

Traitements néoadjuvants dans les cancers du sein. La TEP FDG pour évaluer la réponse précoce et prédire la réponse histologique complète

*Noadjuvant treatment in breast cancer.
TEP-FDG to evaluate the early response
and predict the complete histological response*

B. Coudert, O. Humbert et A. Cochet

Mots clés : TEP-FDG, néoadjuvant, réponse précoce, réponse histologique

Keywords: TEP-FDG, neoadjuvant, early response, histological response

La chimiothérapie (CT) première ou néoadjuvante est devenue une attitude standard pour obtenir une réduction tumorale suffisamment importante permettant une chirurgie mammaire conservatrice alors qu'elle n'était pas possible initialement, malgré le désir de la patiente de conserver son sein. Les résultats de la littérature démontrent la faisabilité et les bénéfices de cette démarche sans risque pour la patiente si les autres traitements (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie) sont réalisés correctement [1, 2]. De surcroît, la CT néoadjuvante traite précocement la maladie micrométastatique au même titre que la CT adjuvante, et observe *in vivo* la réponse tumorale, offrant ainsi l'opportunité d'identifier, par des recherches translationnelles, des facteurs (cliniques, radiologiques, biologiques, moléculaires) prédictifs ou explicatifs de la qualité de la réponse. Elle peut permettre aussi l'identification de bons répondeurs et de moins bons répondeurs à la thérapeutique et offrir l'opportunité d'un changement thérapeutique.

L'évaluation précoce de la réponse peut utiliser des marqueurs radiologiques ou biologiques. Aucun ne permet encore de prédire la réponse histologique complète, facteur de bon pronostic.

La TEP au 18-FDG est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet la quantification *in vivo* de la glycolyse cellulaire. La captation du glucose mesurée par la TEP au 18-FDG (*standard uptake value* : SUV) est corrélée à l'index de prolifération cellulaire.

Plusieurs auteurs ont montré que la baisse précoce du métabolisme tumoral (Δ SUV) après une à trois cures de CT première peut être prédictive de la réponse histologique complète (RHC) à l'issue du traitement (tableau I). La définition d'une valeur seuil de Δ SUV, prédictive de la RHC, se heurte aux différences entre les études : le moment de l'évaluation de la réponse métabolique après une cure ou plusieurs cures, le protocole d'acquisition de la TEP, le type de la CT, la définition de la RHC et la prise en compte de celle-ci dans la tumeur mammaire ou dans les ganglions ou les deux. En outre, ces études ne prenaient pas en compte les sous-types histologiques des cancers du sein (luminal A, luminal B, HER2, triple négatif) dont on sait maintenant que le métabolisme tumoral initial et la sensibilité aux traitements varient entre les sous-types.

Tableau I. Quelques études démontrant le potentiel de la variation de SUV pour prédire la RHC [11-14].

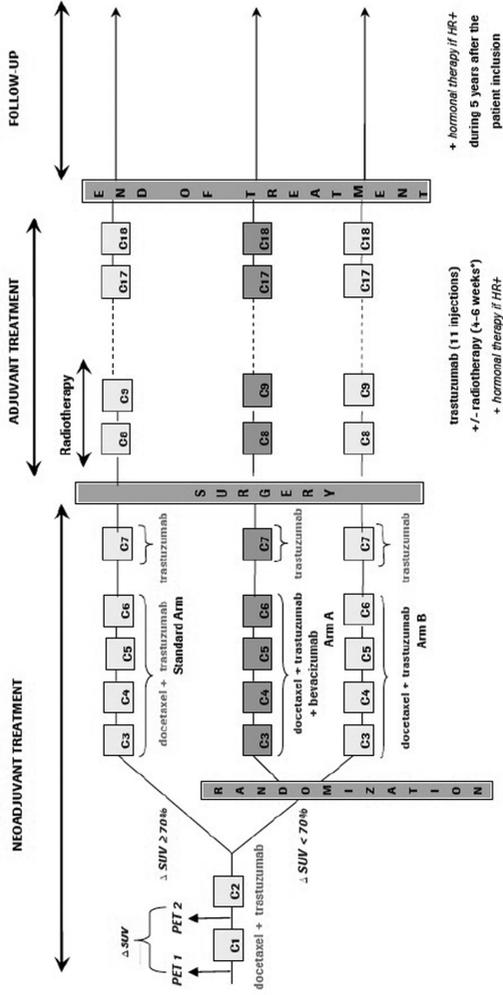
Études	Patients	TNM	Timing TEP	Définition de la pCR	Réponse ganglions	Taux pCR	Cut-off SUV prédictif de la pCR
Berriolo-Riedinger (2007) [11]	47	T2-T3 N0-N2	Après 1 cycle	Sataloff	Oui	23 %	60 %
Dutch (2009) [12]	50	IIB/ IIIA/ IIB	Après 2 cycles	Miller-Payne	Oui	9 %	50 %
Rousseau (2006) [13]	64	IIA-B IIIA- B-C	Après 1, 2 et 3 cycles	Sataloff	Non	16 %	40 %
Schwarz-Dose (2009) [14]	104	T2-T4 N0-N2	Après 1 et 2 cycles	Honkoop	Non	12 %	1 ^{er} cycle = 45 % 2 ^e cycle = 55 %

Les tumeurs lumineales sont peu sensibles à la CT et la RHC n'est pas souvent obtenue [3]. Dans une étude spécifique à ce sous-groupe, évaluant la valeur prédictive de la TEP, les facteurs biologiques corrélés à la réponse histologique partielle ou complète étaient la négativité du récepteur à la progestérone, le sous-type luminal B. La meilleure prédiction de la réponse histologique n'était pas obtenue par la variation Δ SUV mais par la variation de la glycolyse dans le volume tumoral total [4]. Dans une étude similaire concernant le même sous-groupe luminal, la variation du Δ SUV sous CT était relativement faible et non prédictive de RHC, du fait de sa rareté, mais néanmoins corrélée à la survie [5]. Il serait intéressant de cibler plutôt le sous-groupe des tumeurs lumineales B, plus prolifératives, et d'utiliser la TEP pour différencier les tumeurs tirant bénéfice de la CT néoadjuvante, des tumeurs ne relevant que de l'hormonothérapie néoadjuvante.

Les tumeurs triple négatives répondent de manière plus intense à la CT première et l'obtention d'une RHC est plus fréquente [3]. Dans une étude spécifique à ce sous-groupe, utilisant la TEP prédictive, une variation Δ SUV inférieure à 42 % était prédictive de tumeur résiduelle, de récurrence tumorale précoce et de mauvais pronostic. La CT n'était pas homogène tout au cours du traitement et consistait en 4 EC suivis de 4 docetaxel. Néanmoins, la prédiction de variation Δ SUV était significative [6]. Dans l'étude dijonnaise, la variation Δ SUV des tumeurs triple négatif ne permettait pas de prédire la RHC. Cette variation Δ SUV atteignait 45 % pour les deux sous-groupes de réponse histologique, chiffre très proche de l'étude précédente. De nouveau, la CT n'était pas homogène tout au cours du traitement et consistait en 3 FEC suivis de 3 docetaxel [5]. Une CT homogène sur l'ensemble des cycles devrait pouvoir permettre d'améliorer la prédiction de la RHC par la variation Δ SUV des tumeurs du sein triples négatives très sensibles au premier traitement par CT.

Les tumeurs HER2 positives répondent également très bien à la CT première, surtout depuis l'introduction du trastuzumab [7-10]. Dans ce sous-groupe de tumeurs, traitées par 6 cures néoadjuvantes de docetaxel trastuzumab, une variation Δ SUV de 75 % permet de prédire une RHC avec une sensibilité de 64 %, une spécificité de 83 %, une valeur prédictive positive de 69 % et une valeur prédictive négative de 79 % [5]. L'utilisation de ce concept pour prédire la RHC et orienter les patients moins bons répondeurs vers une autre thérapeutique est actuellement testée de manière randomisée dans l'étude AVATAXHER (figure 1). Cette étude permettra de déterminer le rôle du bevacizumab dans le rattrapage de

Etude en cours AVATAXHER
ROCHE # ML 22229, EUDRACT # 2009-013410-26, NCT01142778



Rôle du bevacizumab dans les tumeurs moins bonne répondeuses
 Démonstration prospective de la VPP et de la VPN de la TEP dans la prédiction de la RHC



Figure 1 – Schéma de l'étude AVATAXHER.

l'efficacité de la CT et de confirmer la prédictibilité de la RHC par la TEP dans un cadre multicentrique. Les résultats devraient être connus pour l'ASCO 2014.

Conclusion

La réponse métabolique précoce des tumeurs mammaires, évaluée par la TEP au FDG dès les premières cures de CT néoadjuvante, semble pouvoir prédire la RHC obtenue lors de la chirurgie. Son application pratique en routine nécessite encore plusieurs étapes : une harmonisation des protocoles d'acquisition TEP dans le cadre d'études multicentriques afin de définir le seuil de réponse métabolique optimal pour prédire la réponse histologique ; des études ciblées sur les sous-groupes de cancers du sein (luminal A, luminal B, HER2 positif, triple négatif) ; un traitement homogène durant la période néoadjuvante. Il faudra aussi que soient sélectionnées précocement les patientes moins bonnes répondeuses et que leur soient proposées des alternatives thérapeutiques validées dans des essais randomisés.

Références

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188-94
2. Kaufmann M, von MG, Bear HD *et al.* (2007) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 18: 1927-34
3. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU *et al.* (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796-1804
4. Groheux D, Hatt M, Hindie E *et al.* (2013) Estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast tumors: Early prediction of chemosensitivity with (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during neoadjuvant chemotherapy 3. *Cancer* 119: 1960-8
5. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM *et al.* (2012) Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol* 23: 2572-7
6. Groheux D, Hindie E, Giacchetti S *et al.* (2012) Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse⁹. *J Nucl Med* 53: 249-54
7. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK *et al.* (2007) Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab

in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228-33

8. Coudert B, Arnould L, Moreau L *et al.* (2006) Preoperative systemic (neoadjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 17: 409-14

9. Coudert BP, Largillier R, Arnould L *et al.* (2007) Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Docetaxel, and Carboplatin for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: Results of a GETN(A) Group and OSMO Multicenter Phase II Trial (GETN[A]-1 trial). *J Clin Oncol* 25: 2678-84

10. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375: 377-84

11. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM *et al.* (2007) 18F-FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Molecular Imaging* 34: 1915-24

12. Duch J, Fuster D, Munoz M *et al.* (2009) 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1551-7

13. Rousseau C, Devillers A, Sagan C *et al.* (2006) Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography 4. *J Clin Oncol* 24: 5366-72

14. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R *et al.* (2009) Monitoring Primary Systemic Therapy of Large and Locally Advanced Breast Cancer by Using Sequential Positron Emission Tomography Imaging With [18F]Fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 27: 535-41