



Tumeurs HER 2+ métastatiques *Imagerie et réponse thérapeutique*

Eric ZERBIB

Médecine Nucléaire,
CIMEN

Centre Chirurgical Val d 'Or,
92210 Saint-Cloud,

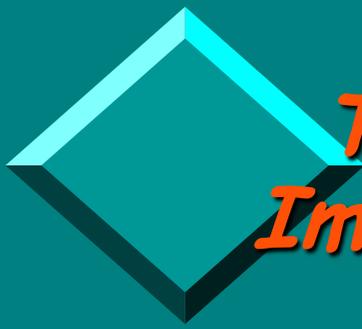
Eric.zerbib@cimen.fr



Tumeurs HER 2+ métastatiques *Imagerie et réponse thérapeutique*

Les tumeurs HER 2 + :

- ❖ Sont des tumeurs du sein
- ❖ Quelle imagerie pour la surveillance de la réponse thérapeutique toutes tumeurs confondues (Canalaire, lobulaire, récepteurs hormonaux, etc...)
- ❖ Quelle spécificité pour les tumeurs HER 2+ ?



Tumeurs HER 2+ métastatiques

Imagerie et réponse thérapeutique

Quelle imagerie pour quelle tumeur ?

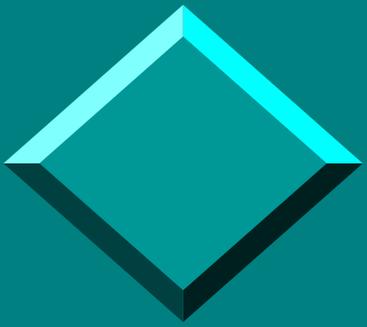
- ❖ Examens locaux : mammographie, échographie, IRM mammaire
- ❖ Bilan d'extension : Scanner TAP, scintigraphie osseuse, TEP FDG, IRM hépatique ou ciblée sur un territoire douteux



Tumeurs HER 2+ métastatiques *Imagerie et réponse thérapeutique*

Quelle imagerie pour quelle patiente ?

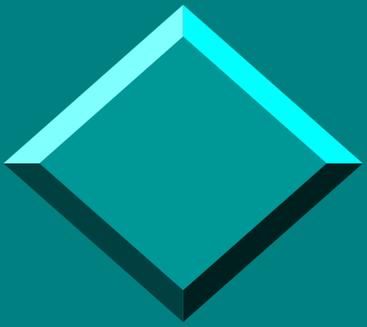
- ❖ Tumeur localement avancée a priori non métastatique : IRM +/- TEP ou scanner TAP (demandé dans le cadre du bilan d'extension)
- ❖ Forme métastatique d'emblée : TEP +/- scanner TAP +/- scintigraphie osseuse en fonction du type de métastases dépistées
- ❖ Récidive : TEP FDG généralement indiquée en plus des examens morphologiques classiques



Les « outils » d'imagerie d'évaluation thérapeutique

L'imagerie anatomique

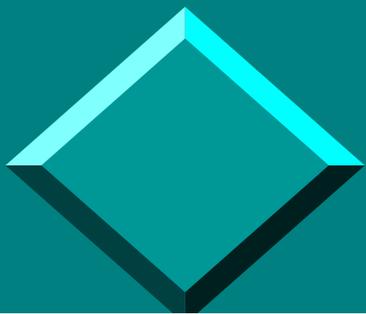
- ❖ Critères RECIST, RECIST 1.1 et OMS : basés sur la taille des lésions et le nombre de lésions mesurables
- ❖ Concerne le scanner, l'IRM et la radio pulmonaire
- ❖ 4 niveaux de réponse : réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression



Les « outils » d'imagerie d'évaluation thérapeutique

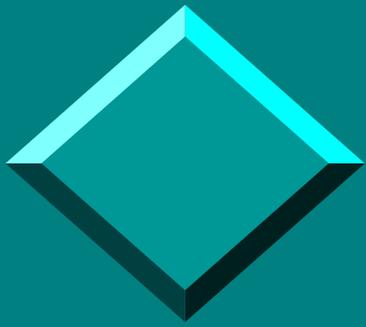
L'imagerie fonctionnelle : TEP

- ❖ Critères PERCIST et EORTC
- ❖ Basés sur l'intensité de captation de la ou des lésions cibles (SUVmax et SULpeak)
- ❖ 4 niveaux de réponse : réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression
- ❖ Pas de différence majeure entre PERCIST et EORTC (cancer colorectal métastatique traité par Irinotecan et cetuximab)
Skougaard K et al, J Nucl Med 2013, 1026-31



Les « outils » d'imagerie d'évaluation thérapeutique

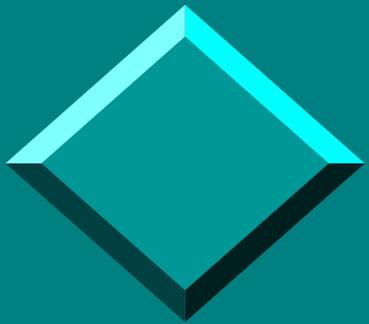
| | EORTC (1999) | PERCIST (2009) |
|------------------------|--|--|
| Réponse complète (RC) | Pas de fixation | Pas de fixation |
| Réponse partielle (RP) | Diminution du SUVmax > 25% | Diminution du SULpeak > 30% |
| Maladie stable | Variation du SUVmax entre -25% et +25% | Le reste |
| Progression | Augmentation du SUVmax > 25% | Augm SULpeak >30% Nouvelle(s) lésion(s) |



Les « outils » d'imagerie d'évaluation thérapeutique

TEP FDG et surveillance thérapeutique :

- ❖ La plupart des études TEP concernent la chimiothérapie néoadjuvante
- ❖ Valable pour la lésion mammaire comme pour les métastases
- ❖ La TEP permet une évaluation thérapeutique PRECOCE ; les effets observés sur le métabolisme tumoral étant antérieurs à la diminution de la taille.



Evaluation thérapeutique (toutes tumeurs du sein confondues)

Chimiothérapie néo-adjuvante

- ❖ Consensus sur une évaluation précoce après deux cycles (15 études, 745 patientes)
Mghanga FP et al, Méta-analyse, Clin Breast Cancer 2013, 271-9
- ❖ Efficacité thérapeutique appréciée généralement sur un ΔSUVmax



Tumeurs HER 2+++ et TEP FDG

Quelques études spécifiques récentes : Gebhart G et al, *J Nucl Med*, 2013, 1862-68

- ❖ Apprécie efficacité des molécules type lapatinib et trastuzumab associées ou non avec du paclitaxel
 - ❖ Etude sur 66 patientes ; évaluation sur la lésion primitive
 - ❖ Un anti-HER2 seul pendant 6 semaines puis pendant 12 semaines associé à une administration hebdomadaire de paclitaxel
 - ❖ TEP FDG réalisée avant traitement puis à 2 semaines et 6 semaines
 - ❖ Critères EORTC appliqués
- > l'évaluation précoce permet de discriminer les patientes répondeuses des non répondeuses ; la réponse thérapeutique complète étant corrélé à une diminution importante du SUV max



Tumeurs HER 2+++ et TEP FDG

Quelques études spécifiques récentes : *Humbert O et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 1525-33*

- ❖ Apprécie efficacité des molécules type trastuzumab + taxanes
- ❖ Etude sur 57 patientes ; évaluation sur la lésion primitive et ADP
- ❖ Administration de trastuzumab et docetaxel en IV (toutes les 3 semaines)
- ❖ TEP FDG réalisée avant traitement puis juste avant le 2ème cycle de docetaxel

---> Du fait de la sensibilité des ces tumeurs au trastuzumab, les auteurs concluent que le meilleur indicateur précoce de réponse thérapeutique complète est la diminution du SUV max < 2,1 après le premier cycle de chimiothérapie

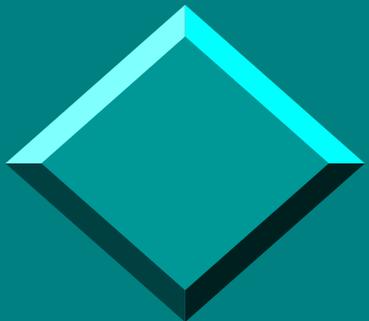


Tumeurs HER 2+++ et TEP FDG

Quelques études spécifiques récentes : Coudert B, Etude AVATAXHER, ASCO 2014

- ❖ Changement ou non d'attitude thérapeutique après 1 cycle de chimiothérapie par trastuzumab + docetaxel en fonction de la TEP
- ❖ Si $\Delta\text{SUV} > 70\%$: poursuite trastuzumab + docetaxel
- ❖ Si $\Delta\text{SUV} < 70\%$: randomisation (Cf tableau)

- ❖ TEP FDG permet d'évaluer précocement la réponse thérapeutique et de repérer les patientes non répondeuses au trastuzumab + docetaxel seuls et de les sélectionner pour y adjoindre du bevacizumab



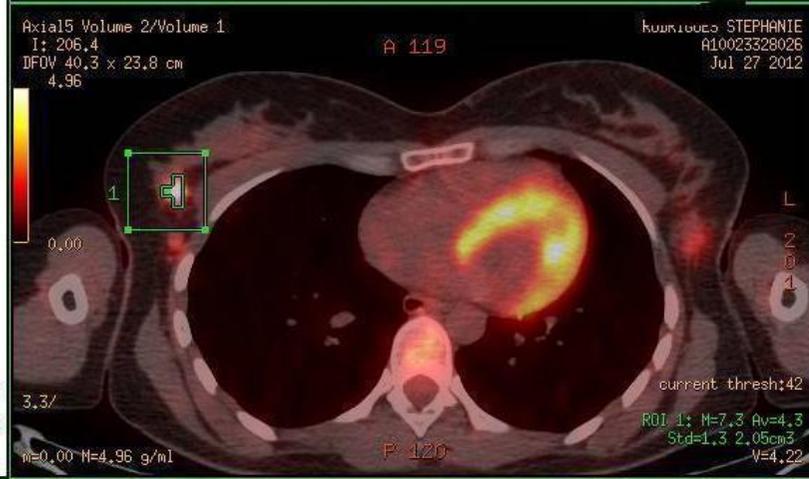
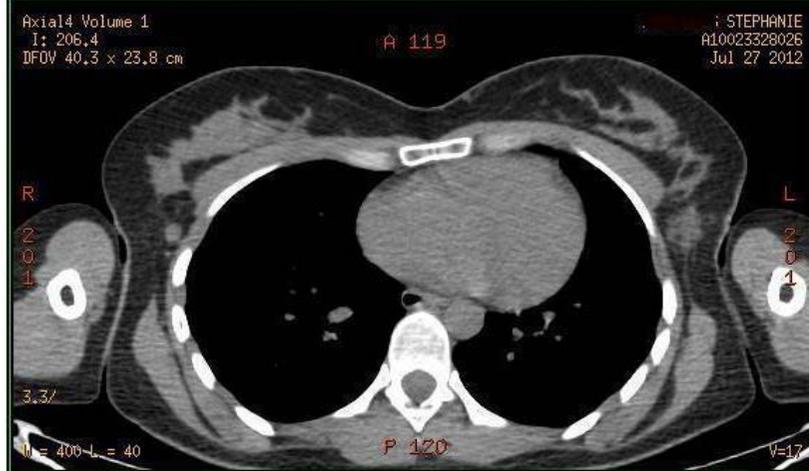
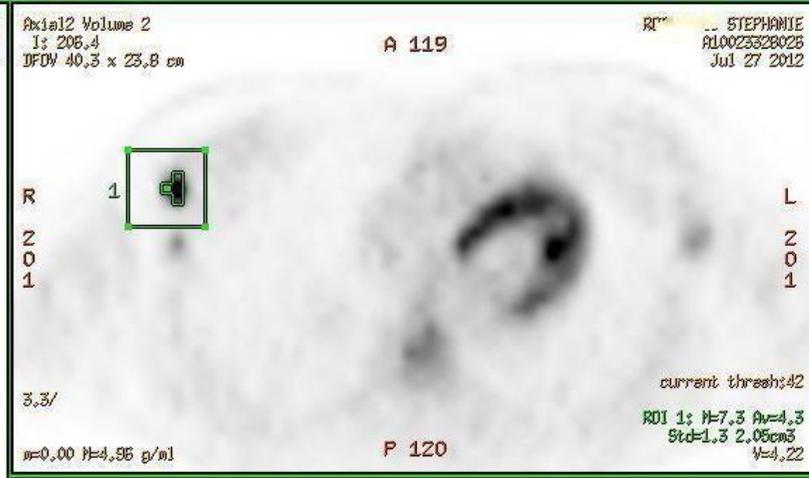
QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Le 27 juillet 2012

**Patiente de 30 ans
opérée le 10 juillet 2012
d'une lésion mammaire
GAUCHE avec GS négatif**

**Adressée car femme
jeune avec tumeur triple
négatif**

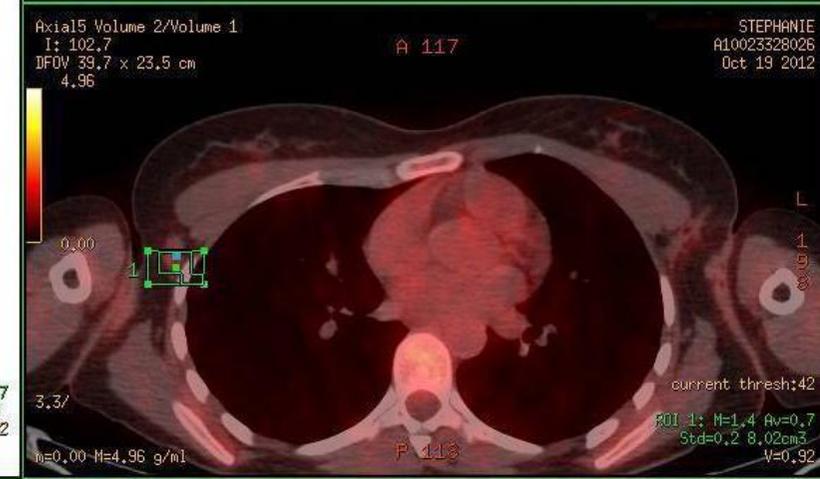
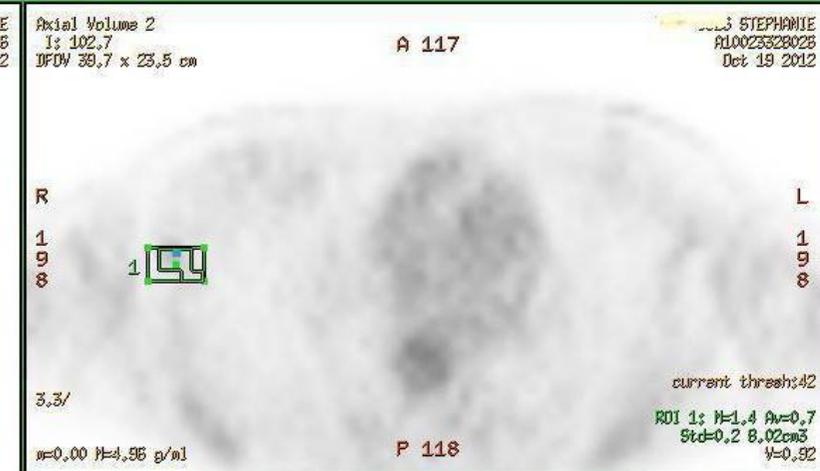
**Découverte d'un cancer du
sein DROIT avec atteinte
ganglionnaire massive**



**Le 19 octobre
2012**

**Patiente revue après 4
(??!!!) cycles de
chimiothérapie (dernière
le 5/10/12)**

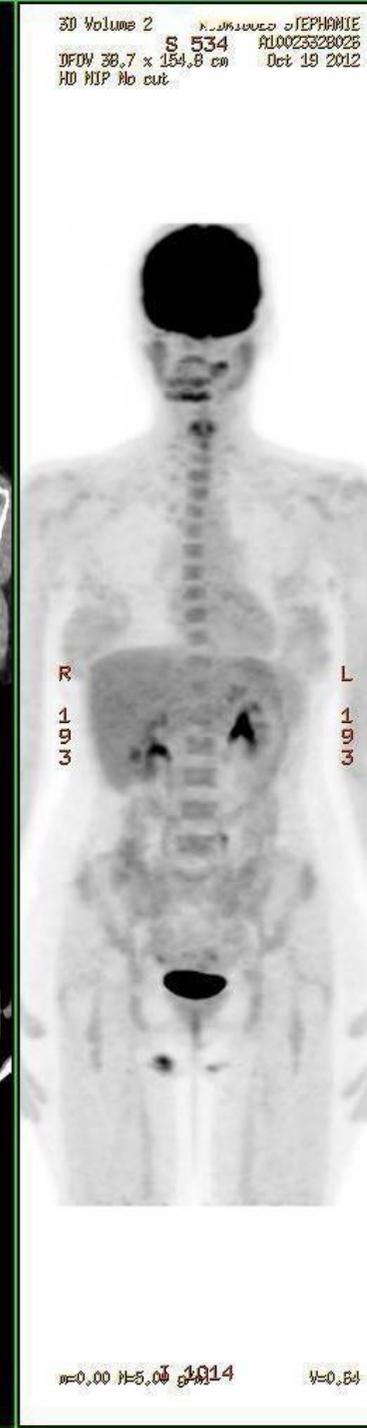
**Disparition complète de
l'activité métabolique
mammaire et axillaire**



**Le 19 octobre
2012**

*Patiente revue après 4
(??!!!) cycles de
chimiothérapie (dernière
le 5/10/12)*

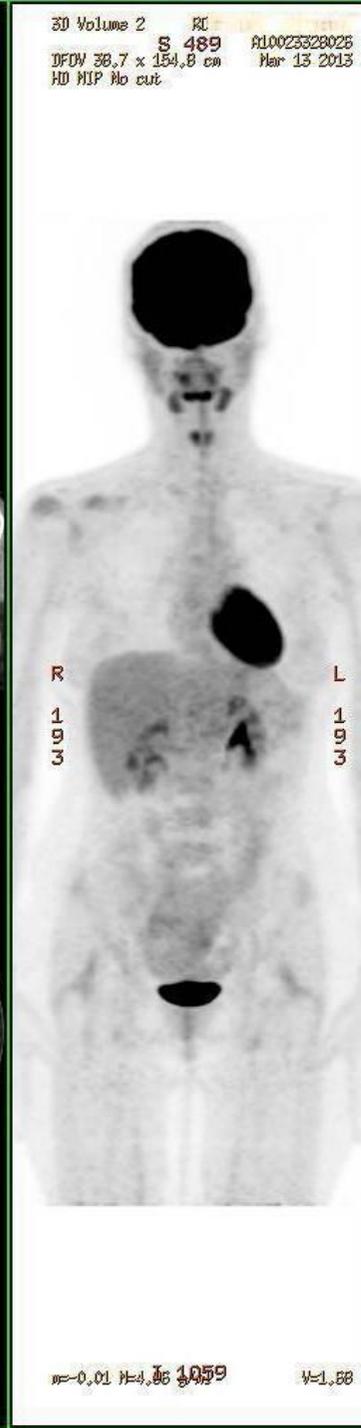
*Disparition complète de
l'activité métabolique
mammaire et axillaire*



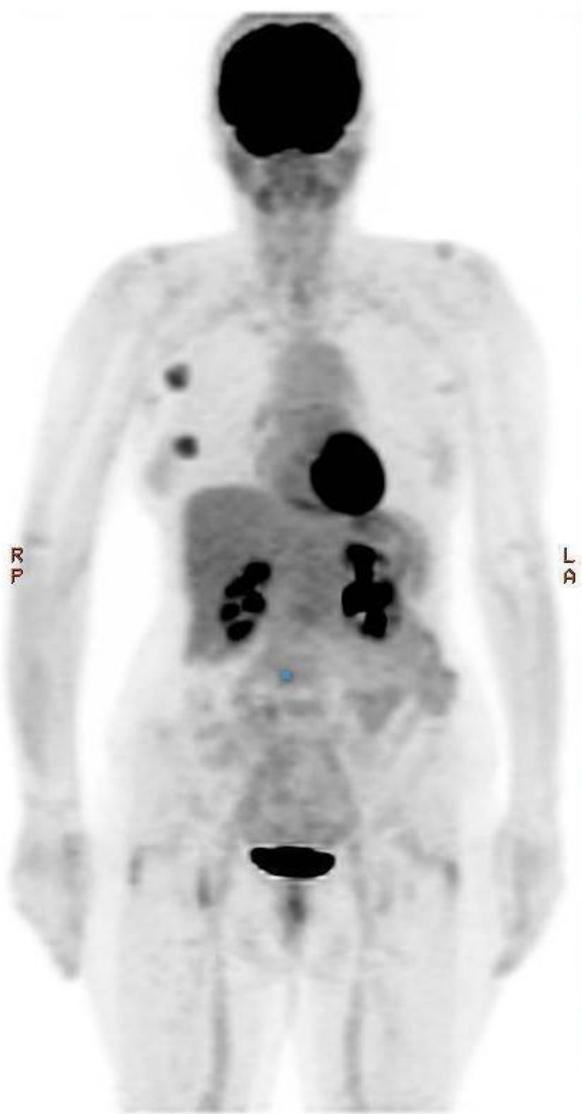
Le 13 mars 2013

*Patiente revue après
chimiothérapie et avant
mastectomie bilatérale*

*Persistance d'images
normales*



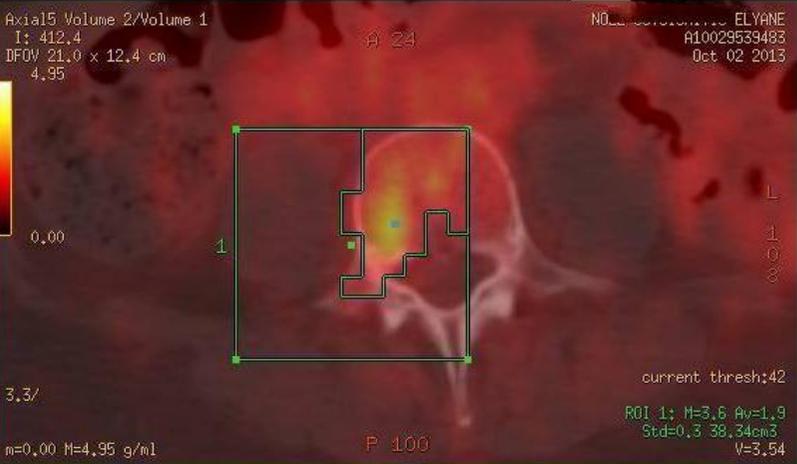
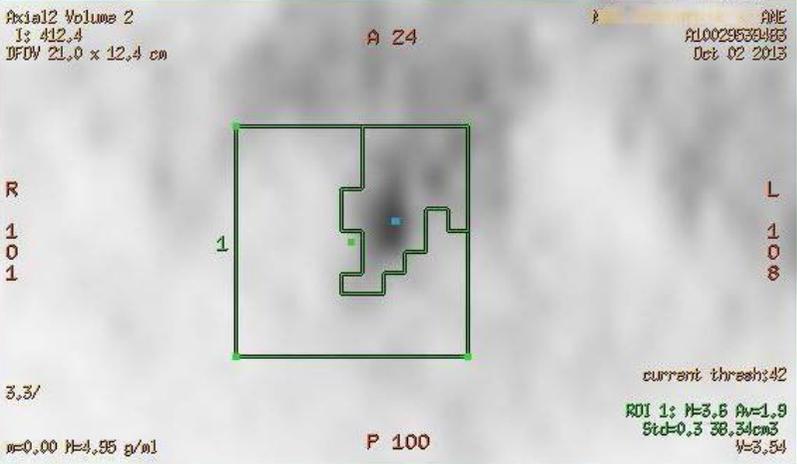
3D Volume 2
DFOV 60,6 x 138,6 cm
HD NIP No cut



m=0,00 H=5,00 g/ml

ROI 1: M=3,6 Av=1,9
Std=0,3 38,34cm³
V=3,54

3 ELYANE
A10029539483
Oct 02 2013



Mme N... Elyane 2 oct 2013

*Patiente de 56 ans
adressée pour tumeur du
sein droit à temps de
doublement rapide*

*pas d'autre
renseignement...*

*Découverte une métastase
vertébrale unique
(confirmée par IRM)*

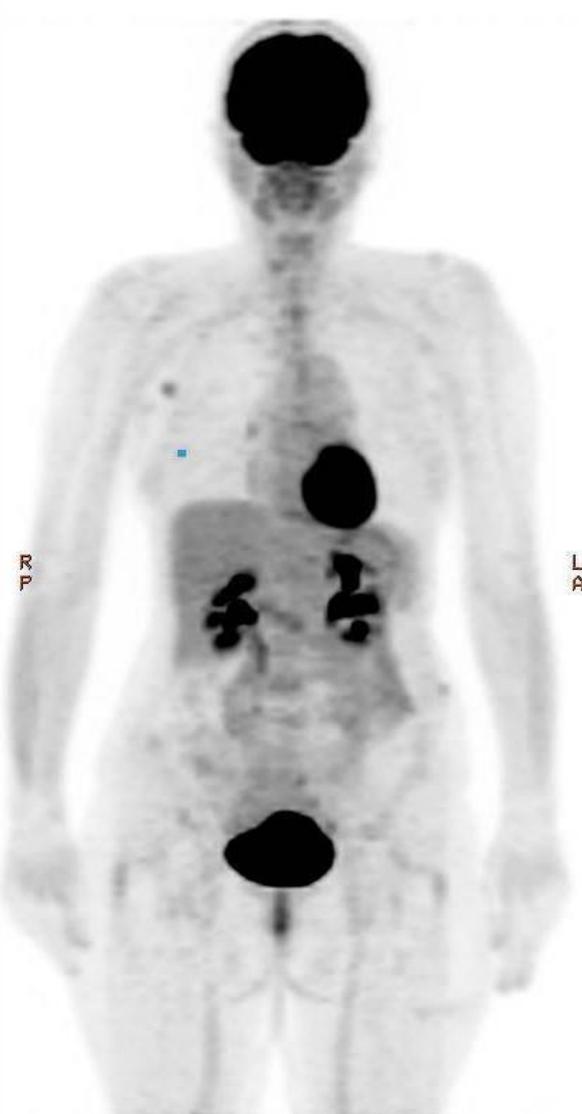


Mme N... Elyane 12 mars 2014

*Evaluation après 6 cycles
dernier cycle le 18
février 2014*

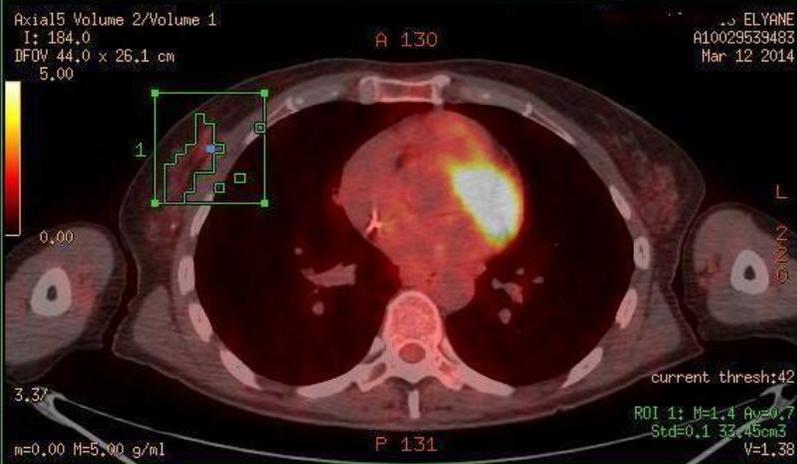
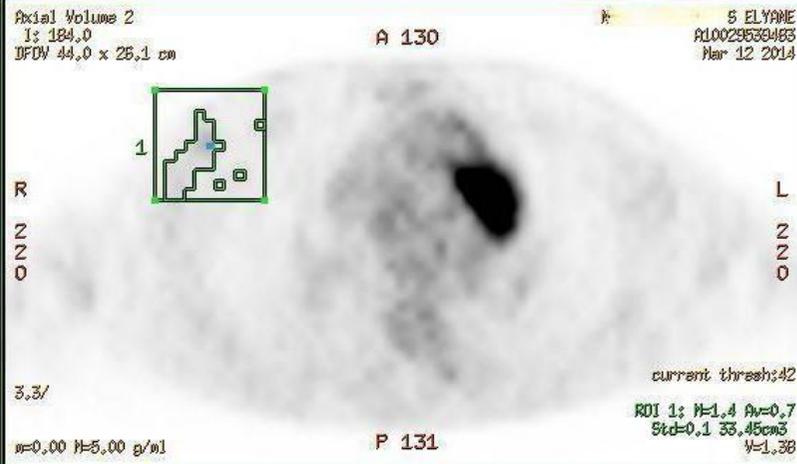
*Disparition de l'activité
métabolique vertébrale*

3D Volume 2
DFOV 60,6 x 138,6 cm
HD NIP No cut



m=0,00 M=5,00 g/ml

ROI 1: M=1,4 Av=0,7
Std=0,1 33,45cm³
V=1,38



Mme N... Elyane 12 mars 2014

*Evaluation après 6 cycles
dernier cycle le 18
février 2014*

*Disparition de l'activité
métabolique vertébrale*

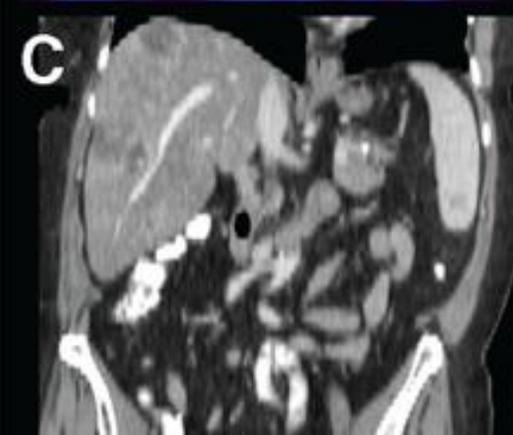
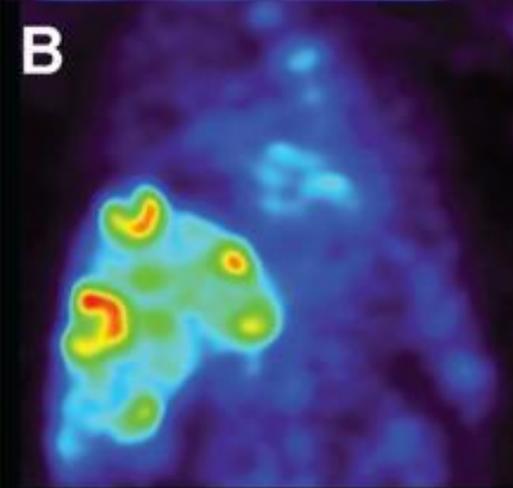
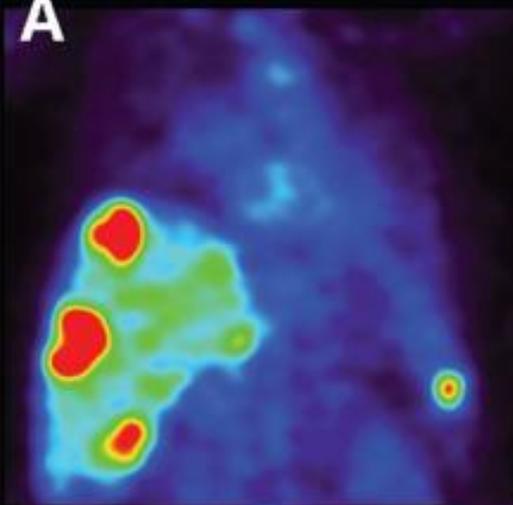
*Disparition du foyer
mammaire mais
persistance du foyer
axillaire (SUV max = 2,6)*

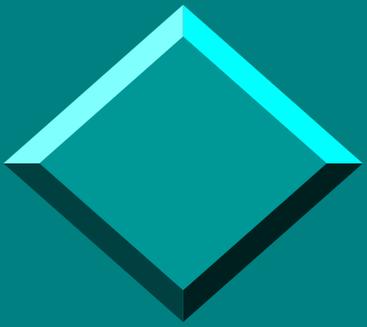
Evaluation thérapeutique Tumeurs HER2 +++

Traceurs spécifiques : ^{89}Zr -trastuzumab sur
tumeurs HER2 +

Gaytema S et al, Clin Cancer Res, 2014, 3945

- ❖ Evaluation de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de l'HSP 90
- ❖ Evaluation après 3 semaines de traitement

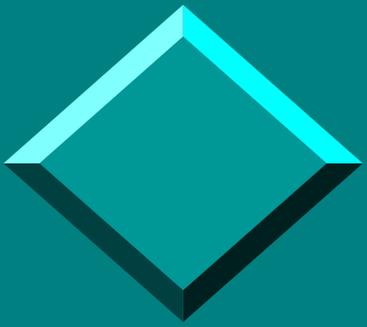




Evaluation thérapeutique

Dans la « vraie vie »

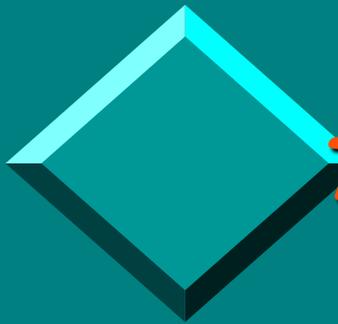
- ❖ Les examens réalisés dans le cadre du bilan d'extension servent généralement comme outil de suivi thérapeutique
- ❖ Un bon scanner ou une belle IRM ne permettront pas d'apprécier l'efficacité thérapeutique sur un TEP FDG
- ❖ Il est donc indispensable de demander avant traitement les examens qui vont permettre le suivi en particulier pour la TEP car il existe une forte disparité de fixation en fonction de la forme histologique, de l'index de prolifération, etc...



Evaluation thérapeutique

TEP et surveillance thérapeutique

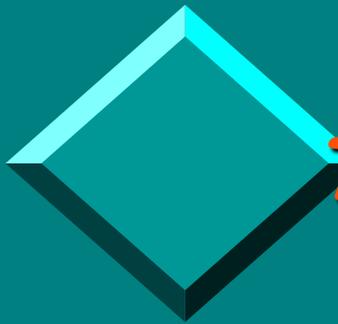
- ❖ A quelles patientes faut-il proposer une surveillance thérapeutique par la TEP (Diagnostic initial et récurrence) ?
- ❖ Pouvons nous réaliser plusieurs examens pour une même patiente en terme de coût, de dosimétrie et d'accès aux machines ?
- ❖ TEP peut servir d'outil d'évaluation chaque fois qu'elle est nécessaire dans le bilan d'extension



TEP FDG : Indications actuelles

Bilan d'extension initial : Propositions Saint Paul de Vence 2011

- ❖ Formes inflammatoires (PEV) car métastatiques d'emblée dans 20 % des cas.
- ❖ Profil de risque élevé : âge jeune, tumeur triple négatif, grade histopronostic élevé, embolies vasculaires, etc...
- ❖ Formes localement avancées, en particulier avant CT néoadjuvante (outil d'évaluation thérapeutique précoce).



TEP FDG : Indications actuelles

Suspicion de récurrence ou récurrence documentée :

- ❖ La TEP participe et améliore la précision du bilan d'extension
- ❖ Examen corps entier +++
- ❖ Sert d'outil d'évaluation thérapeutique au même titre que les autres techniques d'imagerie



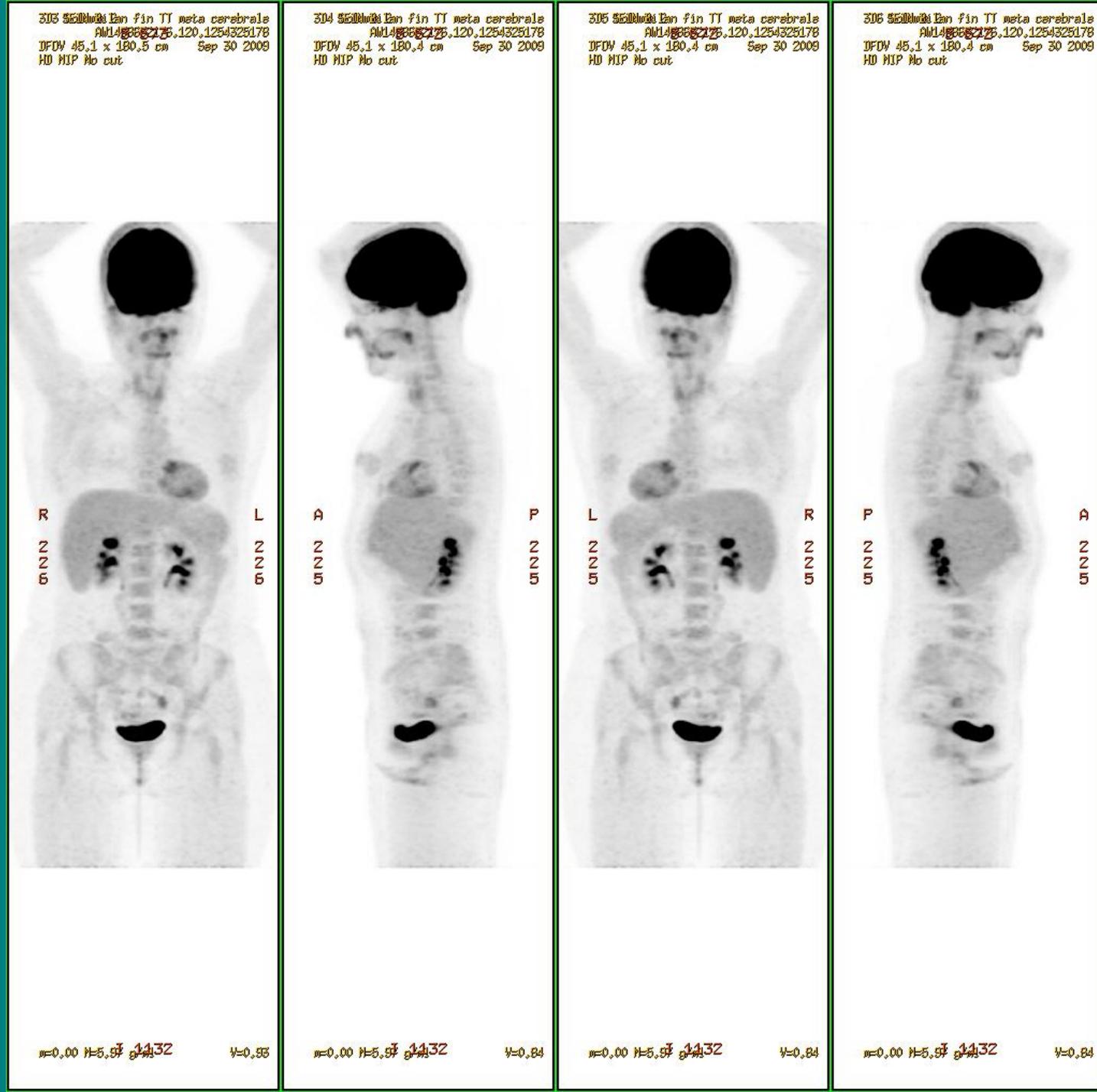
Tumeurs HER 2+ métastatiques *Imagerie et réponse thérapeutique*

Particularité des tumeurs HER 2 +

- ❖ IRM cérébrale +++
- ❖ Fréquence des métastases cérébrales.

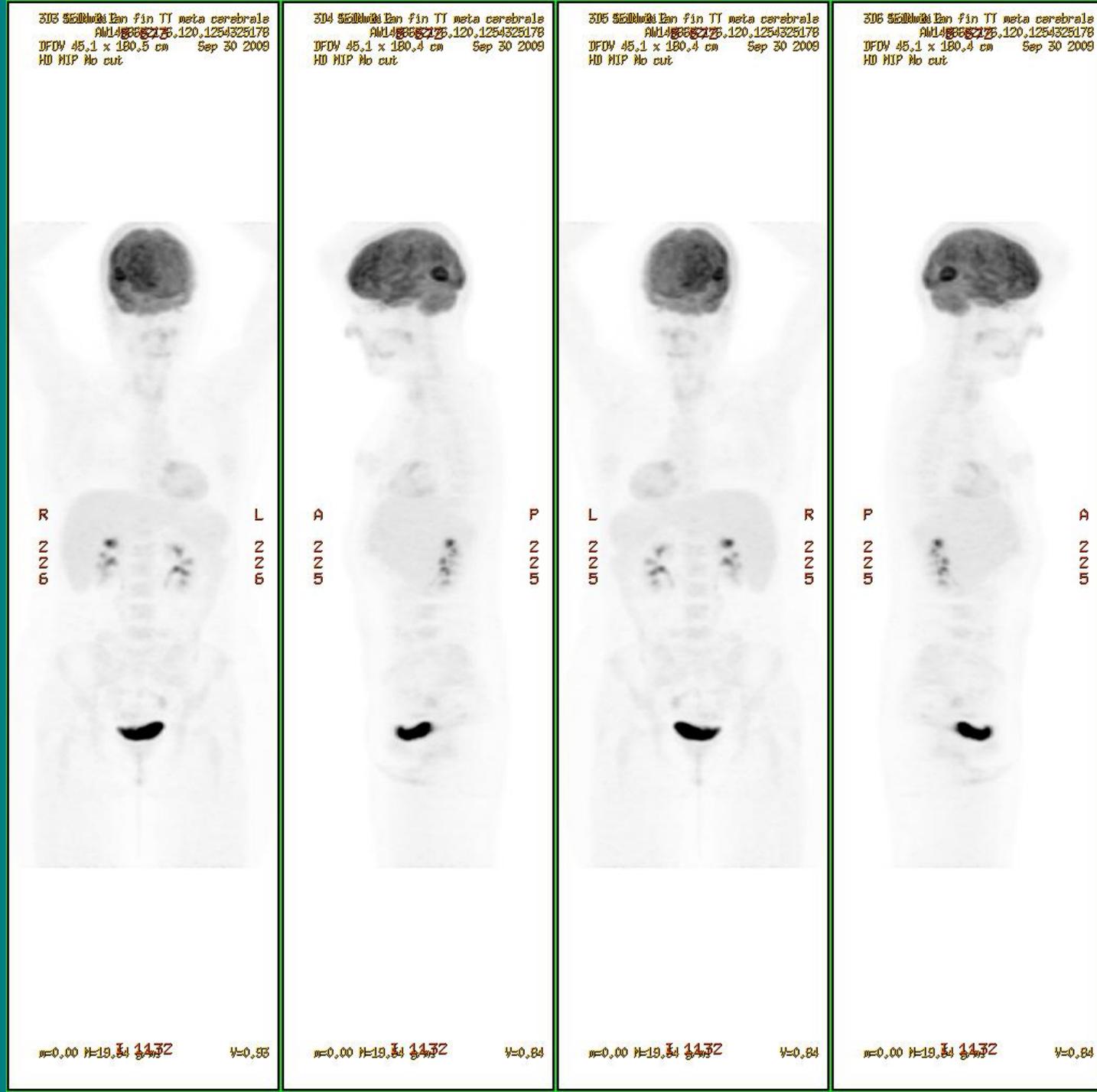
Cas clinique :

- ❖ Patiente de 30 ans
- ❖ CT néoadjuvante puis tumorectomie en juin 2008
- ❖ CT et RT puis Herceptine
- ❖ Marqueurs normaux, imagerie classique normale
- ❖ Bilan de fin TT
- ❖ Cerveau inutile ?



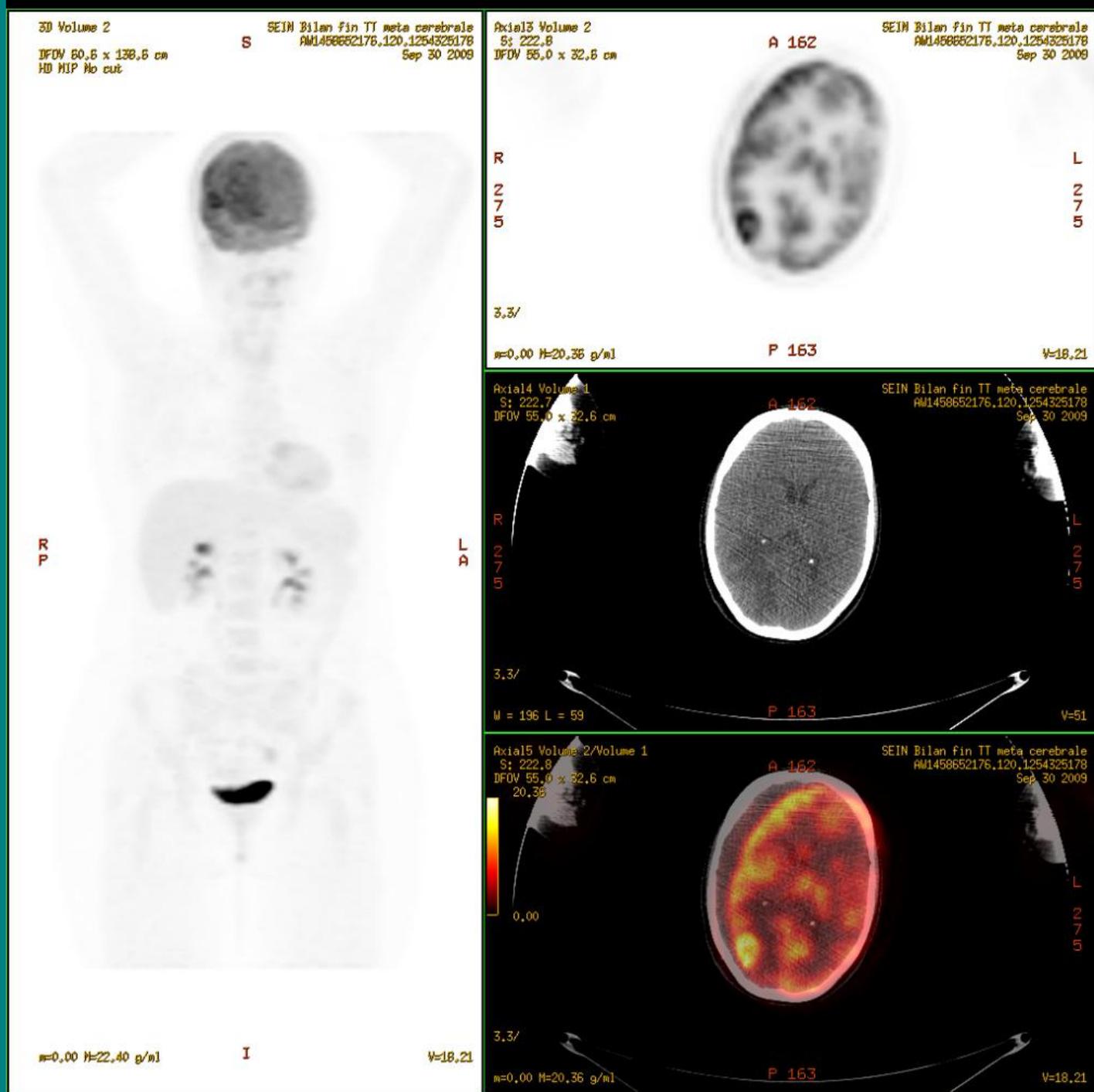
Cas clinique :

- ❖ Patiente de 30 ans
- ❖ CT néoadjuvante puis tumorectomie en juin 2008
- ❖ CT et RT puis Herceptine
- ❖ Marqueurs normaux, imagerie classique normale
- ❖ Bilan de fin TT
- ❖ Cerveau inutile ?



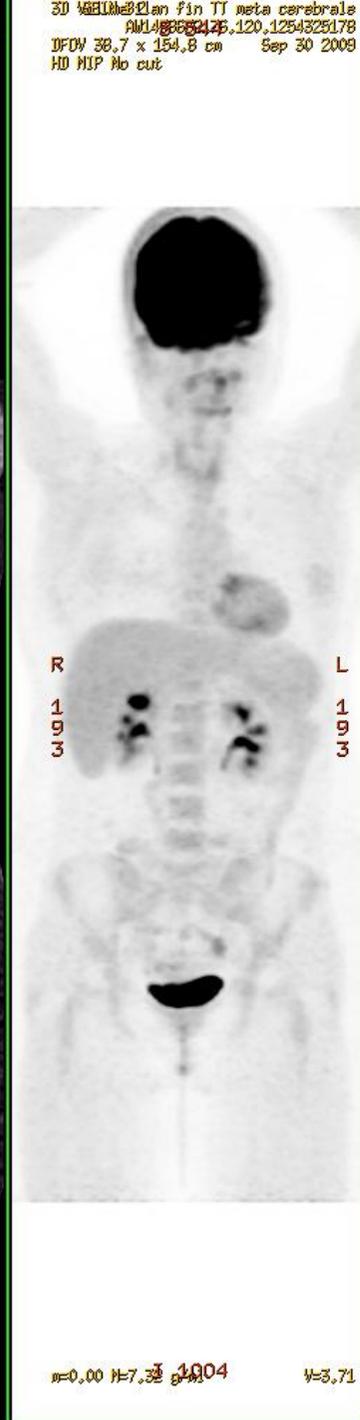
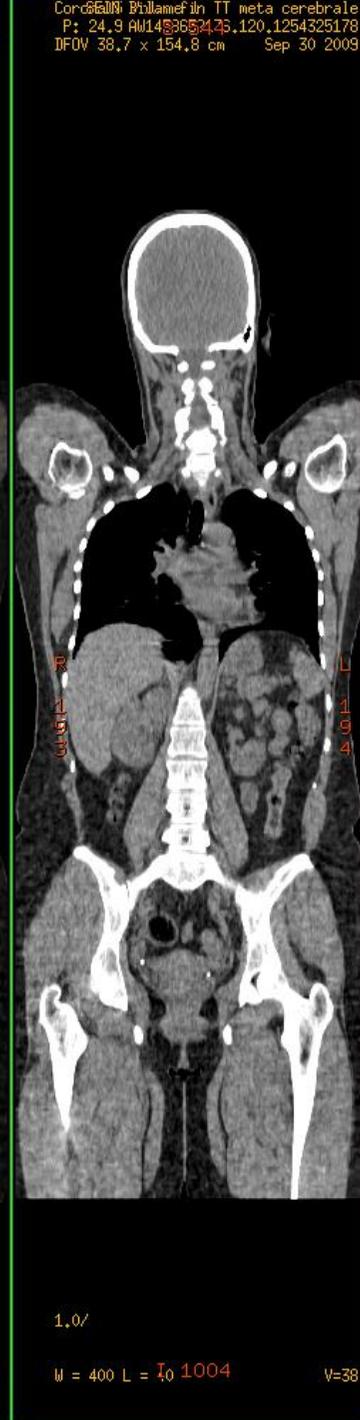
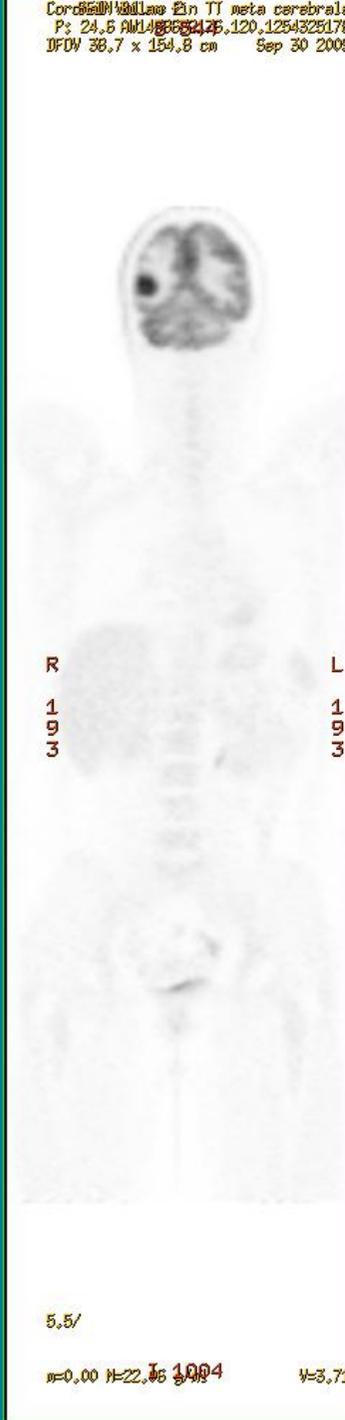
Cas clinique :

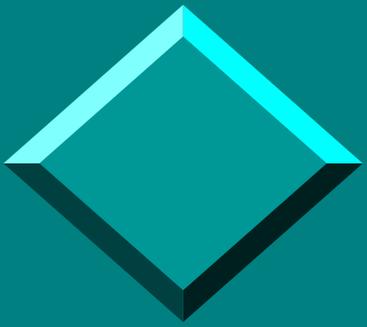
- ❖ Patiente de 30 ans
- ❖ CT néoadjuvante puis tumorectomie en juin 2008
- ❖ CT et RT puis Herceptine
- ❖ Marqueurs imagerie normaux, classique normale
- ❖ Bilan de fin TT
- ❖ Cerveau inutile ?



Cas clinique :

- ❖ Patiente de 30 ans
- ❖ CT néoadjuvante puis tumorectomie en juin 2008
- ❖ CT et RT puis Herceptine
- ❖ Marqueurs normaux, imagerie classique normale
- ❖ Bilan de fin TT
- ❖ Cerveau inutile ?





Conclusion

Imagerie et surveillance thérapeutique des tumeurs HER 2 +++

- ❖ IRM mammaire pour les formes non métastatiques +/- TEP
- ❖ TEP +++ et l'imagerie conventionnelle pour les formes métastatiques
- ❖ IRM cérébrale pour les tumeurs HER 2 +++
- ❖ TEP FDG reconnue comme outil de surveillance thérapeutique précoce en particulier dans les formes HER 2+++ où l'on est en droit d'attendre une quasi-normalisation dès le premier cycle de chimiothérapie