consommation cellulaire du glucose ainsi que la production de lactates (62). Cette propriété de reprogrammation du métabolisme glucidique n'est pas spécifique des cellules tumorales. En revanche, l'échappement aux mécanismes de rétrocontrôle est spécifique de ces cellules.

Cette reprogrammation est la conséquence de modifications quantitatives et qualitatives des enzymes de la glycolyse et d'une augmentation de la synthèse du transporteur GLUT1.

Comportement cellulaire du ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG est un radiopharmaceutique émetteur de positons et un analogue du glucose dont l'un des groupements hydroxyles a été remplacé par un atome de fluor radioactif. Comme le glucose, il est internalisé dans la cellule grâce aux transporteurs GLUT. Il est ensuite phosphorylé en ^{18}F -FDG-6P par une hexokinase, ce qui empêche sa métabolisation et sa sortie de la cellule (Figure 16). Cette accumulation se fait de manière proportionnelle à la consommation de glucose par la cellule.

Pour l'utilisation en TEP l'atome est un atome de fluor 18, émetteur de positons dont la demi-vie est de 109 minutes.

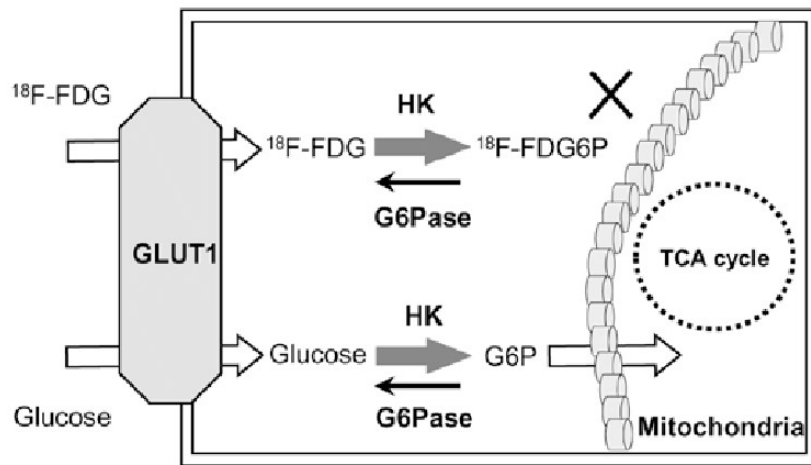


Figure 16 Métabolisme cellulaire du ^{18}F -FDG

Distribution du ^{18}F -FDG

La consommation de glucose par les cellules est hétérogène au sein des tissus, y compris lorsque le sujet est au repos. La fixation du ^{18}F -FDG au niveau du parenchyme cérébral est physiologique en raison du métabolisme neuronal dont le glucose est le substrat énergétique exclusif.

L'activité visualisée dans les voies excrétrices urinaires est expliquée par la réabsorption faible et partielle du ^{18}F -FDG au niveau des tubules contrairement au glucose qui est totalement réabsorbé. L'élimination du ^{18}F -FDG est donc majoritairement urinaire.

Les structures lymphoïdes ORL, les anses digestives, le myocarde et le foie peuvent également présenter une fixation physiologique en lien avec leur métabolisme de base.

La graisse brune, assurant la thermogénèse, peut présenter un hypermétabolisme en réponse à des températures basses ou à une stimulation sympathique. On retrouve cette fixation de la graisse brune dans les régions cervicales, sus-claviculaires, axillaires, pararachiennes, médiastinales ou sous-diaphragmatiques préférentiellement chez des patients jeunes (63). Ce phénomène, peut en partie être limité par la prise de bêtabloquant avant l'examen.

Quantification semi-quantitative du métabolisme glucidique

L'intensité de captation du ^{18}F -FDG par les cellules peut être quantifiée. La quantification absolue n'est pas utilisée en routine clinique en raison de la nécessité d'acquisition de séries d'images dynamiques pour mesurer l'accumulation du radiotracer dans la région d'intérêt. L'avancée des technologies des appareils d'imagerie TEP et la recherche très dynamique dans ce domaine permettront peut-être l'utilisation de telles méthodes au quotidien à l'avenir.

Actuellement, surtout pour des raisons de contraintes temporelles, seules des acquisitions dites statiques de quelques minutes sont réalisées. Des approximations sont alors admises afin de générer des mesures semi-quantitatives et estimer de façon simple le métabolisme glucidique.

Le modèle pharmacocinétique du glucose est fondé sur l'hypothèse que le glucose (comme le FDG) est extrait du compartiment vasculaire (G_v) vers le compartiment intracellulaire (G_i) avec une constante de vitesse K_1 qui représente la perfusion du tissu et s'exprime en ml perfusé par gramme de tissu et par minute ($\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (Figure 17).

Le glucose peut ensuite être phosphorylé au sein d'une cellule (noté GP) avec une constante de vitesse k_3 (min^{-1}). Une minime partie du glucose phosphorylé peut se déphosphoryler (constante de vitesse k_4 en min^{-1}). Enfin, une partie du glucose libre perfusé dans le compartiment intracellulaire peut retourner vers le compartiment vasculaire sans être phosphorylé dans une cellule (constante de vitesse k_2 en min^{-1}).

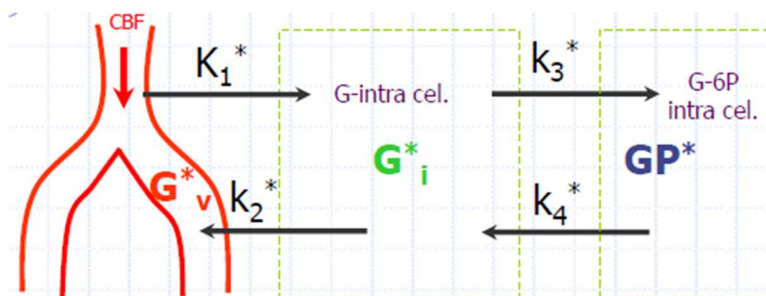


Figure 17 Modèle compartimental du FDG

L'index métabolique du glucose dans une cellule dépend donc de K_1 , k_2 , k_3 et k_4 ainsi que de la glycémie. Il faut ensuite l'ajuster selon les différences existantes de transporteurs et de phosphorylation entre le FDG et le glucose.

➤ **Standardized uptake value (SUV)**

L'utilisation de la Standardized Uptake Value (SUV), à traduire comme « valeur de fixation normalisée » est un standard de l'interprétation de l'imagerie TEP au ^{18}F -FDG. Elle correspond à la concentration de ^{18}F -FDG (MBq/ml) mesurée dans un voxel, rapportée à la dose injectée (en MBq), elle-même rapportée au volume du patient. Le corps humain étant majoritairement composé d'eau, la masse volumique du patient est de 1 g/ml et la concentration en ^{18}F -FDG est rapportée au poids du patient (g). Elle s'exprime donc en g/ml.

$$SUV (g/ml) = \frac{\text{Concentration tissulaire (MBq/ml)}}{\text{Dose injectée (MBq) / poids (g)}}$$

Cette valeur est proportionnelle à l'index métabolique de glucose sous condition que la fixation du ^{18}F -FDG soit considérée comme irréversible (k_4 nulle), qu'il n'y ait pas de ^{18}F -FDG non métabolisé dans une cellule et que la cinétique plasmatique du ^{18}F -FDG ne dépende que du poids du patient et de l'activité injectée.

La SUV évolue en fonction de la glycémie. Le glucose endogène non marqué est en compétition avec le FDG, si la glycémie augmente alors les constantes k diminuent et la concentration tissulaire en ^{18}F -FDG également. Une hyperglycémie entraînera donc une baisse de la SUV et un risque de faux négatif. De la même façon, l'administration d'insuline facilite l'entrée du glucose dans les muscles, la graisse et le foie notamment. Elle va alors augmenter la constantes k_3 et la concentration tissulaire en ^{18}F -FDG dans les tissus cibles et donc augmenter la SUV pour ces tissus. Enfin, une augmentation de la vascularisation et donc de la perfusion d'un tissu, ce qui est le cas de certaines lésions tumorales, augmentera la constante K_1 et la SUV.

La SUV la plus utilisée est la SUVmax qui mesure la SUV dans le voxel le plus fixant de la région d'intérêt. Par définition, il ne représente que la valeur d'un seul voxel, il est donc dépendant de la statistique de comptage.

C. Déroulement d'un examen par TEP au ^{18}F -FDG

Préparation du patient

La réalisation de cet examen nécessite d'être à jeun 6h avant l'injection de ^{18}F -FDG pour éviter la compétition entre le glucose endogène et le ^{18}F -FDG lors de l'hyperinsulinisme post-prandial qui favorise l'entrée de glucose dans les cellules musculaires et adipeuses. Il faut également stopper la nutrition parentérale et tout apport de glucose par voie intraveineuse.

Pour les mêmes raisons que celles citées précédemment, il est impératif de maintenir une glycémie inférieure à un certain seuil, ce seuil a été fixé à 2 g/l pour ce travail. Si la glycémie du patient dépasse ce seuil ; il est possible d'administrer de l'insuline par voie intraveineuse au patient. Le traitement habituel du patient peut être poursuivi. Pour les patients diabétiques, une adaptation du traitement insulinique peut être entreprise afin de pouvoir réaliser le jeun sans risque d'hypoglycémie.

L'administration du radiopharmaceutique ^{18}F -FDG se fait par voie intraveineuse. L'activité administrée doit être comprise entre 2 et 5 MBq. Les recommandations de l'EANM proposent de calculer la dose selon le poids du patient, le temps d'acquisition par lit et le pourcentage de chevauchement des lits (64).

Afin de limiter les fixations physiologiques musculaires, il est indispensable que les patients respectent une phase de repos d'environ 30 minutes avant et 1 heure après injection, limitant tout effort musculaire et en confort thermique pour éviter l'activation de la graisse brune.

Acquisition des images

Les images sont réalisées 60 min après l'injection du radiopharmaceutique, temps nécessaire à la biodistribution optimale du radiotraceur dans l'organisme (64), après miction afin de vidanger les voies urinaires et s'affranchir en partie de l'activité d'élimination du radiotraceur sur les images.

L'acquisition du scanner est réalisée dans un premier temps, puis l'acquisition TEP dure entre 10 et 20 min. Les images sont acquises de la tête jusqu'à la racine des cuisses.

Dosimétrie

L'activité administrée dans le cadre d'une TEP au ^{18}F -FDG est de l'ordre de 350 MBq, ce qui est égal à une dose efficace d'environ 8 mSv.

Pour le scanner, la dose efficace est estimée à 7 mSv en moyenne mais varie notamment selon la qualité d'image recherchée (simple correction d'atténuation ou qualité diagnostique pour interprétation radiologique). La dose efficace totale de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est estimée à environ 15mSv.

À titre comparatif, un scanner de l'abdomen en radiologie conventionnel a une dose efficace d'environ 20 mSv.

Aucun effet indésirable déterministe ni aucune conséquence néfaste pour la santé n'ont été rapportés à ces niveaux de dose.

Contre-indication

Il n'existe aucune contre-indication formelle à la réalisation d'une TEP au ^{18}F -FDG. La grossesse est une contre-indication relative, l'intérêt de faire l'examen sera toujours comparé au risque de l'irradiation foétale.

Il n'est pas recommandé d'interrompre l'allaitement car peu de ^{18}F -FDG est excrété dans le lait maternel. Cependant, le métabolisme de la glande mammaire étant augmenté pendant l'allaitement, l'accumulation de ^{18}F -FDG dans celle-ci suggère qu'un contact entre la mère et l'enfant soit limité pendant 12h après injection du ^{18}F -FDG afin de diminuer l'exposition externe aux rayonnements ionisants émis par la mère. Durant cette période le lait maternel pourra être tiré et donné à l'enfant par biberon (64).

L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication à la réalisation de cet examen.

Bien que le FDG soit un analogue du glucose, le diabète n'est pas une contre-indication à l'examen. En effet la quantité de radiotracer injectée est de l'ordre du nanogramme et ne perturbe pas l'équilibre glycémique du patient.

D. Au bilan d'extension initial

TEP au ^{18}F -FDG et caractérisation tumorale

Nous avons vu précédemment que le gold standard de l'évaluation locale est la mammographie associée à l'échographie mammaire et axillaire ; et dans certains cas l'IRM mammaire.

Dans le cancer du sein, on constate une grande variabilité du métabolisme glucidique et donc de la fixation du ^{18}F -FDG. En effet, l'avidité de la tumeur pour le ^{18}F -FDG est significativement plus faible pour les tumeurs de bas grade, de phénotype p53 sauvage, de faible prolifération, avec une forte expression de récepteurs hormonaux (notamment les luminal A) et de type histologique lobulaire (65–67). Ces différents cas de figure peuvent être des causes de faux négatifs en raison de l'absence d'hypermétabolisme du tissu tumoral. La sensibilité de la TEP pour la caractérisation d'une lésion mammaire est donc dépendante de ces facteurs ainsi que de la taille de la tumeur. La TEP-TDM a montré une sensibilité moindre pour les tumeurs infracentimétriques en raison de la résolution spatiale limitée et de l'effet de volume partiel (67–69).

TEP au ¹⁸F-FDG et stadification ganglionnaire

Pour la stadification ganglionnaire, la sensibilité de la TEP associée au TDM est de 56% et sa spécificité de 96%(70). Ces performances ne diffèrent pas de celle de l'IRM (71), en revanche la TEP associée au TDM semble être plus sensible que l'échographie axillaire pour des spécificités comparables (72). La sensibilité de la TEP ne permet pas de remplacer la technique du ganglion sentinelle : dans une étude prospective, 236 patientes sans adénopathie palpable ont bénéficié d'une TEP au ¹⁸F-FDG et de la technique du ganglion sentinelle ; seulement 37 % des ganglions sentinelles positifs étaient détectés par la TEP (73).

Néanmoins, un hypermétabolisme des ganglions axillaires est très évocateur de malignité avec une valeur prédictive positive de plus de 80 % dans la plupart des études (73,74).

La TEP au ¹⁸F-FDG permet également de détecter des adénopathies extra-axillaires non vues en échographie chez une proportion non négligeable de patientes. Le taux de détection d'adénopathies extra-axillaires est de 5 à 17% des patientes de stade II et III et de 15 à 56% chez des patientes avec un cancer du sein inflammatoire (38,75). La distinction du niveau d'atteinte ganglionnaire selon la classification de Berg notamment le niveau III de Berg (infraclaviculaire, supéro-médiale par rapport au muscle petit pectoral) est une information utile car habituellement le curage en cas d'atteinte ganglionnaire est limité aux niveaux I et II (Figure 18).

Dans une étude prospective de 2012 concernant 254 patientes, la TEP au ¹⁸F-FDG a révélé une atteinte ganglionnaire étendue (N3) non suspectée chez 17% des patientes (43).

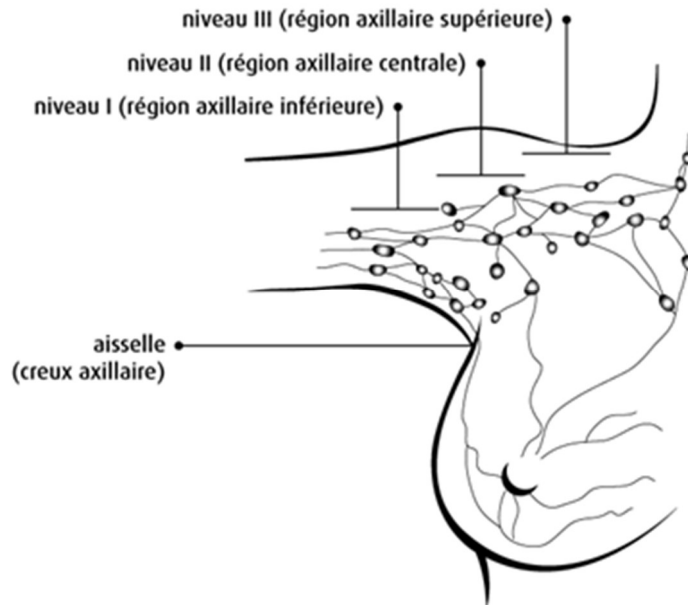


Figure 18 Etages ganglionnaires selon la classification de Berg

TEP au ^{18}F -FDG et extension à distance

➤ **Performances de la TEP-TDM**

Les performances de la TEP-TDM pour la détection de lésions secondaires sont globalement supérieures à celle de l'imagerie conventionnelle (38,39,57) avec une sensibilité tous types de métastases confondues autour de 98% et une spécificité de 95%.

De plus, dans une étude multicentrique récente conduite chez 196 patients avec un cancer du sein, la TEP-TDM réduisait le risque de faux-positifs de moitié comparativement aux techniques d'imagerie standards (TDM thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse) (37).

Pour les lésions osseuses lytiques ou mixtes, la TEP-TDM est plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse (43,76,77). Les lésions ostéocondensantes ont une fixation de ^{18}F -FDG plus inconstante (78,79). Néanmoins, des études ont confirmé que la scintigraphie osseuse était peu utile lorsque la TEP était réalisée, avec un taux de concordance de 81%. Parmi les cas discordants, 39% avaient des métastases osseuses confirmées par biopsie dont 83% de celles-ci détectées par la TEP (76).

Il convient de noter que cette approche peut varier en fonction des types histologiques de cancer du sein, car certains sous-types, tels que les tumeurs lobulaires, peuvent avoir une faible ou aucune avidité pour le ^{18}F -FDG, limitant ainsi l'utilité de la TEP-TDM dans la détection des métastases osseuses. Par conséquent, la nécessité d'une scintigraphie osseuse doit être évaluée au cas par cas en fonction du sous-type histologique.

Il est pertinent de relever que dans une étude la TEP-TDM est moins sensible que le TDM thoracique pour détecter de petits nodules pulmonaires (38). Ceci peut s'expliquer par l'effet de volume partiel et le mouvement respiratoire des acquisitions TEP-TDM.

➤ **Impact des caractéristiques de la tumeur**

Le phénotype tumoral a une influence sur la distribution des lésions secondaires. Dans une étude prospective, l'atteinte ganglionnaire extra-axillaire est plus fréquente chez les patientes avec une tumeur triple négative ou HER2+ comparativement aux patientes avec des récepteurs hormonaux positifs. Les patientes triples négatives et HER2+ présentent plus de lésions extra-squelettiques (38).

La proportion de patientes ayant une évolution métastatique à distance découverte sur le TEP-TDM ne varie pas selon le phénotype tumoral dans cette étude (38), ce qui a été confirmé par deux autres études rétrospectives. (41,42).

➤ **Place de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le bilan d'extension selon le stade clinique du cancer du sein**

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG est franchement performante pour le bilan d'extension du cancer du sein inflammatoire et localement avancé (38,75,80–83). Cependant, la définition du cancer du sein localement avancé n'est pas consensuelle. Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), elle correspond aux stades III de l'American joint committee on cancer (AJCC), à l'exception des tumeurs T3N1 (c'est-à-dire, avec au moins l'une de ces caractéristiques : T4 ou N2 ou N3 (84–86).

Pour les tumeurs de stade I, c'est-à-dire de taille ≤ 2 cm, les métastases à distance identifiables sont quasiment inexistantes. Dans une étude multicentrique de 325 patientes avec un cancer du sein opérable, le nombre de patiente pour qui des métastases ont été détectées à distance est de 13. Chez 10 patientes, les lésions correspondaient à des faux positifs. La majorité de ces patientes (64%) était des stades T1N0 (87).

Il a été montré que le TEP au ^{18}F -FDG a un intérêt diagnostique significatif à partir du stade clinique IIB (40–42,88). Chez 254 patients, la TEP-TDM a détecté des métastases à distance chez 10.7% en cas de stade IIB, 17.5% en cas de stade IIIA, 36.5% en cas de stade IIIB et chez 47.1% des patientes avec un cancer de stade IIIC (43).

L'intérêt de la TEP-TDM dans les cancers du sein de stade IIA est moins clair. Dans l'étude prospective de 254 patientes dont 44 patientes de stade IIA citée ci-dessus, la TEP-TDM a montré des foyers pathologiques chez 4.5% des femmes (2.3% des lésions secondaires à distance et 2.3% d'adénopathies extra-axillaires). Dans cette étude, le stade IIA était majoritairement représenté par les T2N0 (42/44 patientes avec un cancer de stade IIA) (43). Dans une seconde étude rétrospective de 2017, un pourcentage non négligeable de métastases a été détecté sur la TEP chez les patientes avec une maladie de stade IIA (11%) (89). Globalement le taux de détection de métastases à distance varie beaucoup dans la littérature, le tableau ci-dessous regroupe les différents résultats de la littérature sur le sujet (Tableau 5).

Tableau 5 Etudes évaluant l'extension à distance par TEP au ¹⁸F DG des cancers du sein de stade IIA

Référence	Nombre de patientes de stade IIA	Nombre de patientes avec détection de métastase à distance et/ou adénopathies extra-axillaires (%)
Groheux et al. 2012 (43)	44	
- Prospectif	T1N1 : 2	2 (4.5%)
- Monocentrique	T2N0 : 42	
Gunalp et al. 2012 (90)	51	
- Rétrospectif	T1N1 : 39	13 (25%)
- Grade II et III	T2N0 : 12	
Nursal et al. 2016 (91)		
- Rétrospectif	199	19 (9,5%)
- Monocentrique		
Ulaner et al. 2016 (40)		
- Tumeur Triple négative	82	4 (5%)
- Rétrospectif		
- Monocentrique		
Ulaner et al. 2017 (41)		
- Tumeur RH + ou HER2+	143	9 (6%)
- Rétrospectif		
- Monocentrique		
Lebon et al. 2017 (89)		
- Rétrospectif	62	7 (11%)
- Monocentrique		
Yararbas et al. 2018 (92)	43	
- Rétrospectif	T1N1 : 20	8 (18.6%)
- Deux centres	T2N0 : 23	
Srouf et al. 2019 (93,94)	116	
- Rétrospectif	T1N1 : 26	1 (3,8%) (données d'adénopathies extra-axillaires non recueillies)
- Monocentrique	T2N0 : 91	
Ko et al. 2020 (95)		
- Rétrospectif	38	3 (7.8%)
- Multicentrique		

Valeur pronostique de la TEP au ¹⁸F-FDG initiale

Dans une étude prospective de 142 patientes, la SUVmax de la tumeur était corrélée à la survie sans progression. Le cut-off du SUVmax pour la prédiction de la PFS était 5.7. De plus la TEP au ¹⁸F-FDG permettait une stadification pronostique plus fortement liée à la survie des patients que l'imagerie conventionnelle en raison des meilleures performances de la TEP au ¹⁸F-FDG pour la détection de métastases et d'adénopathies extra-axillaires (96). Plusieurs autres études ont montré que le métabolisme glucidique des tumeurs mesuré sur la TEP au ¹⁸F-FDG était corrélé à la survie globale et à la survie sans récurrence des patientes (97,98).

Ulaner et al. ont montré que la SUVmax des lésions osseuses métastatiques supérieure à 6 était également associée à une survie globale moindre (99).

E. Recherche de récurrence

La TEP au ¹⁸F-FDG n'est pas recommandée à titre systématique comme examen de surveillance après traitement.

Une TEP au ¹⁸F-FDG est indiquée en cas de forte suspicion de récurrence (symptômes cliniques, ré-ascension des biomarqueurs biologiques sanguins CA15.3 et ACE, etc.). La TEP s'avère être un examen plus performant pour l'authentification et la localisation des potentiels sites de récurrence que l'imagerie conventionnelle (100–103).

F. Evaluation de la réponse thérapeutique

Pour évaluer la réponse thérapeutique, deux examens TEP sont nécessaires dont un obligatoirement réalisé avant l'instauration du traitement que l'on souhaite évaluer. Il est à noter qu'un délai de 2 semaines est conseillé entre la dernière administration de chimiothérapie cytotoxique et la réalisation de la TEP pour limiter le risque de faux négatifs (104).

En situation néoadjuvante

La TEP au ^{18}F -FDG pour évaluer la réponse thérapeutique en cas de chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice, une évaluation in vivo de la chimiosensibilité tumorale et de définir une réponse pathologique complète (pCR) qui est un marqueur substitutif précoce de la survie. L'évaluation et la prédiction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante par la TEP est actuellement uniquement utilisée dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

La diminution du métabolisme glucidique pendant une chimiothérapie néoadjuvante est un facteur prédictif de réponse à ce traitement. Utiliser une valeur seuil du taux de réduction de SUVmax (ΔSUVmax) entre 55 et 65 %, pourrait potentiellement identifier les non-répondeurs précocement (105). Ces valeurs seuils sont très variables dans la littérature. Une méta-analyse a trouvé qu'une valeur seuil du ΔSUVmax après 1 cycle de chimiothérapie entre 15 et 75% permettait de prédire la réponse et entre 42 et 60% après 2 cycles (106).

Il est important également de prendre en compte le phénotype tumoral car il a une influence sur la réponse métabolique. Une étude portant sur 115 patientes a montré que les patientes HER2+ ont un ΔSUVmax plus élevé, c'est-à-dire une meilleure réponse métabolique. En revanche, les patientes dont le phénotype de la tumeur est luminal ont une moindre réponse métabolique (107). Le profil métabolique initial et en cours de chimiothérapie chez les patientes avec un phénotype tumoral luminal a également une valeur pronostique. Un faible métabolisme initial est de bon pronostic avec une survie sans récurrence à 5 ans de 93%, en revanche un hypermétabolisme initial et une faible réponse métabolique à la chimiothérapie est associé à une survie sans récurrence à 5 ans de 33%. Les patientes avec un hypermétabolisme initial et une bonne réponse métabolique ont une survie sans récurrence à 5 ans de 88%, significativement meilleure comparativement au groupe précédent (108).

La TEP au ¹⁸F-FDG est un outil de choix pour l'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant, mais cela nécessite une adaptation au sous-type tumoral et au schéma thérapeutique ainsi qu'une validation par des études multicentriques pour permettre la standardisation des procédures.

En situation métastatique

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO) recommande d'utiliser la modalité d'imagerie utilisée au diagnostic initial pour évaluer la réponse thérapeutique (109). En effet, il n'y a aucune preuve qu'une modalité d'imagerie offre un avantage de survie globale par rapport à une autre (110).

La valeur pronostique de la réponse métabolique sur la TEP au ¹⁸F-FDG après traitement par chimiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie a été beaucoup documentée mais de façon disparate en ce qui concerne le traitement utilisé et les critères de réponses (111–114).

L'EORTC et le PERCIST sont les critères de réponses validés pour prédire la réponse thérapeutique (Tableau 6) (115,116). Ces deux critères ont été comparé et révèle une quasi-parfaite concordance et une valeur pronostique similaire (117,118).

Tableau 6 Critères EORTC et PERCIST

	EORTC (1999)	PERCIST (2009)
Réponse Complète	Pas de fixation	Pas de fixation
Réponse Partielle	1 cure CT : ↓SUVmax >15 % > 1cure CT : ↓ SUVmax >25 %	↓ SULpeak > 30%
Maladie stable	- 15% < Δ SUVmax < 25%	- 30% < Δ SULpeak < 30%
Progression	SUVmax > 25% Nouvelle(s) lésion(s)	↑ SULpeak > 30 % Nouvelle(s) lésion(s)

La TEP au ^{18}F -FDG est utile pour évaluer la réponse au traitement, mais un effort de standardisation et l'intégration dans les nouvelles stratégies diagnostiques sont nécessaires.

3. Rationnel de la thèse

La classification moléculaire des cancers du sein basée sur l'immunohistochimie permet d'orienter le choix du traitement mais donne également des informations quant à l'agressivité de la tumeur. Le cancer du sein surexprimant HER2 présente des cellules tumorales à haut taux de prolifération et un moins bon pronostic (en nette amélioration depuis l'avènement des thérapies HER2+). Le cancer du sein triple négatif est défini comme l'histologie la plus agressive, le temps entre leur diagnostic et la découverte de métastase est très court comparé aux autres types de cancers.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une histologie considérée comme agressive, comme les HER2+ ou les triples négatifs, sont le plus souvent traitées par une chimiothérapie néoadjuvante dite « première » suivie d'une chirurgie.

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG est performante pour le bilan d'extension initial du cancer du sein et apporte des informations utiles par l'exploration des ganglions extra-axillaires, du thorax, de l'abdomen et de l'os en un seul temps. Les résultats de cet examen peuvent induire des changements dans la prise en charge thérapeutique des patientes à plusieurs niveaux. En effet, la découverte de lésions métastatiques contre-indique la chirurgie et induit un changement du traitement systémique. Le geste chirurgical ganglionnaire et l'indication d'une radiothérapie des aires ganglionnaires dépendent également de l'extension ganglionnaire extra-axillaire étudiée par la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. Ainsi ce bilan d'extension peut avoir un impact majeur sur les décisions thérapeutiques.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) ont émis des recommandations pour le bilan d'extension du cancer du sein. Les directives de l'ESMO recommandent un bilan d'extension à distance pour les patients ayant un envahissement ganglionnaire axillaire clinique (N+), une tumeur ≥ 5 cm ($\geq T3$), une histologie agressive, et des signes cliniques ou des signes biologiques suggérant la présence de métastases (109). Selon le NCCN, l'évaluation à distance de routine n'est pas indiquée pour le cancer du sein non métastatique, mais doit être envisagée pour les patients ayant un envahissement ganglionnaire axillaire clinique (N+), une tumeur ≥ 2 cm ($\geq T2$), une maladie HER2 positive ou un cancer du sein triple négatif (84). L'évolution du rôle de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans les stades précoces a été prise en compte dans les directives du NCCN, qui indiquent une TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans certaines circonstances de la maladie de stade IIA telles que : des résultats d'imagerie conventionnelle équivoques ; une suspicion de maladie ganglionnaire et/ou à distance non déjà détectée ; et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

En France, la réalisation d'une TEP- ^{18}F -FDG dans le cadre du bilan d'extension initial du cancer du sein est recommandée à partir du stade IIB. Il n'est actuellement pas indiqué si la maladie est de stade I. Son intérêt en routine pour les cancers du sein de stade IIA est discuté car les données sont, à ce jour insuffisantes, pour la recommander systématiquement pour ce sous-groupe. C'est pourquoi, selon les recommandations récentes de l'Institut National Du Cancer, ce bilan d'extension doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2+) (48).

En effet, l'intérêt ou non de la TEP- ^{18}F -FDG pour les stades IIA est peu clair dans la littérature. Dans une étude prospective de Groheux et al., parmi les 44 patientes de stade IIA (majoritairement de stade T2N0), la TEP- ^{18}F -FDG avait montré des foyers pathologiques chez 4,5 % des femmes (2,3 % de métastases à distance et 2,3 % d'adénopathies extra-axillaires) (43).

En revanche, une étude rétrospective sur 214 patientes de Lebon et al., qui a trouvé des résultats similaires à ceux décrits ci-dessus pour les tumeurs de stade IIB ou plus, a mis en évidence des métastases à distance chez 11 % des cancers de stade IIA (32 patientes) (89). Dans la littérature, l'intérêt de la TEP-¹⁸F-FDG pour la maladie de stade IIA varie significativement (4.5%-18%).

Ainsi, des études plus larges dans lesquelles les performances de la TEP seraient examinées dans des sous-catégories de patientes atteintes de maladie T2N0, telles que celles avec des tumeurs de grande taille (> 3 cm) et celles atteintes de maladie T1N1, seraient utiles.

Étant donné le haut taux de prolifération des cancers HER+ et triple négatifs, nous avons formulé l'hypothèse que l'intérêt de la TEP au ¹⁸F-FDG pourrait être démontré pour des stades de la maladie plus précoces que le stade IIB, notamment pour le stade IIA dans cette sous-population.

Par ailleurs, de façon empirique, une grande majorité des oncologues en France réalisent systématiquement un bilan d'extension par TEP ¹⁸F-FDG au moment du diagnostic des tumeurs agressives triples négatives ou HER2 positives avant chimiothérapie néoadjuvante, y compris celles de stade I et IIA. Nous disposons donc de données rétrospectives concernant d'une part le résultat de TEP-¹⁸F-FDG chez ces patientes - en termes de découverte de métastases à distance et de ganglions suspects - et d'autre part les décisions de prise en charge qui en ont découlé.

Notre objectif est de documenter si la réalisation d'une TEP-¹⁸F-FDG chez des patientes présentant des tumeurs triples négatives et HER2 positives de stade I et IIA a conduit à un changement dans les modalités de leur projet thérapeutique.

II. ARTICLE EN ANGLAIS

Abstract soumis en vue d'une présentation à *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2023*, en cours de relecture.

Article soumis dans *Journal of Nuclear Medicine*, en cours de relecture.

Therapeutic impact of ^{18}F -FDG PET/CT for initial staging in patients with clinical stage I and IIA, HER2-positive, and triple-negative breast cancer

C. François¹ ; A. Mailliez² ; S. Chretien² ; C. Leguillette³ ; A. Oudoux¹ ; L. Ceugnart⁴ ; M. Barthoulot³ ; O. Cougnenc⁵ ; A. Olivier¹

1. Department of Nuclear Medicine, Centre Oscar Lambret, Lille, France;
2. Department of Medical Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France;
3. Methodology and Biostatistic unit, Centre Oscar Lambret, Lille, France
4. Department of Radiology, Centre Oscar Lambret, Lille, France;
5. Department of Clinical Pharmacy Centre Oscar Lambret, Lille, France

Keyword: breast cancer; FDG PET/CT; primary staging

ABSTRACT

Aim/introduction

Breast cancer is a heterogeneous disease with varying treatment and prognosis according to subtype. Aggressive features like HER2+ or triple-negative increase the risk of metastases. Accurate staging is crucial for patient management. While ^{18}F -FDG PET/CT (FDG-PET/CT) is consensual for clinical stage \geq IIB, there is lack of data regarding its actual benefit for clinical stage I or IIA HER2+ and triple-negative breast cancer patients (TNBC). These stages encompass heterogeneous population with different tumor sizes and possible axillary involvement, necessitating further study to determine which patients would benefit most from FDG-PET/CT. We propose a single-institution, retrospective study evaluating the impact of FDG-PET/CT on patient management and staging for female patients with clinical stage I or IIA HER2+ and TNBC.

Materials and Methods

All patients who underwent FDG-PET/CT staging before any treatment were included. Patients with symptoms or conventional imaging suggestive of metastatic dissemination, or with prior malignancies were excluded. The initial stage was determined from mammography, ultrasound, MRI, and clinical examination. Staging and therapeutic impact based on FDG-PET/CT findings were collected, including intra- (modification of dose/site/strategy in a type of management previously indicated) and inter-modality (modification of planned treatment strategy) changes.

Results

The impact of FDG-PET/CT on management and staging was evaluated in 287 female patients with clinical stage I or IIA, HER2+, or TNBC. Results showed therapeutic impact for 18% of patients (n=52), with 2% (n=7) undergoing an inter-modality change with omission of planned surgery. Intra-modality changes were observed for 16% of patients (n=45). The impact on patient management was higher for stage IIA patients (20%, 47/237) than for stage I patients (10%, 5/50). Among patients with stage IIA disease, changes in management were more important for T2N0 patients (22%, 44/205) than T1N1 patients (9%, 3/32). While not statistically significant, this trend suggests the potential usefulness of FDG-PET/CT for T2N0 patients.

Conclusion

FDG-PET/CT is recommended for breast cancer patients with stage IIB or higher. However, FDG-PET/CT is often planned for patients with stage I and IIA before neoadjuvant chemotherapy, especially for those with HER2+ or TNBC. Our results support recent French national recommendations; considering high therapeutic implications, our study suggests the potential usefulness of FDG-PET/CT for patients with stage IIA, HER2-positive, or TNBC with tumor size greater than 2 cm (T2N0). However, there is not enough evidence to corroborate the routine use of FDG-PET/CT for patients with stage I or IIA and tumors smaller than 2 cm (T1N1 and T1N0).

INTRODUCTION

Molecular classification of breast cancer distinguishes subclasses of breast cancer for which treatment and prognosis differ. HER2 overexpression in breast cancer cells is associated with poorer prognosis (although HER2-targeted antibody therapies have significantly prolonged survival) and aggressive biology. Triple-negative breast cancer is characterized by highly proliferating tumor cells, and time from diagnosis to metastasis can be very short. These two phenotypes constitute a particularly aggressive type of breast cancer.

Breast cancers with aggressive histological features, such as HER2+ or triple-negative phenotypes, are often treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. For these patients, accurate staging is of paramount importance for defining prognosis and appropriate treatment decisions. Assessment of axillary and extra-axillary lymph nodes is critical for guiding optimal management, including decisions regarding axillary dissection and regional nodal irradiation. The extent of lymph node involvement informs both surgical and radiation treatment strategies, underscoring the importance of precise characterization. Moreover, the existence of metastases prevents definitive surgical treatment and causes modifications in systemic treatment protocols. In this case, systemic staging may alter the treatment approach from a curative aim to a palliative one.

¹⁸F-FDG-PET/CT has shown high accuracy in detecting extra axillary lymph nodes and distant metastases. In a letter regarding the Bernsdorf study, Gilardi et al. suggested that histopathological differences of breast cancers should also be considered for deciding if staging by PET/CT is warranted because certain biologic subtypes of breast cancer have a greater propensity to develop metastases even at an early stage (119,120).

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) recommend performing ^{18}F -FDG-PET/CT in select cases. The ESMO guidelines suggest extensive imaging evaluation for patients with clinically positive axillary nodes (N+), large tumors (≥ 5 cm) ($\geq T3$), aggressive biology, and clinical signs, symptoms, or laboratory values suggesting the presence of metastases (49). According to the NCCN, routine systemic staging has to be considered for patients with tumors ≥ 2 cm ($\geq T2$), clinically positive axillary nodes (N+), HER2-positive disease, and TNBC (84). The evolving role of ^{18}F -FDG-PET/CT in early-stage was taken into account in NCCN guidelines, which consider ^{18}F -FDG-PET/CT in selected circumstances of stage IIA disease such as equivocal conventional imaging results, suspicion of undetected nodal and/or distant disease; and treatment response assessment.

Recently, a French National Cancer Institute (INCa) focus group recommended PET/CT for initial staging in patients with clinical stage \geq IIB breast cancer and better when performed before surgery (48). The levels of evidence for the use of ^{18}F -FDG-PET/CT in patients with clinical stage IIA (T1N1 or T2N0) do not reach a consensus because of insufficient data to recommend routine use in this subgroup. It may be useful in select circumstances of earlier stage disease (stage IIA) such as young women, grade 3 tumors, overexpression of HER2, and triple-negative breast cancer.

In a prospective study by Groheux et al., among 44 patients with initial clinical stage IIA (mostly T2N0), ^{18}F -FDG-PET/CT induced stage modification in 4,5 % of patients due to distant metastases uncovered (2,3 %) or extra axillary lymph node detection (2,3 %) (43). Lebon et al., which demonstrates similar results for initial clinical stage IIB or higher, highlight distant metastases for 11 % of patients with clinical stage IIA disease (32 women) (89). The yield of ^{18}F -FDG-PET/CT for initial workup in patients with clinical stage IIA of breast cancer varies significantly across several studies (4.5%-18%).

Thus, larger studies are needed to assess the value of ^{18}F -FDG-PET/CT imaging in breast cancer staging for clinical stage IIA. Investigating the impact of ^{18}F -FDG-PET/CT on patient management in subcategories of patients with stage IIA disease, such as those with large tumors (> 3 cm) or axillary involvement, could also be useful.

Given the propensity for high proliferation rate, we hypothesize that systemic staging with ^{18}F -FDG-PET/CT may be valuable in breast cancers with a triple-negative or HER2 + phenotype earlier than clinical stage IIB.

In fact, initial staging by ^{18}F -FDG-PET/CT in breast cancer smaller than 5 cm without lymph node involvement is optional in France but part of routine clinical practice in cancer centers before neoadjuvant chemotherapy.

Considering the low level of evidence for the use of ^{18}F -FDG-PET/CT in initial breast cancer staging for early-stage, especially in aggressive phenotype, this retrospective study examines the impact of ^{18}F -FDG-PET/CT findings on patient management in a population of 287 patients with clinical stage I or IIA, HER2+ or TNBC.

MATERIAL AND METHODS

Study design

This retrospective, single-institution study evaluated 287 female patients for whom cancer staging by ^{18}F -FDG-PET/CT was performed before any surgical or systemic treatment between January 2015 and December 2020 at the Oscar Lambret Center in Lille, France.

Patients were eligible if they were older than 18 years, had a biopsy-proven HER2+ or TNBC, and clinical stage I or IIA disease according to the seventh edition of American Joint Committee on Cancer staging manual (85). PET images and patient identification data were retrieved automatically from the Picture Archiving and Communication System (PACS), using the following selection criteria: ^{18}F -FDG-PET/CT performed for initial staging of breast cancer. Immunohistochemical classification and clinical stage were retrospectively collected from the electronic medical records similarly as the following parameters: age at the time of diagnosis, clinical stage (based on clinical examination, mammography, breast MRI, and ultrasonography), tumor grade, histology, Ki-67 percentage score, molecular phenotype, ^{18}F -FDG-PET/CT report and, treatment modalities including chemotherapy, surgery, and radiation. The electronic medical records were also reviewed to exclude patients with any of the following exclusion criteria: male patients, patients with a history of breast cancer or another cancer undergoing treatment, pregnancy, suspicion of stage IV disease from physical examination or conventional imaging findings, and patient who underwent ^{18}F -FDG-PET/CT after breast – axilla surgery or initial chemotherapy or endocrine therapy or radiation therapy.

When suspected based on PET/CT findings, malignancy was confirmed primarily by histology. If histology was not available, follow-up imaging was utilized, with lesions required to display typical features of metastatic disease on initial imaging and show response to treatment. In some cases, lesions were also confirmed through conventional imaging exams such as MRI for bone lesions. For internal mammary lymph nodes lacking histopathology or follow-up imaging, a maximum standardized uptake value (SUV) of 2.0 or higher was used as validation for malignancy. This is based on the widely accepted understanding that reactive ¹⁸F-FDG avidity is uncommon in internal mammary nodes, particularly in patients without prior surgery and an uptake higher than that of the blood pool is strongly suggestive of metastasis with a PPV around 90% (121). This SUV cutoff of 2.0 or higher for internal mammary lymph nodes has been previously used in a study to identify positive internal mammary nodes in breast cancer patients (42).

Histology and Immunohistochemistry Analysis

Tumor diagnosis and subtyping were performed on the core needle biopsy before any neoadjuvant chemotherapy.

Hormone receptor status was assessed by immunochemistry test and was positive if at least 10% of cells tested expressed estrogen and/or progesterone receptors (14). Tumors were considered HER2-positive when 3+ in immunohistochemistry or 2+ with amplification by a fluorescence in situ hybridization technique (15). Triple-negative breast cancer was defined as estrogen receptor-negative (<10%), progesterone receptor negative (<10%), and HER2 negative (0, 1+, or 2+ without amplification by fluorescence in situ hybridization technique).

Tumor grade was determined using the histoprostic grading SBR grade modified according to Elston and Ellis (17), without centralized review.

Determination of initial clinical stage

Initial stage was determined according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual (85), based on reviewing the clinical notes of physical examination, mammography, breast and axilla ultrasound, and, if available, breast magnetic resonance imaging.

¹⁸F-FDG -PET/CT acquisition and interpretation

PET and CT imaging

All patients in this retrospective study underwent staging ¹⁸F-FDG-PET/CT. Before ¹⁸F-FDG administration, patients fasted for at least six hours. Only drinking water was allowed. Each patient was intravenously injected with 2-4 MBq/kg of ¹⁸F-FDG (depending on digital or analog acquisition) in the arm opposite the tumor. Blood samples collected before the injection ensure a plasma glucose of less than 2 g/l to prevent altered FDG biodistribution. After injection patients rested for a scheduled 60-minutes uptake period and avoided exercising, talking, or chewing to minimize muscular uptake.

PET/CT scans were acquired in a supine position from the vertex to the mid thigh using a Discovery 690 PET-CT (General Electric Healthcare) until August 2020 and afterward with a Biograph Vision 450 PET-CT (Siemens Healthcare).

For analog PET-CT, the PET scan was preceded by the CT scan, which was performed with an average of 8 to 14 pitches, 2 minutes per table position. Images were reconstructed using an iterative OSEM 3D algorithm (24 subsets and 2 iterations) with segmented correction for attenuation using CT data. Data were displayed for interpretation in a 256 x 256 matrix (voxels of 2.73x2.73x3.27 = 24.4mm³) corrected for scatter and chance coincidences, and with the time-of-flight technology.

For digital PET-CT, the PET scan was preceded by the CT scan, which was performed with a continuous bed speed of 2.1mm/s on the skull, 1.4mm/s on the chest, and 1.1mm/s on the abdomen and pelvis. The images were reconstructed using an iterative OSEM 3D algorithm (24 subsets and 2 iterations) with segmented correction for attenuation using CT data. Data were displayed for interpretation in a 256 x 256 matrix (voxels of 2.73x2.73x3.27 = 24.4mm³) corrected for scatter and chance coincidences, and with the time-of-flight technology.

CT data were acquired without contrast enhancement.

PET-CT interpretation

According to standard ¹⁸F-FDG-PET/CT reporting, uptake was considered abnormal when it was focal, not considered physiologic or inflammatory, and had an intensity greater than the local background. Suspicion for malignancy was based on the integration of metabolic information from the PET images, anatomic information from the CT images, and the fused PET/CT images. PET/CT images were reviewed. If equivocal uptake was described, PET/CT studies were reinterpreted by two nuclear medicine physicians to reach a consensus. The nuclear physicians were blind to any other systemic imaging that could have been ordered in parallel.

Statistical analysis

All collected data were analyzed using conventional methods of descriptive statistics. Median with their extremes or interquartile ranges, and mean with standard deviation were used to summarize continuous variables, while frequencies and percentages were used to summarize categorical variables. Changes in patient management and staging frequencies and proportion were calculated overall and by initial disease stage and tumor size. The number of missing data is specified for each variable.

To compare changes in patient management or upstaging of patients based on initial TNM stage and tumor size, the Chi2 test or the Fisher exact test was used, as appropriate. P values less than 0,05 were considered statistically significant.

All analyses were performed using Stata v17.0 software.

Endpoints

This retrospective analysis aimed to evaluate the impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT on staging and management in triple-negative or HER2-positive stage I or IIA breast cancer patients.

Changes in cancer staging were assessed based on the discovery of previously unknown axillary or extra-axillary lymph node involvement (infraclavicular area and internal mammary basin) and/or distant metastases on ¹⁸F-FDG-PET/CT. The change in stage included both up- and down-staging that could be considered if positive lymph node on conventional imaging was not seen on ¹⁸F-FDG-PET/CT.

Management change was recorded as either intra-modality or inter-modality. Inter-modality change was defined as a change in planned treatment strategy (cancellation of surgery and adjuvant radiotherapy (RT) due to poly-metastatic disease diagnosed on PET-CT), whereas intra-modality change was defined as a modification of dose/site/strategy that was previously indicated (122).

Intra-modalities changes were assessed based on the discovery of axillary involvement on ¹⁸F-FDG-PET/CT, which could indicate axillary lymph node dissection and radiotherapy of nodal areas.

Inter-modality changes were evaluated based on the discovery of metastases on ¹⁸F-FDG-PET/CT, which led to a change from curative intent to palliative intent strategy.

RESULTS

Patient and Tumor Characteristics

Oscar Lambret's PACS identified 2457 patients who underwent ^{18}F -FDG-PET/CT for breast cancer staging from January 2015 to December 2020. Among these patients, 1373 were excluded due to positive hormonal receptor and HER2 negative expression, 491 due to clinical stage IIB or greater, 195 due to ^{18}F -FDG-PET/CT performed after surgery, and finally, 111 were excluded for other reasons such as synchronous malignancies, pregnancy, or prior history of breast cancer. Thus, the final cohort was composed of 287 patients with newly diagnosed stage I or IIA HER2 positive or TNBC who underwent ^{18}F -FDG-PET/CT before any treatment between January 2015 and December 2020 (Figure 1).

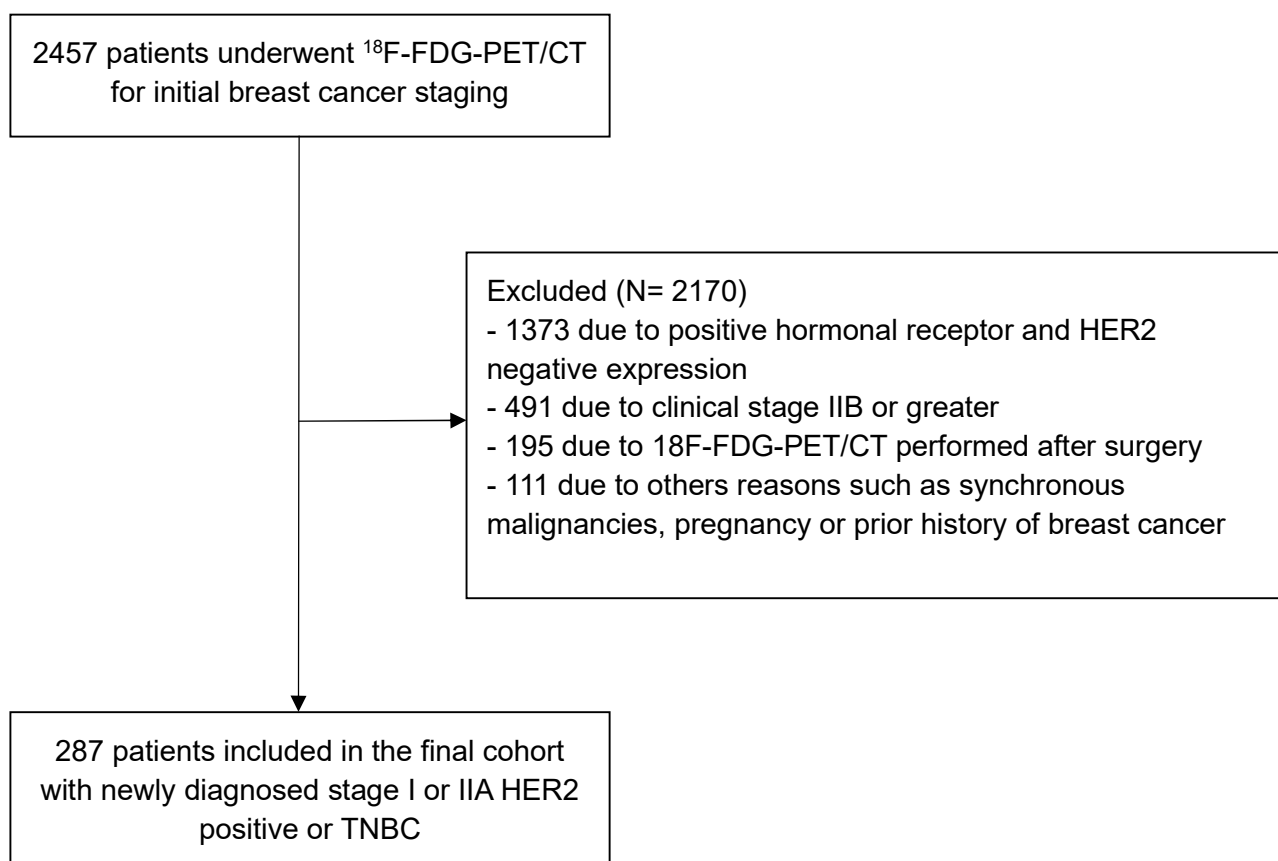


Figure 1 Consort diagram of the study cohort

The median age in this cohort was 50 years (range 24–93 years). Fifty (17%) patients were stage I, and 237 (83%) patients were stage IIA before ¹⁸F-FDG-PET/CT. Approximately half of the studied population was composed of patients with HER2 positive status (149 patients, 52%), while the other half of patients had TNBC (n=138, 48%). Most of the cancers were intermediate grade (n=164, 57.3%). Histological characteristics and details of clinical stage are given in Table 1.

Table 1 Characteristics of primary tumors.

Characteristics	Total N=287	
	n	%
TNM classification		
T1N0	50	17.4%
T1N1	32	11.2%
T2N0	205	71.4%
- Tumor diameter ≤ 3cm	104	36.2%
- Tumor diameter > 3cm	101	35.2%
AJCC clinical stage*		
I	50	17.4%
IIA	237	82.6%
Histology		
Ductal	281	98%
Lobular	3	1%
Other	3	1%
SBR grade (MD** = 1)		
Grade 1	10	3.5%
Grade 2	164	57.3%
Grade 3	112	39.2%
HER2 status		
positive	149	51.9%
negative	138	48.1%
ER status		
positive	97	33.8%
negative	190	66.2%
PR status		
positive	73	25.4%
negative	214	74.6%

*Clinical classification according to the seventh edition of American Joint Committee on Cancer staging manual (85).

**MD: Missing data

Impact of PET/CT results on stage modification

Local lymph node metastases

¹⁸F-FDG-PET/CT changed the clinical stage of breast cancer in 59 patients (21%). Among these 59 patients, the majority of changes were due to lymph node involvement detected on ¹⁸F-FDG-PET/CT (n=51, 18%). Twenty-nine patients (10%) were upstaged by the identification of unsuspected axillary nodal involvement, which accounted for more than half of the patients whose stage changed. However, histological confirmation of lymph node involvement was available for 21 axillary nodal lesions with 8 being positive on biopsy (Figure 2), 4 being detected through sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy (which is no longer part of the center's current clinical practice), and 9 being found after axillary lymph node dissection. Notably, 1 patient without histopathology status for their axillary lymph nodes experienced axillary nodal recurrence less than 2 years after diagnosis. The other 7 patients did not have confirmation of malignant nature of the axillary hypermetabolism due to negative axillary ultrasound or non-feasibility of biopsy.

Five axillary lymph nodes detected on the PET scan were found to be false positives, as sentinel node biopsies performed before any treatment were negative.

Extra-axillary nodal involvement was detected in 17 patients (6%). In these 17 patients with initial clinical stage IIA, 6 were confirmed by imaging follow-up, 4 experienced regional lymph node recurrence less than 2 years after diagnosis, and the remaining 7 patients all had elevated internal mammary lymph node uptake with a SUVmax > 2.

Five patients with suspected axillary lymph node metastasis on clinical examination, ultrasound, or MRI (with a T1N1 tumor) had their stage downgraded as a result of ¹⁸F-FDG-PET/CT ruling out the presence of suspicious nodes. Axillary ultrasound confirmed these findings for 3 patients and 2 patients had negative axillary biopsy.

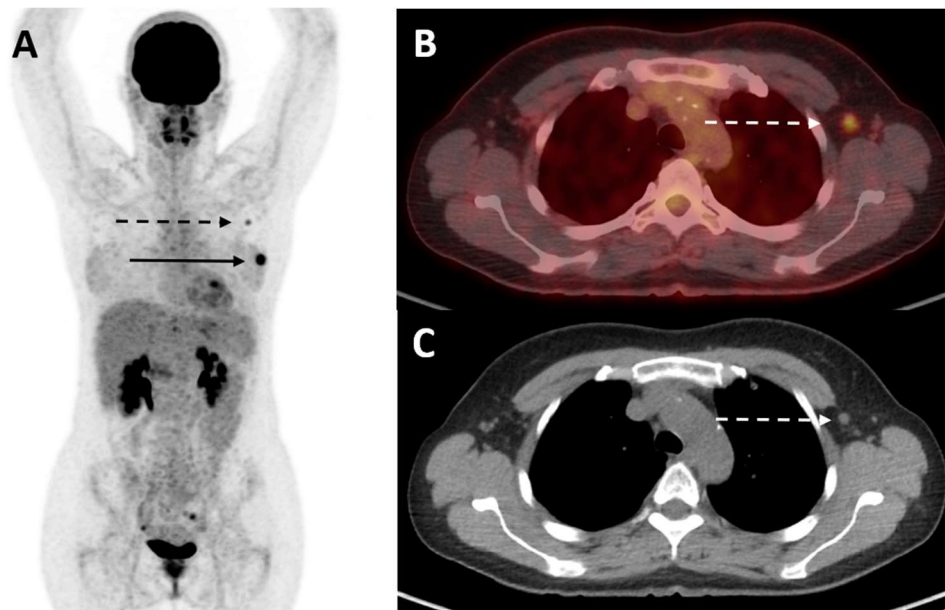


Figure 2 Woman with clinical stage IIA breast cancer upstaged to stage IIB by ^{18}F -FDG-PET/CT. (A) Maximal-intensity-projection PET demonstrated known primary left breast cancer (solid arrow) and previously unknown axillary nodal metastasis (dashed arrow). Axial PET/CT (B) and axial CT (C) through the chest demonstrated axillary lymph node proven by biopsy (dashed arrow).

Distant metastases

^{18}F -FDG-PET/CT demonstrated distant metastases in 8 of 287 patients (3%). Of the 8 patients, 4 patients had metastatic disease involving more than one site. 5 patients had bone metastases, 3 had pulmonary metastases, 3 had distant nodal metastases, 2 had liver metastases, 1 had brain metastases. For 2 patients, metastases were proven by histopathology. For 5 patients, metastases were confirmed by additional work-up or follow-up imaging. For the last patient, secondary lesions were not proven by histology or imaging due to the patient's frailty, and no treatment was undertaken following oncogeriatric evaluation.

In summary, Table 2 compares the initial clinical stage classification with the stage obtained after PET/CT. In total, upstaging to stages IIA and IV (Figures 3 and 4) occurred in 1 (2%) and 2 (4%) of the 50 clinical stage I. Upstaging to stage IIB, IIIA, IIIC, and IV occurred in 28 (11%), 6 (3%), 11 (4%), and 6 (3%) of the 237 clinical stage IIA patients respectively.

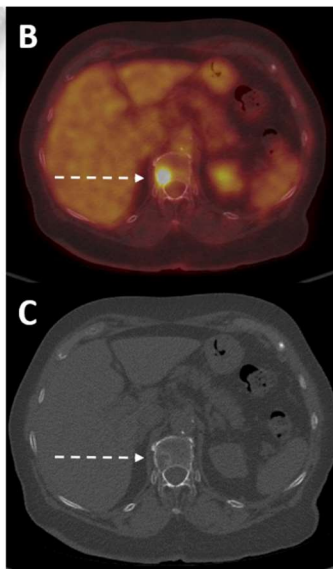


Figure 3

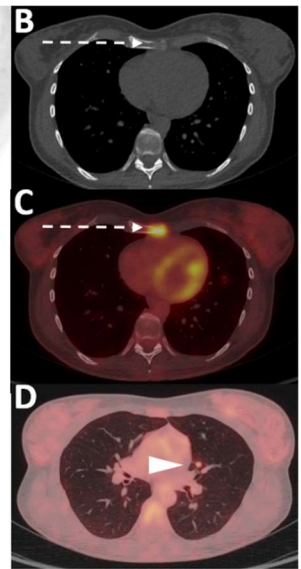
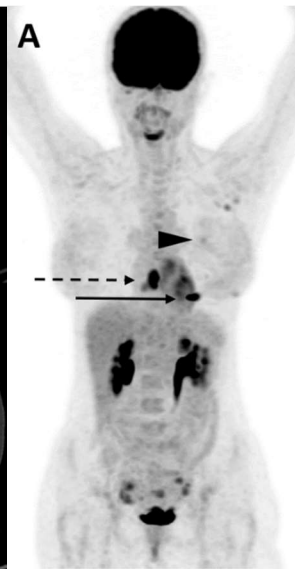


Figure 4

Figure 3 Woman with clinical stage I breast cancer upstaged to stage IV by ^{18}F -FDG-PET/CT. (A) Maximal-intensity-projection PET demonstrated known primary left breast cancer (solid arrow) and focus of ^{18}F -FDG uptake in the region of thoracic spine (dashed arrow). Axial PET/CT (B) and axial CT (C) demonstrated osteolytic metastasis proven by biopsy (dashed arrow).

Figure 4 Woman with clinical stage I breast cancer upstaged to stage IV by ^{18}F -FDG-PET/CT. (A) Maximal-intensity-projection PET demonstrated known primary left breast cancer (solid arrow) and 2 foci of ^{18}F -FDG uptake in region of the chest (dashed arrow and arrowhead). Axial PET/CT (B) and axial CT (C) demonstrated previously unknown osteolytic metastasis in the sternum proven by biopsy (dashed arrow). Axial PET/CT (D) also demonstrated unknown pulmonary nodule (arrowhead). Given stage IV disease, biopsy of pulmonary nodule was unnecessary.

There were 4 proven false positives metastatic lesions, 1 adrenal lesion for a patient with clinical stage I disease, 1 pulmonary lesion, 1 distant lymph node involvement, 1 liver lesion (Figure 5) for patients with clinical stage II disease.

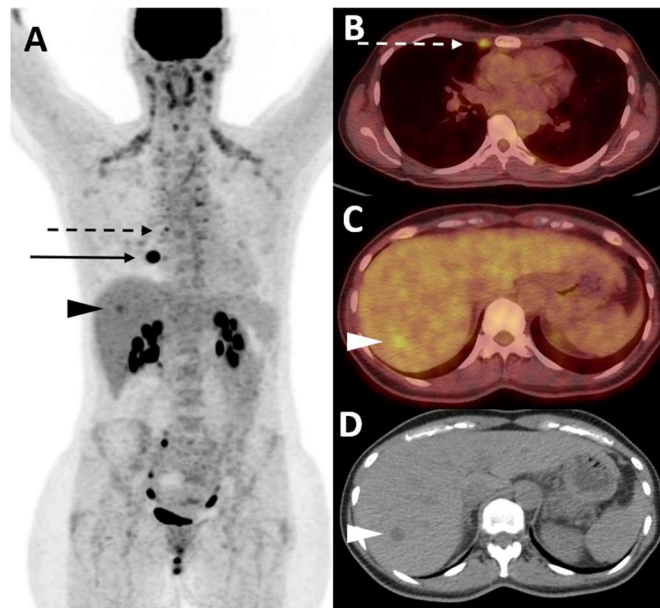


Figure 5 Woman with clinical stage IIA breast cancer with internal mammary nodal metastasis detected by ^{18}F -FDG-PET/CT and a false positive liver uptake. (A) Maximal-intensity-projection PET demonstrated known primary right breast cancer (solid arrow), a focus of ^{18}F -FDG uptake in midline of the chest (dashed arrow) and focus in the liver (arrowhead). Axial PET/CT (B) demonstrated previously unknown internal mammary node (dashed arrow). Axial PET/CT (C) and axial CT (D) also demonstrated hypermetabolic and hypodense nodule in the liver (arrowhead). This nodule was biopsied and was found to be a liver adenoma.

Table 2 Upstaging by PET/CT based on Initial Clinical American Joint Committee on Cancer Stages

Initial clinical stage	Stage after PET/CT						Total
	I	IIA (%)	IIB (%)	IIIA (%)	IIIC (%)	IV (%)	
I	47 (94)	1 (2)	0	0	0	2 (4)	50
IIA	5 (2)	181 (76)	28 (11)	6 (3)	11 (5)	6 (3)	237
Total	52 (18)	182 (63)	28 (10)	6 (2)	11 (4)	8 (3)	287

Impact of PET/CT results on patient management

Results of ^{18}F -FDG-PET/CT changed the treatment plan (intra and/or intermodality changes) for 52 patients (18%). Intermodality changes concerned 7 patients (2%), all of them switching from curative to palliative intent treatment approach with omission of planned surgery. Intramodality changes with revision of surgical or radiation procedures concerned 45 patients (16%).

The total number and percentage of patients with management modification in each stage group are given in Figure 6.

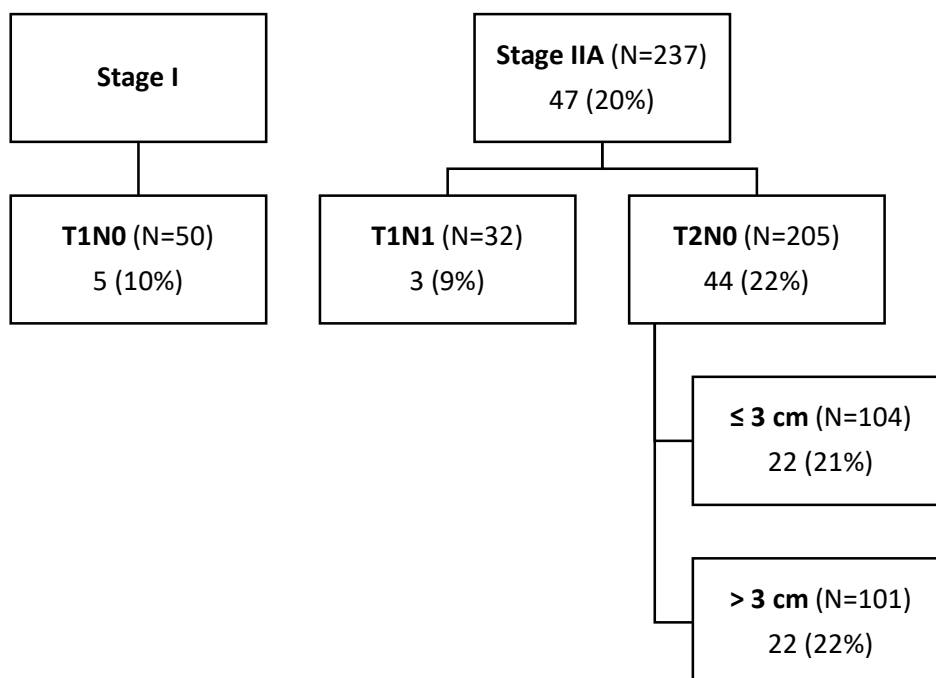


Figure 6 Pooled Intra and Intermodality changes after PET/CT categorized by Clinical stage, TNM stage, and tumors diameter

Subgroup analysis

According to initial clinical stage, ^{18}F -FDG-PET/CT findings impacted patient management in 5/50 (10%) stage I and in 47/237 (20%) stage IIA patients (Figure 6).

The percentage of patients with intra or/and intermodality changes according to tumor size for the T2N0 group was as follows: $\leq 3\text{ cm}$: 21%; $> 3\text{ cm}$: 22%. Patients with tumors $\leq 3\text{ cm}$ classified T2N0 did not differ from those $> 3\text{ cm}$ in terms of inter and/or intramodality changes ($p = 0.91$) or clinical staging change ($p = 0.43$).

Focusing on clinical stage IIA, although there was no statistically significant difference between T1N1 and T2N0 stages in terms of inter and/or intramodality changes ($p = 0.11$), there was a trend towards more changes in management following PET/CT for patients with T2N0 disease (44/205, 22%) compared to patients with T1N1 disease (3/32, 9%).

Synchronous malignancies

¹⁸F-FDG-PET/CT demonstrated four unsuspected synchronous malignancies, including 2 lung adenocarcinomas, 1 papillary thyroid cancer, and 1 high-grade adenoma of the colon. All four unsuspected malignancies were confirmed by pathology.

Additional work-up

¹⁸F-FDG-PET/CT resulted in additional work-up for 65 patients (23%), such as axillary, pelvic, and thyroid ultrasound, lung scan, MRI of the spine, pelvis, or liver. ¹⁸F-FDG-PET/CT also led to lymph node, liver, and osseous biopsies and sentinel lymph node before chemotherapy.

DISCUSSION

While ^{18}F -FDG-PET/CT is more sensitive than CT for detecting nodal or distant metastases in breast cancer and has a reduced false-positive rate (37,76,123,124), it is not currently recommended as the primary staging method by NCCN Clinical Practice Guidelines or European Society for Medical Oncology guidelines (49,84). The role of ^{18}F -FDG-PET/CT for initial staging of clinical stage I and IIA breast cancer is controversial due to a lack of studies demonstrating its impact on therapeutic management. However, for patients with aggressive molecular subtypes such as triple-negative and HER2-positive breast cancers, which have a higher risk of metastasis development, early detection may be crucial. Despite this, there has been limited focus on the impact of ^{18}F -FDG-PET/CT results on patient management in early-stage breast cancer, especially in stages I and IIA. This retrospective study aims to fill this gap by specifically assessing the impact of ^{18}F -FDG-PET/CT on patient management in triple-negative or HER2-positive stage I or IIA breast cancer.

Stage modification

In our study, the use of ^{18}F -FDG-PET/CT resulted in a change of cancer stage in 6% (3/50) of patients with stage I disease and 24% (56/237) of patients with stage IIA disease. These rates are comparable to those reported in a meta-analysis by Han et al. (29 studies, 4276 patients), which found that the proportion of changes in staging was 11% (95% CI, 3-22%) for Stage I and 20% (95% CI, 16%-24%) for Stage II (which included stage IIA and stage IIB) (123).

However, the clinical utility of ^{18}F -FDG-PET/CT for initial staging in patients with Stage I invasive breast carcinoma remains controversial. Previous studies have reported low sensitivity for detecting primary tumors and axillary involvement, as well as a low probability of detecting distant metastases. A retrospective study by Gunalp et al. showed upstaging by PET/CT in 5/19 (26%) patients with clinical stage I, but this study was limited by its small sample size (90). Moreover, a study of locally operable breast cancer found that ^{18}F -FDG-PET/CT suggested metastases for 15/325 (5%) patients only, but 10 of them were later determined to be false positives. It also suggested non-axillary regional lymph nodes in 3 women, but CT or MRI did not confirm those findings. Axillary lymph nodes were suggested in 24 patients, with 1 false positive. This study concluded that patients with Stage I HER2 positive or TNBC may not benefit from systemic staging with ^{18}F -FDG (87). Nevertheless, it is important to note that this study was conducted without anatomical CT localization, which could lead to false positives.

Changes in patients management

Despite a smaller sample size and focus solely on stage I and IIA breast cancer patients, our study identified changes in management for 52/287 (18%) patients based on pooled intra- and inter-modality changes, which is consistent with the 17% reported by Han et al. in their meta-analysis previously mentioned that also included patients with stage III disease (123). Notably, our findings are in line with the lack of statistical association between changes in management and clinical stage reported by Han et al.

Our study found an impact in the management for 20% (47/237) of stage IIA patients, which is higher than the 9% reported in a prospective study by Cochet et al. (96). Intriguingly, we observed a quite similar rate of stage modification due to PET/CT in our study (24%) compared to that reported by Cochet et al. (37%) for stage IIA patients. In both studies, the changes in stage primarily involved the detection of locoregional lymph nodes (75% of stage modification for stage IIA in Cochet et al. and 80% in our study). We can explain this by the fact that in the study by Cochet et al., only 2/8 stage modifications due to PET/CT resulted in therapeutic management changes, while in our study, 47/56 stage modifications due to PET/CT led to changes in therapeutic management.

Axillary nodal involvement

The use of PET/CT imaging in detecting axillary lymph node metastases has limitations, as it has poor sensitivity for detecting micro-metastases and cannot replace invasive sentinel lymph node biopsy (73,74,87,125,126). Furthermore, the clinical significance of millimetric metastatic involvement and the necessity of axillary node dissection has been debated (47,127). Despite these limitations, PET/CT has been found to have better specificity in detecting axillary lymph node involvement (73,74,128). In our study, PET/CT led to a change in cancer staging for 21% of patients (59/287), with 29 (10%) patients having their clinical stage upgraded from N0 to N1 due to the discovery of axillary nodal involvement. However, confirming these findings through pathology was challenging, since a majority of patients (83%) received neoadjuvant chemotherapy initiated soon after the PET/CT scan. Only 21 of these axillary nodal lesions were confirmed to be positive for metastasis. This is mainly due to the fact that either biopsy was not feasible or the lymph node was not detected on ultrasound. Nonetheless, PET/CT remains a reliable tool for detecting axillary lymph node malignancy, with a high positive predictive value. For example, a study of 221 patients with T1N0 and T2N0 breast cancer found that ¹⁸F-FDG-PET/CT identified axillary lymph node involvement with a positive predictive value of 100% (129).

Obtaining information on axillary status before neoadjuvant therapy may impact axilla management after chemotherapy, particularly as axillary involvement typically requires surgical axillary dissection instead of a simple sentinel lymph node biopsy and can impact radiation fields. In a prospective study, Gil-Rendo et al. reported that obtaining information on axillary status before neoadjuvant therapy changed treatment decisions for 33% of patients with stage I and II diseases, which is concordant with our results (130). In our study, we found that the majority (62%) of intra-modality changes were due to the discovery of axillary nodal involvement.

Extra-axillary nodal involvement

In our study, extra-axillary nodal involvement was detected in 17 patients (6%). In the context of locoregional nodal metastases, ¹⁸F-FDG-PET/CT can distinguish between axillary and regional extra-axillary nodes. Detection of unsuspected internal mammary, infraclavicular, and supraclavicular nodes classifying the disease as N3 can have a significant impact on patient staging and prognosis as in the seventh edition of AJCC Cancer Staging Manual with less than 50% overall survival at five years for stage IIIC (85). Furthermore, lymph node dissection is usually limited to levels I and II of Berg's classification, so involvement at level III or other extraaxillary sites can greatly affect surgical and radiotherapy modalities (131,132). In addition to changes in the local management of breast cancer, the discovery of nodal involvement can indicate an oncogenetic investigation for theranostic purposes (treatment with Olaparib for patients with BRCA1 or 2 mutations) (133) or an adjuvant anti-HER2 treatment such as TDM1 (134).

Two prospective studies have demonstrated that PET/CT detection of extra-axillary regional nodal metastases led to modifications in surgical and radiation treatment fields (96,135). For example, Cochet et al. found an overall upstaging rate to N3 disease of approximately 16% (96), while our study focused on patients with low stages (I and IIA) and detected extra-axillary nodal involvement in only 6% of cases (and exclusively in stage IIA patients). It's important to note that the positive predictive value of ^{18}F -FDG-PET/CT for uptake in typical drainage areas of breast cancer is rather high (around 90%) (121). Therefore, in cases where biopsy is not possible, radiotherapy based on ^{18}F -FDG-PET/CT results may be warranted. However, caution must be exercised due to the potential for false positives, particularly in patients who have recently received vaccinations (136).

Metastases

The detection of distant metastases has a significant impact on treatment strategies for patients with breast cancer. In our study, surgical planning and chemotherapy were withheld in 2% of cases after the detection of distant metastases. Interestingly, we found that metastases were present in 4% of stage I and 2.5% of stage IIA patients, which is unexpected given that metastasis rates are typically higher in more advanced stages. Two retrospective studies by Ulaner et al. also looked at metastasis rates in early-stage HER2+ (72 patients) and triple-negative breast cancer (82 patients) and found no metastases in stage I patients and a 4% rate in stage IIA patients (40,41).

The distribution of metastases can vary based on breast cancer subtypes, as demonstrated in a prospective study by Groheux et al. involving 254 participants (43). The study found that triple-negative and HER2+ tumors had a higher incidence of extra-skeletal metastases compared to other subtypes. In our study, despite the small number of metastatic patients, 5/8 patients with triple-negative and HER2+ breast cancer had bone metastases.

Subgroup analysis

One explanation for the varying results seen in stage IIA disease could be the heterogeneous population encompassed in this stage, with T1N1 and T2N0 patients. In the study by Groheux et al. with 254 participants, stage IIA was mainly composed of T2N0 patients and the rate of upstaging was only 4.5% (43). Koolen et al. reported a higher rate of upstaging for T2N0 patients (11%) with large tumors (> 3 cm) (137). Studies investigating the use of ¹⁸F-FDG-PET/CT for staging based on tumor size suggest a benefit for tumors larger than 3 cm (138).

We did not find any statistically significant differences between T1N1 and T2N0 groups, nor between tumors smaller or larger than 3 cm in terms of changes in stage and treatment modalities. However, there was a trend toward a higher proportion of patients in the T2N0 group (22%) having a change in therapeutic management compared to the T1N1 group (9). It should be noted that the lack of statistical significance in the T1N1 group may be due to a lack of statistical power, as there were only 32 patients in that group.

Downstaging

Our study results also showed that PET/CT led to downstaging in some patients. Specifically, we observed downstaging exclusively in patients with initial clinical stage T1N1 breast cancer. This group had regional lymph nodes with N1 disease that were identified on breast MRI, clinical examination, or axillary ultrasound, but revised to N0 disease upon further evaluation with PET/CT. It is possible that the downstaging effect can be attributed to the limited specificity of nonfunctional imaging techniques in detecting regional nodes (102).

Additional work-up

Incidental findings on FDG-PET can lead to additional diagnostic workups unrelated to the primary cancer being evaluated. In our study, 23% of patients had such additional examinations induced by the results of the PET. Thyroid and pelvic ultrasound are the most common additional exams prescribed due to incidental findings, with focal thyroid uptake found in 2-3% of FDG-PET/CT scans and requiring a thyroid ultrasound examination as cancer is found in 35% of cases (139,140). To avoid unnecessary pelvic ultrasound prescriptions in women of childbearing age and to detect gynecological neoplasms accurately, nuclear medicine physicians must gather detailed clinical information, including the patient's menstrual cycle, to accurately interpret PET results. Moreover, clinical information and patient history should be combined with whole-body functional imaging to achieve accurate diagnoses since 1.4% of patients in our study had unsuspected synchronous malignancies, all of which were pathologically proven and similar to prior reports (138,141). These findings demonstrate the importance of using a comprehensive approach to avoid adding unnecessary costs to patient management and increasing patient anxiety.

Limits

To our knowledge, this study comprises the largest retrospective cohort so far in a selected group of HER2-positive and TNBC breast cancer patients. However, this study is subject to several limitations. The retrospective single-institution study design introduces potential inherent selection biases that are difficult to control. To confirm our estimates, a large prospective trial where all patients receive PET/CT before treatment is needed.

Additionally, in some cases, patients suspected of having regional nodal metastases lacked histological confirmation, either because biopsy was not feasible or because the lymph node was not visualized on ultrasound.

However, in cases where the results of ^{18}F -FDG-PET/CT are unambiguous, it may be considered medically unethical to obtain a histopathological correlation solely to confirm PET/CT findings.

Most patients in our study had ductal carcinoma, which makes it difficult to compare the impact of breast cancer histology, a known factor that affects the clinical usefulness of ^{18}F -FDG-PET/CT.

The benefit of detecting occult distant metastases on patient outcomes has not been definitively demonstrated. However, improved accuracy of initial staging has been associated with better stage-specific survival.

Outlook

In our study, we found that 18% of patients with early-stage aggressive histology breast cancer had a change in management due to PET/CT. While we are aware that performing PET/CT may lead to increased costs, use of resources, and radiation exposure, it is important to note the significant clinical impact of our findings. Furthermore, patients with aggressive tumor subtypes typically undergo neoadjuvant chemotherapy, and pre-treatment ^{18}F -FDG-PET/CT can be used to evaluate therapeutic response in early stage.

In one study, an economic evaluation of ^{18}F -FDG-PET/CT compared to conventional workup found similar costs and lower radiation exposure (95). Furthermore, another study suggested that PET/CT was cost-effective and even cost-saving in some institutions (37). In silico analysis and a multicenter value analysis, suggest that PET/CT is cost-effective for staging of clinical stage II-III breast cancer (37,142). However, it is crucial to consider that these economic evaluations were conducted by comparing PET/CT to conventional workup, whereas our study focuses on the added value of PET/CT. Therefore, a larger prospective study would provide more insights on the cost-effectiveness of adding PET/CT to the workup for these patients.

CONCLUSION

Currently, ^{18}F -FDG-PET/CT is recommended for patients with stage IIB and higher breast cancer. However, in clinical practice, oncologists also prescribe this exam for patients with stage I and IIA before neoadjuvant chemotherapy, especially for those with triple-negative or HER2-positive breast cancer, due to advances in adjuvant treatment and genetic testing that require accurate assessment of locoregional and distant extension. Based on our study findings, we strongly recommend performing an ^{18}F -FDG-PET/CT scan for patients with stage IIA triple-negative or HER2-positive breast cancer, with tumor size greater than 2 cm (T2N0), as it has therapeutic implications in 22% of cases. On the other hand, for tumors smaller than 2 cm, regardless of axillary nodal involvement (T1N0 or T1N1), our results suggest that ^{18}F -FDG-PET/CT may not be warranted as it has minimal therapeutic impact.

III. DISCUSSION GENERALE

Bien que la TEP au ^{18}F -FDG soit plus performante que la tomodensitométrie (TDM) pour la détection des lésions métastatiques ganglionnaires ou à distance dans le cancer du sein et bien qu'elle présente un taux de faux positifs réduit (37,76,123,124), elle n'est pas recommandée actuellement comme bilan d'extension initial de première intention par les recommandations de la NCCN ou les directives de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) (49,84). L'intérêt du ^{18}F -FDG-TEP/TDM pour le bilan d'extension initial du cancer du sein de stades cliniques I et IIA est controversé en raison du manque de données démontrant son impact sur la prise en charge thérapeutique. Cependant, pour les patientes présentant des sous-types moléculaires agressifs tels que les cancers du sein triples négatifs et HER2-positifs, la stadification précoce du cancer peut être cruciale en raison d'un risque plus élevé de développer des métastases. Malgré cela, l'impact des résultats de ^{18}F -FDG-TEP/TDM des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, en particulier aux stades I et IIA, n'est pas clair dans la littérature. Cette étude rétrospective vise à évaluer spécifiquement l'impact du ^{18}F -FDG-TEP/TDM sur la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein de stade I ou IIA triple négatif ou HER2-positif.

1. Comparaison des résultats aux données de la littérature

A. Changement de stade

Dans notre étude, les résultats de la TEP/TDM ont entraîné une évolution du stade du cancer chez 6% (3/50) des patientes atteintes d'un cancer de stade I et chez 24% (56/237) des patientes atteintes d'un cancer de stade IIA. Ces taux sont comparables à ceux rapportés dans une méta-analyse de Han et al., qui a constaté que la proportion de changements de stade était de 11% (IC 95% : 3-22%) pour le stade I et de 20% (IC 95% : 16%-24%) pour le stade II (qui comprenait les stades IIA et IIB) (123).

Cependant, l'intérêt de la TEP/TDM pour le bilan d'extension chez les patients atteints d'un carcinome mammaire invasif de stade I est débattu et n'est pas indiqué par les recommandations des sociétés savantes. Des études antérieures ont signalé une faible sensibilité pour la détection de la tumeur primitive et des ganglions axillaires, ainsi qu'une faible probabilité de détection de métastases à distance (87). Une étude rétrospective de Gunalp et al. avec une cohorte de taille limitée, a montré un changement de stade après réalisation de la TEP/TDM chez 5 (26%) des 19 patients cliniques de stade I (90). En outre, une étude portant sur 325 femmes atteintes d'un cancer du sein localement opérable a révélé que la TEP/TDM a trouvé des lésions suspectes de métastases chez 15 patientes, mais 10 d'entre ce sont révélées être de faux positifs. Elle a également suggéré des ganglions locorégionaux non axillaires suspects chez 3 femmes, mais la tomodensitométrie ou l'IRM n'ont pas confirmé ces résultats. Des ganglions axillaires ont été retrouvés chez 24 patients, avec 1 faux positif démontré. Cette étude a conclu que le cancer du sein de stade I n'était pas une indication systématique de bilan d'extension initial par ^{18}F -FDG-TEP/TDM (87). Néanmoins, il est important de noter que cette étude a évalué les performances de la TEP sans localisation anatomique par tomodensitométrie, ce qui pourrait entraîner de faux positifs.

B. Impact thérapeutique de la TEP au ^{18}F FDG

Les résultats de notre étude ont montré des changements dans la prise en charge induits par la TEP/TDM chez 18% des patientes (52/287). Ce taux est similaire à celui de la même méta-analyse de Han et al. citée ci-dessus qui a rapporté des changements dans la prise en charge dans 17% des cas (123). Néanmoins, notre étude a uniquement étudié les patientes atteintes de cancer de stade I et IIA et avait une taille d'échantillon plus petite que la méta-analyse réalisée par Han et al., qui incluait des patientes atteintes de cancer de stade IIB et III également.

Malgré cela, dans la méta-analyse, la proportion de changements dans la prise en charge des patientes n'était pas statistiquement corrélée au stade clinique initial du cancer du sein.

Notre étude a révélé un impact sur la prise en charge de 20 % (47/237) des patients de stade IIA, soit un taux plus élevé que les 9 % rapportés dans une étude prospective menée par Cochet et al. (96). En revanche, nous avons observé un taux inférieur de modification du stade du cancer du sein due à la TEP/TDM dans notre étude (22 %) par rapport à celui rapporté par Cochet et al. (37 %) pour les patients de stade IIA. Dans les deux études, les changements de stade concernaient principalement la détection de ganglions locorégionaux (80 % de modification de stade pour le stade IIA dans notre étude et 75 % dans l'étude de Cochet et al.). Il est donc intéressant de noter que dans l'étude de Cochet et al., seules 2 des 8 modifications de stade dues à la TEP/TDM ont entraîné des changements de prise en charge thérapeutique, tandis que dans notre étude, 47 des 56 modifications de stade dues à la TEP/TDM ont conduit à des changements dans la prise en charge thérapeutique.

C. Envahissement ganglionnaire axillaire

L'utilisation de l'imagerie par ¹⁸F-FDG-TEP/TDM pour détecter les métastases ganglionnaires axillaires présente des limites, car elle a une faible sensibilité pour détecter les micro-métastases et ne peut donc remplacer la technique du ganglion sentinelle (73,74,87,125,126). De plus, la signification clinique de l'envahissement métastatique millimétrique et même la nécessité d'une dissection ganglionnaire axillaire sont actuellement débattues (47,127). Malgré ces limites, la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG s'est révélée être très spécifique dans la détection de l'envahissement ganglionnaire axillaire (73,74,128). Dans notre étude, la TEP/TDM a entraîné un changement de stade de cancer pour 21 % des patients (59/287), avec 29 (10%) patients dont le stade clinique a évolué de N0 à N1 en raison de la découverte d'un envahissement ganglionnaire axillaire. Cependant, la confirmation de ces résultats par anatomopathologie était difficile, la majorité des patients (83%) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante initiée peu de temps après la TEP/TDM.

Dans ce contexte, seules 21 de ces lésions ganglionnaires axillaires ont été confirmées comme secondaires de la lésion mammaire connue.

Pour les patientes qui n'ont pas eu de confirmation histologique, la principale raison était que la biopsie n'était pas réalisable ou que le ganglion n'a pas été détecté à l'échographie. Néanmoins, la TEP/TDM au ^{18}F -FDG reste un outil fiable pour détecter la malignité ganglionnaire axillaire, avec une valeur prédictive positive élevée. Par exemple, une étude portant sur 221 patientes atteintes d'un cancer du sein T1N0 et T2N0 a révélé que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG identifiait l'envahissement ganglionnaire axillaire avec une valeur prédictive positive de 100 % (129).

Obtenir des informations sur le statut ganglionnaire axillaire avant la chimiothérapie néoadjuvante peut aider à la prise de décision concernant la prise en charge ganglionnaire axillaire après la chimiothérapie, en particulier car l'atteinte axillaire nécessite généralement un curage axillaire chirurgical plutôt qu'une simple technique du ganglion sentinelle et peut avoir un impact sur les champs et la dose de radiothérapie adjuvante. Dans une étude prospective, Gil-Rendo et al. ont rapporté que l'obtention d'informations sur le statut axillaire avant le traitement néoadjuvant a modifié la prise en charge pour 33% des patientes avec un cancer du sein de stade I et II, en prenant en compte l'éviction du ganglion sentinelle dans les cas de ganglions axillaires hypermétaboliques en ^{18}F -FDG (130). Dans notre étude, nous avons constaté que la majorité des modifications dans la prise en charge thérapeutique des patientes (86%) concernait des modifications des modalités du traitement prévu (dose, champ d'irradiation, curage chirurgical). Et ces modifications étaient principalement dues à la découverte d'une atteinte ganglionnaire axillaire (62%).

D. Envahissement ganglionnaire locorégional extra-axillaire

Dans notre étude, une atteinte ganglionnaire locorégionale extra-axillaire a été détectée chez 17 patients (6%). Dans le contexte de métastases ganglionnaires locorégionales, la TEP/TDM au ^{18}F -FDG peut différencier une atteinte des ganglions axillaires et des ganglions extra-axillaires régionaux.

La détection de ganglions sus-claviculaires, infra-claviculaires et mammaires internes hypermétaboliques peut avoir un impact significatif sur le stade et le pronostic de la patiente. Une stadification ganglionnaire N3, qui inclut l'atteinte du niveau III selon la classification de Berg ou d'autres sites extra-axillaires, présente un taux de survie global inférieur à 50% à cinq ans (85). De plus, le curage axillaire chirurgical classique est généralement limité aux niveaux I et II de la classification de Berg, de sorte que l'atteinte du niveau III ou d'autres sites extra-axillaires a un impact majeur sur les modalités chirurgicales et de radiothérapie (131,132). En plus des changements dans la prise en charge locale du cancer du sein, la découverte d'une atteinte ganglionnaire peut indiquer une enquête oncogénétique à des fins de théranostique (traitement par Olaparib pour les patientes porteuses de mutations BRCA1 ou 2) (133) ou un traitement anti-HER2 adjuvant tel que le TDM1 (134).

Deux études prospectives ont démontré que la détection de métastases ganglionnaires extra-axillaires régionales par ^{18}F -FDG-TEP/TDM a entraîné des modifications significatives dans la prise en charge locale par chirurgie et radiothérapie (96,135). Cochet et al. ont trouvé un taux d'atteinte extra-axillaire N3 découvert sur ^{18}F -FDG-TEP/TDM d'environ 16% (97), tandis que notre étude qui portait sur des patients de faibles stades (I et IIA) a détecté une atteinte ganglionnaire extra-axillaire dans seulement 6% des cas. Il est important de noter que la valeur prédictive positive d'un hypermétabolisme sur ^{18}F -FDG-TEP/TDM dans les zones de drainage typiques du cancer du sein est élevée (121). Par conséquent, dans les cas où la biopsie n'est pas possible, la radiothérapie basée sur les résultats de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG peut être justifiée.

Cependant, il convient de faire preuve de prudence en raison du potentiel de faux positifs, en particulier chez les patients ayant récemment reçu un vaccin (136).

E. Atteinte métastatique

La détection de métastases à distance a un impact significatif sur la planification de la chirurgie et de la chimiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans notre étude, la chirurgie a été annulée et la chimiothérapie changée dans 2% des cas après la détection de métastases à distance. Nous avons constaté que la détection de métastases concernait 4 % des patientes de stade I et 2.5 % des patientes de stade IIA, ce qui est inattendu étant donné que la proportion de patientes métastatiques au diagnostic est généralement plus élevée aux stades plus avancés. Deux études rétrospectives menées par Ulaner et al. ont également examiné les taux de métastases chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+ à un stade précoce (72 patientes) et de cancer du sein triple négatif (82 patientes) et n'ont trouvé aucune métastase chez les patientes de stade I et un taux de 4% chez les patientes de stade IIA (40,41).

La distribution des métastases peut varier en fonction des sous-types de cancer du sein, comme le montre une étude prospective menée par Groheux et al. portant sur 254 participants (43). L'étude a révélé que les tumeurs triples négatives et HER2+ avaient une incidence plus élevée de métastases extra-squelettiques par rapport aux autres sous-types moléculaires. Dans notre étude, malgré le petit nombre de patientes métastatiques, 5 sur 8 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif et HER2+ avaient des métastases osseuses.

F. Analyses en sous-groupes

La grande variabilité dans la littérature des résultats obtenus avec ^{18}F -FDG-TEP/TDM pour la maladie de stade IIA pourrait être dû à un nombre différent de patients T2N0 et T1N1 dans les études. Dans l'étude de Groheux et al. portant sur 254 participants, le stade IIA était principalement composé de patients T2N0 (avec une taille de la lésion primitive allant de 2 à 5 cm) et le taux de changement dans le stade du cancer n'était que de 4,5% (43).

Koolen et al. ont rapporté un taux plus élevé de surstaging chez les patientes T2N0 (11%) qui était surtout composé de patientes avec des tumeurs mammaires de grande taille (> 3 cm) (137). Les études portant sur l'utilisation de ^{18}F -FDG-TEP/TDM pour la stadification en fonction de la taille de la tumeur suggèrent un bénéfice pour les tumeurs de plus de 3 cm (138).

Nous n'avons pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les groupes T1N1 et T2N0, ni entre les tumeurs de moins ou de plus de 3 cm en termes de changements de stade et de modalités de traitement. Cependant, il y avait une tendance à une proportion plus élevée de patients dans le groupe T2N0 (22%) ayant un changement de prise en charge thérapeutique par rapport au groupe T1N1 (9%). Il convient de noter que l'absence de signification statistique dans le groupe T1N1 peut être due à un manque de puissance statistique, car il n'y avait que 32 patients dans ce groupe.

Les résultats de notre étude ont également montré que le ^{18}F -FDG-TEP/TDM a conduit à diminuer le stade du cancer du sein chez certaines patientes. Plus précisément, ce downstaging a été observé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade clinique initial T1N1. Ce groupe présentait des ganglions axillaires suspects à l'imagerie conventionnelle ou à l'examen clinique mais aucun ganglion suspect hypermétabolique sur le ^{18}F -FDG-TEP/TDM. Cette différence peut être attribuée à la spécificité limitée des techniques d'imagerie non fonctionnelles dans la détection des ganglions régionaux (102).

G. Examens complémentaires induits par la TEP au ¹⁸F-FDG

Les découvertes fortuites sur le ¹⁸F-FDG-TEP/TDM peuvent conduire à des examens diagnostiques supplémentaires qui ne sont pas liés à la maladie pour laquelle est demandé l'examen. Dans notre étude, 23% des patients ont subi des examens supplémentaires induits par les résultats de la TEP au ¹⁸F-FDG, principalement des échographies pelviennes et thyroïdiennes.

Une hyperfixation thyroïdienne focale est retrouvée dans 2 à 3% des ¹⁸F-FDG-TEP/TDM et nécessite une échographie thyroïdienne, car elle révèle une néoplasie thyroïdienne dans 35% de ces cas (139,140). Pour éviter de prescrire des échographies pelviennes inutiles chez les femmes en âge de procréer et pour détecter avec précision les néoplasies gynécologiques, les médecins nucléaires doivent recueillir des informations cliniques détaillées, y compris la période du cycle menstruel de la patiente, afin d'interpréter avec précision les résultats de la TEP au ¹⁸F-FDG. Les informations cliniques et les antécédents du patient doivent toujours être pris en compte dans l'interprétation d'une imagerie fonctionnelle du corps entier. On peut également noter que 1,4% des patientes de notre étude avaient une néoplasie synchrone insoupçonnée découverte sur la TEP au ¹⁸F-FDG, ce pourcentage est similaire à ceux retrouvés dans des études précédentes (138,141). Ces résultats montrent l'importance d'utiliser une approche globale pour éviter d'ajouter des coûts inutiles à la prise en charge des patientes et d'augmenter l'anxiété des patientes.

2. Forces et limites

À notre connaissance, cette étude est la plus grande cohorte rétrospective jusqu'à présent chez un groupe sélectionné de patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif et triple négatif, de stade I et IIA. Cependant, cette étude est soumise à plusieurs limites.

La conception rétrospective et monocentrique introduit des biais de sélection potentiels inhérents difficiles à contrôler. Pour confirmer nos estimations, un essai prospectif avec réalisation d'un ^{18}F -FDG-TEP/TDM avant tout traitement chez ces patientes est nécessaire.

De plus, dans certains cas, des patientes dont les résultats de la TEP au ^{18}F -FDG suggèrent un envahissement ganglionnaire loco-régional n'ont pas pu bénéficier d'une confirmation histologique, soit parce que la biopsie n'était pas réalisable, soit parce que le ganglion lymphatique n'était pas visualisé à l'échographie.

En outre, la grande majorité de la population étudiée avait un cancer du sein de type histologique carcinome canalaire, ce qui empêche d'évaluer l'impact de l'histologie du cancer du sein, un facteur connu pour influencer l'utilité clinique de la TEP au ^{18}F -FDG. Cependant, dans les cas où les résultats de la TEP au ^{18}F -FDG sont sans équivoque, il peut être considéré comme médicalement peu éthique d'obtenir une corrélation histopathologique uniquement dans le but de confirmer les résultats de cet examen.

Le bénéfice en termes de survie, de détecter des métastases à distance non connues n'a pas été démontré de manière formelle. Cependant, une meilleure précision du stade initial a été associée à une meilleure survie spécifique au stade.

3. Perspectives

Dans notre étude, nous avons constaté qu'environ 18% des patientes atteintes d'un cancer du sein à histologie agressive de stade précoce avaient subi un changement dans leur traitement en raison des résultats du ^{18}F -FDG-TEP/TDM. Bien que nous soyons conscients que la réalisation d'une TEP au ^{18}F -FDG puisse entraîner une augmentation des coûts, de l'utilisation des ressources et de l'exposition aux radiations, il est important de souligner l'impact clinique significatif de nos résultats.

De plus, les patientes atteintes de sous-types tumoraux agressifs subissent généralement une chimiothérapie néoadjuvante, et la réalisation d'une TEP au ^{18}F -FDG initiale peut être utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique à un stade précoce.

Dans une étude, une évaluation économique du ^{18}F -FDG-TEP/TDM par rapport à l'imagerie conventionnelle a révélé des coûts similaires et une exposition aux radiations inférieure (95). De plus, une autre étude a suggéré que la TEP au ^{18}F -FDG n'augmentait pas les dépenses voire permettait d'économiser de l'argent dans certaines institutions, toujours comparé à l'imagerie conventionnelle (37). Des analyses *in silico* et une analyse multicentrique économique ont suggéré que la TEP au ^{18}F -FDG avait un rapport bénéfice-coût élevé pour la stadification du cancer du sein de stade II-III (37,142).

Cependant, il est crucial de considérer que ces évaluations économiques ont été réalisées en comparant la TEP au ^{18}F -FDG aux imageries conventionnelles, tandis que notre étude se concentre sur la valeur ajoutée de la TEP au ^{18}F -FDG dans la prise en charge. Par conséquent, une étude prospective serait intéressante à concevoir pour fournir des preuves plus définitives sur le rapport bénéfice-coût de l'ajout du ^{18}F -FDG-TEP/TDM à l'évaluation initiale de ces patientes, en mettant l'accent sur les coûts des examens diagnostiques supplémentaires résultant des résultats des résultats de la TEP au ^{18}F -FDG, en particulier étant donné que dans notre étude, cela s'appliquait à 64 patients, soit un sur cinq de la population totale de patients.

Il est important de peser les risques et les avantages potentiels de la TEP au ^{18}F -FDG au cas par cas, en particulier pour les patients atteints d'un cancer du sein à histologie agressive de stade précoce.

IV. CONCLUSION GENERALE

Actuellement, la TEP au ^{18}F -FDG est recommandée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IIB ou plus. Cependant, dans la pratique clinique, les oncologues prescrivent également cet examen pour les patientes atteintes de stade I et IIA avant la chimiothérapie néoadjuvante, en particulier pour celles atteintes d'un cancer du sein triple négatif ou HER2-positif. Cette prescription s'explique par les avancées majeures en matière de traitement adjuvant et d'enquête oncogénétique qui nécessitent une évaluation précise de l'extension locorégionale et à distance. Sur la base de nos résultats, nous recommandons la réalisation d'un examen ^{18}F -FDG-TEP/TDM pour les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif ou HER2-positif de stade IIA, avec une taille de tumeur supérieure à 2 cm (T2N0), car les résultats de cet examen ont un impact thérapeutique dans 22% des cas. En revanche, pour les patientes atteintes d'un cancer de stade I ou IIA avec une tumeur de moins de 2 cm, indépendamment de l'envahissement ganglionnaire axillaire (T1N0 ou T1N1), nos résultats suggèrent que l'examen par ^{18}F -FDG-TEP/TDM n'est pas justifié en raison de son impact thérapeutique plus faible (10%).

BIBLIOGRAPHIE

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et(1) 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. [En ligne] Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. [cité 14 nov 2022]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
2. Panorama des cancers en France - Edition 2022. Institut national du cancer (INCa);
3. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 1 : tumeurs solides [En ligne]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
4. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age at Diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* 1 mars 2002;72(2):107-15.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 22 juin 1996;347(9017):1713-27.
6. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 11 oct 1997;350(9084):1047-59.
7. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2008;107(1):103-11.
8. International Agency for Research on Cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon; IARC 2018. [En ligne]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
9. Cuzick J. Epidemiology of breast cancer--selected highlights. *Breast.* déc 2003;12(6):405-11.
10. Bouvier A, Trétarre B, Delafosse P, Grosclaude P, Jehannin-Ligier K, Marrer E, et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum - Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM - Ref : STADIAG18 [En ligne]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
11. Land CE, Tokunaga M, Koyama K, Soda M, Preston DL, Nishimori I, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res.* déc 2003;160(6):707-17.
12. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 15 août 2000;25(16):2052-63.

13. Organization WH, Cancer IA for R on. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC; 2003. 436 p.
14. Ferrero-Poüs M, Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. sept 2001;9(3):267-75.
15. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 10 juill 2018;36(20):2105-22.
16. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 28 déc 2020;113(7):808-19.
17. Elston C w., Ellis I o. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
18. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1 oct 1996;78(7):1426-31.
19. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*. 15 oct 1998;83(8):1529-39.
20. Jung YY, Hyun CL, Jin MS, Park IA, Chung YR, Shim B, et al. Histomorphological Factors Predicting the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. sept 2016;19(3):261-7.
21. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 août 2000;406(6797):747-52.
22. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 sept 2001;98(19):10869-74.
23. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. avr 2011;6(2):136-41.
24. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. sept 2013;24(9):2206-23.
25. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 juill 2003;100(14):8418-23.

26. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
27. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 11 nov 2010;363(20):1938-48.
28. Brennan ME, McKessar M, Snook K, Burgess I, Spillane AJ. Impact of selective use of breast MRI on surgical decision-making in women with newly diagnosed operable breast cancer. *The Breast*. 1 avr 2017;32:135-43.
29. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Valentini M, Houssami N. EUSOMA criteria for performing pre-operative MRI staging in candidates for breast conserving surgery: Hype or helpful? *The Breast*. 1 juin 2012;21(3):406-8.
30. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abaira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*. janv 2012;22(1):26-38.
31. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. déc 2013;22(6):1114-8.
32. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary Lymph Nodes Suspicious for Breast Cancer Metastasis: Sampling with US-guided 14-Gauge Core-Needle Biopsy—Clinical Experience in 100 Patients. *Radiology*. janv 2009;250(1):41-9.
33. Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ Journal of Surgery*. 2010;80(4):271-5.
34. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2007;103(1):85-91.
35. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HSI, Macaskill P. Preoperative Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Axillary Nodes in Invasive Breast Cancer: Meta-Analysis of Its Accuracy and Utility in Staging the Axilla. *Annals of Surgery*. août 2011;254(2):243-51.
36. Brierley JD, Gospodarowicz MK., Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Chichester, West Sussex, UK : Wiley Blackwell ; 2017
37. Hyland CJ, Varghese F, Yau C, Beckwith H, Khoury K, Varnado W, et al. Use of 18F-FDG PET/CT as an Initial Staging Procedure for Stage II–III Breast Cancer: A Multicenter Value Analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2 nov 2020;18(11):1510-7.
38. 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. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 janv 2013;54(1):5-11.

39. Sun Z, Yi YL, Liu Y, Xiong JP, He CZ. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):672-6.
40. 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*. 1 oct 2016;43(11):1937-44.
41. 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*. 1 août 2017;44(9):1420-7.
42. Riedl CC, Slobod E, Jochelson M, Morrow M, Goldman DA, Gonen M, et al. Retrospective Analysis of 18F-FDG PET/CT for Staging Asymptomatic Breast Cancer Patients Younger Than 40 Years. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 oct 2014;55(10):1578-83.
43. Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy A sophie, de Bazelaire C, et al. Prognostic Impact of 18 FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 19 déc 2012;104(24):1879-87.
44. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. mai 2013;14(6):500-15.
45. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol*. 20 août 2007;25(24):3657-63.
46. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 sept 2017;318(10):918-26.
47. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2018;19(10):1385-93.
- 48.© Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques, Collection Recommandations et référentiels, octobre 2021. [En ligne]. [cité 7 dec 2022]. Disponible sur : e-cancer.fr
49. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 août 2019;30(8):1194-220.
50. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 1 août 2017;28(8):1700-12.

51. Mieog S, van der Hage J, Velde C. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 1 oct 2007;94:1189-200.
52. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2 févr 2005;97(3):188-94.
53. Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui ZA, Thompson AB, Jawad MS, Chen PY, et al. Post-mastectomy radiotherapy is associated with improved overall survival in T3N0 patients who do not receive chemotherapy. *Radiother Oncol*. avr 2020;145:229-37.
54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 12 nov 2011;378(9804):1707-16.
55. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliusen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *The Breast*. 1 juin 2018;39:131-8.
56. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast*. 1 juin 2012;21(3):242-52.
57. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *The Breast*. 1 avr 2012;21(2):112-23.
58. DeBenedetti S, Cowan CE, Konneker WR, Primakoff H. On the Angular Distribution of Two-Photon Annihilation Radiation. *Phys Rev*. 15 janv 1950;77(2):205-12.
59. Surti S. Update on Time-of-Flight PET Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 janv 2015;56(1):98-105.
60. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. sept 2004;78(3):1017-23; discussion 1017-1023.
61. 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*. août 2000;41(8):1369-79.
62. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. 1956;123:7.
63. Gerngroß C, Schretter J, Klingenspor M, Schwaiger M, Fromme T. Active Brown Fat During 18F-FDG PET/CT Imaging Defines a Patient Group with Characteristic Traits and an Increased Probability of Brown Fat Redetection. *J Nucl Med*. juill 2017;58(7):1104-10.
64. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 févr 2015;42(2):328-54.

65. Buck A, Schirrmester 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.* 1 oct 2002;29(10):1317-23.
66. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2011;38(3):426-35.
67. 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.* 1 août 2006;98(3):267-74.
68. 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.* 1 avr 2009;16(2):97-104.
69. Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol.* 1 juill 2003;13(7):1651-6.
70. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* janv 2011;15(4):iii-iv, 1-134.
71. Zhang X, Liu Y, Luo H, Zhang J. PET/CT and MRI for Identifying Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2020;52(6):1840-51.
72. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 9 juin 2008;8(1):165.
73. 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. *Annals of Oncology.* 1 mars 2007;18(3):473-8.
74. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 oct 2009;36(10):1543-50.
75. Alberini JL, 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.* 2009;115(21):5038-47.
76. 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.

77. Groheux D, Moretti JL, 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1 juill 2008;71(3):695-704.
78. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. oct 1998;16(10):3375-9.
79. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the Clinical Management of Breast Cancer. *Radiology*. févr 2013;266(2):388-405.
80. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2008;109(3):417-26.
81. van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EFI, Boom RPA, van Geldere D, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 avr 2004;22(7):1253-9.
82. Walker GV, Niikura N, Yang W, Rohren E, Valero V, Woodward WA, et al. Pretreatment staging positron emission tomography/computed tomography in patients with inflammatory breast cancer influences radiation treatment field designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2012;83(5):1381-6.
83. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, Rohren E, Gonzalez Angulo AM, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med*. févr 2009;50(2):231-8.
84. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 juin 2022;20(6):691-722.
85. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471-4.
86. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 8 juill 2017;67(4):290-303.
87. Pritchard KI, Julian JA, Holloway CMB, McCreedy 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. *JCO*. 20 avr 2012;30(12):1274-9.
88. Segaert I, Mottaghy F, Ceyssens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, et al. Additional Value of PET-CT in Staging of Clinical Stage IIB and III Breast Cancer. *The Breast Journal*. 2010;16(6):617-24.
89. Lebon V, Alberini JL, Pierga JY, Diéras V, Jehanno N, Wartski M. Rate of Distant Metastases on 18F-FDG PET/CT at Initial Staging of Breast Cancer: Comparison of Women Younger and Older Than 40 Years. *J Nucl Med*. févr 2017;58(2):252-7.

90. Gunalp B, Ince S, Karacalioglu AO, Ayan A, Emer O, Alagoz E. Clinical impact of 18F-FDG PET/CT on initial staging and therapy planning for breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*. oct 2012;4(4):693-8.
91. Nursal GN, Nursal TZ, Aytac HO, Hasbay B, Torun N, Reyhan M, et al. Is PET/CT Necessary in the Management of Early Breast Cancer? *Clinical Nuclear Medicine*. mai 2016;41(5):362-5.
92. Yararbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci*. févr 2018;18(1):72-9.
93. Srour MK, Lee M, Walcott-Sapp S, Luu M, Chung A, Giuliano AE, et al. Overuse of Preoperative Staging of Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. oct 2019;26(10):3289-94.
94. Srour MK, Amersi F. Response to Letter to the Editor: "18FDG-PET/CT Imaging in Breast Cancer Patients with Clinical Stage IIB or Higher". *Ann Surg Oncol*. mai 2020;27(5):1710-1.
95. Ko H, Baghdadi Y, Love C, Sparano JA. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Staging Localized Breast Cancer Before Initiating Preoperative Systemic Therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 sept 2020;18(9):1240-6.
96. Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger JM, Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Toubreau M, et al. ¹⁸F-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*. mars 2014;41(3):428-37.
97. 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*. mai 2004;130(5):273-8.
98. Baba S, Isoda T, Maruoka Y, Kitamura Y, Sasaki M, Yoshida T, et al. Diagnostic and prognostic value of pretreatment SUV in 18F-FDG/PET in breast cancer: comparison with apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted MR imaging. *J Nucl Med*. mai 2014;55(5):736-42.
99. Ulaner GA, Eaton A, Morris PG, Lilenstein J, Jhaveri K, Patil S, et al. Prognostic value of quantitative fluorodeoxyglucose measurements in newly diagnosed metastatic breast cancer. *Cancer Med*. oct 2013;2(5):725-33.
100. Cochet A, David S, Moodie K, Drummond E, Dutu G, MacManus M, et al. The utility of 18 F-FDG PET/CT for suspected recurrent breast cancer: impact and prognostic stratification. *cancer imaging*. 22 avr 2014;14(1):13.
101. Aukema TS, Rutgers EJT, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MTFD, et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol*. avr 2010;36(4):387-92.
102. Champion L, Brain E, Giraudet AL, Le Stanc E, Wartski M, Edeline V, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer*. 15 avr 2011;117(8):1621-9.

103. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess.* oct 2010;14(50):1-103.
104. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* juin 2006;47(6):1059-66.
105. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 1 janv 2012;131(2):357-69.
106. Kostakoglu L. Radionuclide Response Assessment of Breast Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1 juill 2013;43(4):299-316.
107. 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. *Annals of Oncology.* 1 oct 2012;23(10):2572-7.
108. 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.* mars 2014;41(3):416-27.
109. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology.* déc 2021;32(12):1475-95.
110. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *The Breast.* 1 févr 2015;24(1):3-11.
111. Mortazavi-Jehanno N, Giraudet AL, Champion L, Lerebours F, Le Stanc E, Edeline V, et al. Assessment of response to endocrine therapy using FDG PET/CT in metastatic breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2012;39(3):450-60.
112. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful Prognostic Stratification By [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With High-Dose Chemotherapy. *JCO.* juill 2006;24(19):3026-31.
113. Lin NU, Guo H, Yap JT, Mayer IA, Falkson CI, Hobday TJ, et al. Phase II Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical Outcomes and Predictive Value of Early [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging (TBCRC 003). *J Clin Oncol.* 20 août 2015;33(24):2623-31.
114. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1 nov 2006;12(21):6437-43.

115. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* mai 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S.
116. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* déc 1999;35(13):1773-82.
117. Depardon E, Kanoun S, Humbert O, Bertaut A, Riedinger JM, Tal I, et al. FDG PET/CT for prognostic stratification of patients with metastatic breast cancer treated with first line systemic therapy: Comparison of EORTC criteria and PERCIST. *PLOS ONE.* 16 juill 2018;13(7):e0199529.
118. Kim JH. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget.* 10 août 2016;7(36):58105-10.
119. Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, Kroman N, Teilum D, Binderup T, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Annals of Oncology.* 1 sept 2012;23(9):2277-82.
120. Gilardi L, Fumagalli L, Paganelli G. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer: is the TNM classification enough? *Annals of Oncology.* 1 mars 2013;24(3):852.
121. Seo MJ, Lee JJ, Kim HO, Chae SY, Park SH, Ryu JS, et al. Detection of internal mammary lymph node metastasis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with stage III breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2014;41(3):438-45.
122. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68 Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.* août 2018;74(2):179-90.
123. Han S, Choi JY. Impact of 18F-FDG PET, PET/CT, and PET/MRI on Staging and Management as an Initial Staging Modality in Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* avr 2021;46(4):271-82.
124. Ulaner GA, Jacene HA, Parihar AS, Groheux D. Evidence-Based Best Practices: 18F-FDG PET Staging of Newly Diagnosed Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* juill 2021;46(7):569-70.
125. 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. *JCO.* 15 janv 2004;22(2):277-85.
126. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The Sentinel Node Procedure in Breast Cancer: Nuclear Medicine as the Starting Point. *J Nucl Med.* mars 2011;52(3):405-14.
127. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B. Local Treatment of the Axilla in Early Breast Cancer: Concepts from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 to the Planned Intergroup Sentinel Mamma Trial. *Breast Care.* 2014;9(2):87-87.

128. Le Boulc'h M, Gilhodes J, Steinmeyer Z, Molière S, Mathelin C. Pretherapeutic Imaging for Axillary Staging in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasound, MRI and FDG PET. *JCM*. 6 avr 2021;10(7):1543.
129. Kong E, Choi J. The new perspective of PET/CT for axillary nodal staging in early breast cancer patients according to ACOSOG Z0011 trial PET/CT axillary staging according to Z0011. *Nuclear Medicine Communications*. déc 2021;42(12):1369-74.
130. Gil-Rendo A, Zornoza G, García-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *British Journal of Surgery*. 15 mai 2006;93(6):707-12.
131. Borm KJ, Oechsner M, Düsberg M, Buschner G, Weber W, Combs SE, et al. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer – Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design. *Radiotherapy and Oncology*. janv 2020;142:195-201.
132. Borm KJ, Voppichler J, Düsberg M, Oechsner M, Vag T, Weber W, et al. FDG/PET-CT–Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. mars 2019;103(3):574-82.
133. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
134. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 14 févr 2019;380(7):617-28.
135. 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.
136. Brown AH, Shah S, Groves AM, Wan S, Malhotra A. The Challenge of Staging Breast Cancer With PET/CT in the Era of COVID Vaccination. *Clin Nucl Med*. déc 2021;46(12):1006-10.
137. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Elkhuisen PHM, Vogel WV, Vrancken Peeters MJTFD, Rodenhuis S, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. août 2012;135(1):231-40.
138. Sebro R, Aparici CM, Pampaloni MH. Frequency and clinical implications of incidental new primary cancers detected on true whole-body 18F-FDG PET/CT studies. *Nuclear Medicine Communications*. avr 2013;34(4):333-9.
139. Borson-Chazot F, Buffet C, Decaussin-Petrucci M, Cao CD, Drui D, Leboulleux S, et al. SFE-AFCE-SFMN 2022 consensus on the management of thyroid nodules: Synthesis and algorithms. *Ann Endocrinol (Paris)*. déc 2022;83(6):440-53.

140. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of Malignancy in Thyroid Incidentalomas Detected by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. *Thyroid*. sept 2012;22(9):918-25.
141. Agress H, Cooper BZ. Detection of Clinically Unexpected Malignant and Premalignant Tumors with Whole-Body FDG PET: Histopathologic Comparison. *Radiology*. févr 2004;230(2):417-22.
142. Miquel-Cases A, Teixeira S, Retèl V, Steuten L, Valdés Olmos R, Rutgers E, et al. Cost-Effectiveness of 18f-Fdg Pet/Ct for Screening Distant Metastasis in Stage Ii/Iii Breast Cancer Patients of the UK, the United States and the Netherlands. *Value in Health*. nov 2015;18(7):A337.

AUTEURE : Nom : FRANÇOIS

Prénom : Chloé

Date de soutenance : vendredi 16 juin 2023

Titre de la thèse :

Analyse rétrospective de l'impact thérapeutique d'un bilan d'extension initial par TEP au ¹⁸F-FDG dans le cancer du sein triple négatif ou HER2 positif de stade I et IIA

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine nucléaire, Oncologie Sénologie

DES : Médecine nucléaire

Mots-clés : cancer du sein, TEP au ¹⁸FDG, bilan d'extension initial

Résumé : **Contexte :** Le cancer du sein est une maladie hétérogène avec différents traitements et pronostics en fonction des sous-types. Les caractéristiques agressives comme HER2+ ou triple négatif (TN) augmentent le risque de métastases, ainsi une stadification précise de la maladie est cruciale pour ces sous-types. Pour cette population, l'utilité de la TEP-FDG pour les stades \geq IIB est clair mais reste discuté pour stades I et IIA en raison du manque de données suffisantes dans la littérature. Notre étude rétrospective monocentrique vise à évaluer l'impact de la TEP-FDG sur la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer HER2+ ou TN de stade I ou IIA. **Méthode :** Toutes les patientes ayant bénéficié d'une TEP-FDG avant tout traitement ont été incluses, tandis que celles présentant des symptômes ou une imagerie conventionnelle suggérant des métastases, ou des antécédents de néoplasie ont été exclues. Le stade initial a été déterminé par la mammographie, l'échographie, l'IRM et l'examen clinique. Les résultats de la TEP-FDG ont permis de recueillir des informations sur la stadification et l'impact thérapeutique, incluant les changements dans les modalités d'un traitement prévu (modification de la dose/site/stratégie en radiothérapie par exemple) et les changements de séquence thérapeutique (annulation d'un traitement comme la chirurgie par exemple). **Résultats :** Nous avons évalué l'impact thérapeutique de la TEP-FDG chez 287 patientes de stade I ou IIA, HER2+ ou TN. Les résultats ont montré un impact thérapeutique de la TEP-FDG chez 18% des patientes (n=52), dont 2% (n=7) ont subi un changement de séquence thérapeutique avec annulation de la chirurgie prévue. Un changement dans les modalités du traitement prévu a été observé pour 16% des patients (n=45). L'impact thérapeutique global était plus important pour les patientes de stade IIA (20%, 47/237) que pour les patientes de stade I (10%, 5/50). Parmi les patients de stade IIA, l'impact thérapeutique était plus important pour les patientes T2N0 (22%, 44/205) que pour les patientes T1N1 (9%, 3/32). Bien que non statistiquement significatives, ces tendances suggèrent l'utilité potentielle de la TEP-FDG pour les patientes T2N0. **Conclusion :** Compte tenu de l'impact thérapeutique non négligeable chez les patientes T2N0, notre étude suggère l'utilité potentielle de la TEP-FDG pour les patientes HER2+ ou TNBC avec une taille de tumeur supérieure à 2 cm.

Composition du Jury :

Président : Professeur Damien HUGLO

Assesseurs : Docteur Luc CEUGNART, Docteur Audrey MAILLIEZ

Directrice de thèse : Docteur Anaïs OLIVIER