



Comparaison des performances prédictives du TEP-TDM et du nomogramme CGFL/Curie pour prédire la réponse histologique complète après chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs

L. Vincent, C. Jankowski, L. Arnould, B. Coudert, R. Rouzier, F. Rey, O. Humbert, C. Coutant

► To cite this version:

L. Vincent, C. Jankowski, L. Arnould, B. Coudert, R. Rouzier, et al.. Comparaison des performances prédictives du TEP-TDM et du nomogramme CGFL/Curie pour prédire la réponse histologique complète après chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2020, 48 (9), pp.679-686. <10.1016/j.gofs.2020.03.015>. <hal-02973040>

HAL Id: hal-02973040

<https://hal.science/hal-02973040v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Performances prédictives du TEP-TDM et du nomogramme CGFL/Curie après chimiothérapie néoadjuvante du Cancer du sein:

Prediction performances of ^{18}F -FDG PET and CGFL/Curie nomogram after preoperative chemotherapy in Breast cancer

Laura Vincent^{1*}, Clémentine Jankowski¹, Laurent Arnould², Bruno Coudert³, Roman Rouzier⁴, Fabien Rey⁴, Olivier Humbert⁵, Charles Coutant^{1,6}

*Auteur Correspondant: Laura Vincent, Département de Chirurgie Oncologique, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France

lvincent@cgfl.fr, 03 80 73 75 08, fax: 03 80 73 75 29

¹ Département de Chirurgie Oncologique, Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France

² Département de Biologie et Pathologie des tumeurs, Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France

³ Département d'Oncologie Médicale, Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France

⁴ Département de Chirurgie Oncologique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

⁵ Département de Médecine Nucléaire, Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France

⁶ ImVia, U.F.R Des Sciences de Santé, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

I. Introduction

La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est devenue un standard pour les patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou inflammatoire et/ou chez qui un traitement conservateur n'est pas possible d'emblée [1,2]. Dans l'étude NSABP B18, démontrant l'intérêt de la CNA dans les cancers du sein, une augmentation de 12% du taux de traitement conservateur était constatée [3].

Par ailleurs, la CNA permet d'évaluer *in vivo* la chimiosensibilité des tumeurs, c'est donc un excellent modèle pour étudier les facteurs pouvant être associés à une réponse histologique complète (*pathologic complete response* ou pCR). Des études ont démontré que la pCR est un marqueur intermédiaire (*surrogate marker*) pronostique de survie sans récurrence et de survie globale [4–7]. Plusieurs études ont analysé les facteurs associés à la pCR afin de prédire la réponse tumorale après CNA dans le cancer du sein [8]. Dans la littérature, 18 à 20% des tumeurs surexpriment ou amplifient HER2 [9–11]. L'amplification d'HER2 augmente la croissance cellulaire et favorise le potentiel métastatique des tumeurs. Elle semble donc associée à des tumeurs plus agressives. L'utilisation du trastuzumab associé à une thérapie cytotoxique est devenue le traitement néoadjuvant de référence pour les tumeurs surexprimant/amplifiant HER2 [12,13].

La TEP-TDM (tomographie par émission de positons-tomodensitométrie) au 2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG) est la technique de référence pour l'évaluation *in vivo* du métabolisme glucidique tumoral [14]. Des études analysant la prédiction de la pCR dans le cancer du sein par la TEP-TDM après CNA ont montré des résultats prometteurs. L'étude de Rousseau *et al.*, publiée en 2006, a démontré la supériorité de la TEP-TDM par rapport à la mammographie ou à l'échographie pour prédire la pCR après une, deux ou trois cures de CNA [15]. Puis plusieurs études ont confirmé que la TEP-TDM avec calcul de la ΔSUV permettait de prédire la pCR après la première cure de CNA [16,17]. Ces études ont été réalisées à partir de cohortes non spécifiques incluant divers sous-types moléculaires de cancer du sein. En 2013, Gebhart *et al.* ont publié l'étude Néo-ALTTO, qui était la première étude montrant que la TEP-TDM pouvait prédire la probabilité de pCR après CNA avec un anti-HER2 chez des patientes surexprimant/amplifiant HER2 [18]. Plus récemment dans une étude prospective, Humbert *et*

al. ont constaté que la $PET_2.SUV_{max}$ était un facteur prédictif de pCR après une cure de CNA si elle était inférieure à 2,1 pour des tumeurs surexprimant/amplifiant HER2 [14].

Etant donné que la pCR est un marqueur intermédiaire de survie, des modèles mathématiques ont été créés pour prédire la pCR. En effet, l'utilisation de prédicteurs améliore notre connaissance des pathologies et nous permet d'optimiser les prises en charge thérapeutiques en identifiant des sous-groupes de patientes. En 2017, Jankowski *et al.* ont créé le nomogramme CGFL/Curie basé sur des variables clinico-pathologiques afin de prédire la pCR après CNA avec trastuzumab pour des tumeurs surexprimant/amplifiant HER2 [19].

L'objectif de cette étude était de comparer les performances du nomogramme CGFL/Curie et de la $PET_2.SUV_{max}$ pour prédire la pCR après CNA avec trastuzumab pour les tumeurs surexprimant/amplifiant HER2.

II. Matériel et méthodes

A. Population

Les données de 51 patientes ayant une tumeur surexprimant/amplifiant HER2 traitées par CNA avec trastuzumab ont été recueillies de façon rétrospective entre janvier 2005 et décembre 2015 au Centre de Lutte Georges-François Leclerc (CGFL) à Dijon. Avant le début de la CNA, chaque patiente bénéficiait d'une évaluation radiologique du métabolisme tumoral par TEP-TDM au ^{18}F -FDG et de la taille tumorale par mammographie/échographie et/ou angiommammographie et/ou IRM mammaire. Le protocole de CNA comprenait six cures de trastuzumab en association avec un taxane (paclitaxel ou docétaxel).

À l'issue de la première cure de CNA, une seconde TEP-TDM était réalisée afin d'évaluer le métabolisme tumoral résiduel. Après les six cures de CNA, une nouvelle évaluation radiologique par mammographie/échographie et/ou angiommammographie et/ou IRM mammaire était effectuée pour évaluer la réponse tumorale. Puis la patiente était adressée à un chirurgien sénologue qui décidait du geste chirurgical le plus adapté (segmentectomie ou mastectomie). La chirurgie mammaire était réalisée environ trois semaines après la dernière cure de trastuzumab ; toutes les patientes avaient un curage axillaire (CA). L'ensemble des patientes recevait au total 18 cures de trastuzumab soit 12 cures en adjuvant. Les traitements adjuvants

étaient décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire et se référaient aux protocoles standards.

B. Variables clinico-pathologiques

Les variables clinico-pathologiques étudiées étaient : i) des variables continues : l'âge (en années), la taille tumorale histologique (en mm), la valeur du Ki67 (en %), la SUV_{max} (*standardized uptake value maximal index*) après la première cure de CNA ($PET_2.SUV_{max}$) ; ii) des variables catégorielles : le statut ménopausique, le statut cT (TNM) (cT1, cT2, cT3, cT4), les variables cN (TNM) (cN0, cN1, cN2, cN3), le score de Scarff Bloom Richardson modifié selon Eston-Ellis (SBR1, 2, 3), le statut des récepteurs aux œstrogènes (RO ; positif, négatif) et des récepteurs à la progestérone (RP ; positif, négatif).

C. Définition de la pCR

La pCR était définie comme l'absence de carcinome infiltrant au niveau de la glande mammaire et au niveau des ganglions axillaires. La présence de résidu *in situ* était acceptée (ypT0/is ypN0). Les classifications de Sataloff et de Chevallier étaient prises comme références sur chaque compte-rendu anatomopathologique de la pièce de la glande mammaire et des ganglions axillaires. Les patientes ayant une classification de Sataloff T1 et N1 ou N2 et/ou une classification de Chevallier 1 ou 2 étaient considérées en pCR.

D. Analyse histopathologique

Chaque patiente bénéficiait de biopsies pour définir le type histologique, le grade tumoral, la différenciation architecturale, le polymorphisme nucléaire et le taux de mitoses des tumeurs. Une analyse immunohistochimique était ensuite effectuée pour déterminer la présence de l'oncoprotéine HER2, de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et le Ki67 (en pourcentage). Les patientes étaient considérées comme RO et RP positif si le pourcentage de cellules marquées dans la tumeur était supérieur ou égal à 10% en analyse immunohistochimique. Le statut HER2 était déterminé selon le système de cotation hercepTest : 0+ (absence de marquage à la surface membranaire des cellules tumorales), 1+

(marquage faible ou incomplet à la surface membranaire des cellules tumorales), 2+ (marquage complet des cellules tumorales qui est soit inhomogène ou faible en intensité mais avec une distribution dans au moins 10% des cellules tumorales), 3+ (marquage intense et homogène de plus de 30% des cellules tumorales). Si la surexpression était de 2+, l'amplification du gène HER2 était évaluée par FISH.

E. Prédicteurs de pCR

1. Prédiction de la pCR par la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

Une TEP-TDM avec acquisition thoracique, définie comme référence, était réalisée avant toute prise en charge. Deux différents systèmes d'acquisition de TEP-TDM étaient utilisés : une TEP-TDM Gemini GXL de janvier 2005 à décembre 2010 et une TEP-TDM Gemini TF de décembre 2010 à décembre 2015. Les patientes étaient à jeun au moins six heures avant l'injection intraveineuse de cinq MBq/kg de ¹⁸F-FDG pour les acquisitions avec le Gemini GXL et 3,5 MBq/kg avec le Gemini TF. Une TEP-TDM corps entier était acquise 60 minutes et 90 minutes après l'injection de ¹⁸F-FDG.

À l'issue de la première cure de CNA, une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG avec acquisition thoracique était réalisée. Le volume d'intérêt (VOI) était dessiné manuellement en entourant la lésion initiale et les ganglions pour déterminer la SUV_{max} sur la TEP-TDM de référence ($PET_1.SUV_{max}$) et sur la TEP-TDM après une cure ($PET_2.SUV_{max}$). Les SUV_{max} , mesurées sur l'acquisition à 90 minutes, étaient corrigées par rapport à la surface corporelle et à la glycémie, les valeurs obtenues différaient peu des valeurs sans correction. La réponse métabolique après une cure de CNA était calculée avec la formule suivante : $\Delta SUV_{max} (\%) = 100 \times (PET_1.SUV_{max} - PET_2.SUV_{max}) / PET_1.SUV_{max}$. Le volume tumoral métabolique (VTM) était automatiquement calculé à l'intérieur de la VOI en utilisant un seuil de 41% de la SUV_{max} corrigée avec l'activité du thorax. La totalité des lésions glycolytiques étaient calculée avec la formule suivante : $SUV_{moyenne} \times VTM$ afin de définir le $\Delta TLG (\%)$. Les SUV_{max} hépatique et médiastinale étaient utilisées comme seuil pour l'interprétation des TEP-TDM et la distinction des tumeurs avec un métabolisme élevé ou faible. Pour le seuil des SUV_{max} hépatique et médiastinale, les régions mesurées étaient respectivement le dôme hépatique et l'aorte thoracique ascendante.

Humbert *et al.* ont démontré que la $PET_2.SUV_{max}$ était le facteur prédictif indépendant de pCR le plus performant pour les tumeurs surexprimant/amplifiant HER2 si elle était

inférieure au seuil de 2,1(14). Dans notre étude, nous avons donc utilisé le seuil de 2,1 afin d'évaluer les performances de la TEP-TDM pour prédire la pCR.

2. Nomogramme CGFL/Curie pour prédire la pCR après CNA avec trastuzumab pour les tumeurs surexprimant ou amplifiant HER2

En 2017, Jankowski *et al.* ont créé un nomogramme pour prédire la pCR après CNA avec trastuzumab chez des patientes ayant une tumeur surexprimant/amplifiant HER2 (figure 1). Ce nomogramme était basé sur des variables clinico-pathologiques ; le stade T (TNM), le statut des récepteurs aux oestrogènes (positif, négatif), le statut des récepteurs à la progestérone (positif, négatif) et le Ki67 (en pourcentage). La validation interne a montré une calibration et une discrimination satisfaisantes. Le seuil du nomogramme CGFL/Curie déterminé par l'index de Youden était de 43%(19). Ce seuil a été utilisé dans notre étude afin d'évaluer les performances du nomogramme pour prédire la pCR sur notre population.

3. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.3) et les librairies Design, Hmisc, Waveslim, rpart, rms, stats et vérification (<http://www.r-project.org>).

a) Variables clinico-pathologiques associées à la pCR

Une analyse univariée puis multivariée, selon le modèle de régression logistique, a été réalisée afin de rechercher les variables clinico-pathologiques associées de façon significative à la pCR. Les résultats des tests, dont la valeur de p était inférieure ou égale à 0,1, étaient éligibles pour l'analyse multivariée. Lors de la régression logistique, les résultats des tests étaient considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure ou égale à 0,05. Les *odds-ratio* (OR) étaient calculés avec un intervalle de confiance (IC) à 95%.

b) Performances prédictives de la PET2.SUV_{max} et du nomogramme CGFL/Curie

Les performances des deux prédicteurs de pCR ont été évaluées en utilisant leurs seuils respectifs. Pour le nomogramme CGFL/Curie, le seuil était de 43%. Pour la PET₂.SUV_{max}, le seuil était de 2,1. Un tableau de contingence a été créé pour chaque prédicteur, la Sensibilité (Se), la Spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP), la valeur prédictive négative (VPN) étaient calculées avec IC à 95%.

c) Corrélation des deux prédicteurs

Pour chaque prédicteur, une estimation de la probabilité de concordance entre les probabilités prédites et les fréquences observées était quantifiée par l'aire sous la courbe (AUC) d'une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Pour créer la courbe ROC de la PET₂.SUV_{max}, les prédictions de pCR ont été définies sur un mode continu. La PET₂.SUV_{max} a donc été traduite en un prédicteur linéaire, selon un modèle de régression logistique univariée. Afin de représenter de façon graphique les probabilités de pCR prédites par chaque prédicteur, nous avons utilisé la fonction graphique « plot ». Pour évaluer si les prédictions de pCR des deux modèles étaient corrélées, nous avons calculé le coefficient de Spearman.

d) Prédiction combinée (PET₂.SUV_{max} et nomogramme CGFL/Curie) pour prédire la pCR chez des patientes ayant des tumeurs surexprimant/amplifiant HER2

Pour tester l'association des deux prédicteurs, nous avons créé deux lois. D'une part, la loi 1 définissait la patiente comme étant en pCR si l'un des deux modèles ou si les deux modèles prédisaient la présence de pCR. D'autre part, la loi 2 définissait la patiente comme n'étant pas en pCR si l'un des deux modèles ou si les deux modèles prédisaient l'absence de pCR (tableau 1). Selon ces deux lois, les performances de l'association des deux prédicteurs pour prédire la pCR, étaient évaluées par calcul de la Se, la Sp, la VVP, la VPN.

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population et des tumeurs

Cinquante et une patientes ayant un cancer du sein surexprimant/amplifiant HER2 et bénéficiant d'une CNA avec trastuzumab ont constitué notre cohorte. Les données ont été recueillies de Janvier 2005 à Décembre 2015. Les données clinico-pathologiques des patientes sont résumées dans le tableau 2. La moyenne d'âge était de 45 +/- 13 ans. Dix-huit patientes étaient ménopausées (35,3 %). Six patientes avaient une tumeur au stade T1 (11,8%), 35 au stade T2 (68,6%) et 10 au stade T3 (19,6%). L'examen du creux axillaire ne retrouvait pas d'adénopathie palpable (stade cN0) dans 45,1% des cas (n=23), et au moins un ganglion a été palpé (stade cN1/cN2/cN3) dans 54,9% des cas (n=28). La taille tumorale mesurée en imagerie (mammographie/échographie ou angiomammographie ou IRM mammaire) était en moyenne 33 +/- 15 mm. L'histologie de la tumeur révélait un adénocarcinome canalaire infiltrant chez toutes les patientes. Quatre patientes (7,8%) avaient une tumeur de grade SBR I, 20 patientes (39,2%) avaient une tumeur de grade SBR II (39,2%) et 24 patientes (47%) une tumeur de grade SBR III. L'index de prolifération estimé par le Ki67 était en moyenne 45,2% (extrêmes : 5 à 80). L'expression des récepteurs hormonaux était négative (RO-/RP-) chez 13 patientes (25,5%) et positive (RO+/RP+) chez 27 patientes (53%). Les récepteurs hormonaux étaient dissociés (RO+/RP-) chez 11 patientes (21,5%).

Le protocole de CNA utilisé pour l'ensemble des patientes comportait 6 cures de trastuzumab en association avec un taxane (docétaxel, paclitaxel). Les cures de trastuzumab étaient réalisées tous les 21 jours et celles de taxane tous les 7 jours.

B. Chirurgie et caractéristiques tumorales après chirurgie

La chirurgie réalisée et les résultats histologiques définitifs sont résumés dans le tableau 3. Concernant la chirurgie, 28 patientes (55%) ont eu un traitement conservateur et 23 patientes (45%) ont eu une mastectomie. Toutes les patientes ont eu un CA. Seize patientes avaient au moins une adénopathie métastatique lors du CA. Parmi les patientes ayant un envahissement ganglionnaire, une moyenne de 2,6 ganglions étaient envahis. Chez les patientes n'ayant pas une pCR, la taille histologique de la tumeur résiduelle était de 1,2 +/- 2,5 mm. Par ailleurs la CNA a permis une réduction de la taille tumorale chez l'ensemble des patientes.

C. Analyse univariée et multivariée

Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée afin de rechercher les variables clinico-pathologiques associées à la pCR (tableau 3). En analyse univariée, la $PET_2.SUV_{max}$, la ΔSUV et le grade SBR influençaient de façon significative la pCR ($p=0,06$, $p=0,04$ et $p=0,02$ respectivement). En analyse multivariée par régression logistique, le grade SBR était la seule variable indépendamment associée à la pCR (OR=3,24 IC95% : 1,03-10,12 ; $p=0,04$).

D. Performances des prédicteurs

1. Performances du nomogramme CGFL/Curie pour prédire la pCR après CNA chez des patientes ayant des tumeurs surexprimant/amplifiant HER2

Au seuil de 43%, le nomogramme CGFL/Curie prédisait la pCR chez 29 patientes, parmi celles-ci 16 étaient en pCR à l'analyse histopathologique. Parmi les 22 patientes qui n'étaient pas prédites en pCR par le nomogramme CGFL/Curie, cinq étaient en pCR à l'analyse histologique. Concernant les performances prédictives du nomogramme CGFL/Curie, les Se, Sp, VPP et VPN étaient respectivement 76% (CI95% : 58-90%), 57% (CI95% : 43-66%), 55% (CI95% : 42-65%) et 77% (CI95% : 59-90%).

2. Performances de la $PET_2.SUV_{max}$ pour prédire la pCR après CNA chez des patientes ayant des tumeurs surexprimant/amplifiant HER2

Au seuil de 2,1, la $PET_2.SUV_{max}$ prédisait la pCR chez 21 patientes, parmi celles-ci 14 étaient en pCR à l'analyse histologique. Parmi les 30 patientes qui n'étaient pas prédites en pCR par la $PET_2.SUV_{max}$, 13 étaient en pCR à l'analyse histologique. Concernant les performances prédictives de la $PET_2.SUV_{max}$, les Se, Sp, VPP, VPN étaient respectivement 67% (CI95% : 48-81%), 77% (CI95% : 64-97%), 67% (CI95% : 48-82%) et 77% (CI95% : 64-87%).

3. Corrélation entre la $PET_2.SUV_{max}$ et le nomogramme CGFL/Curie

Afin d'obtenir une courbe ROC, la $PET_2.SUV_{max}$ était transformée en un prédicteur linéaire selon une régression logistique univariée. Les courbes ROC des prédictions de pCR par le nomogramme CGFL/Curie et la $PET_2.SUV_{max}$ étaient superposables (figure 2). Le modèle

de prédiction par la PET₂.SUV_{max} présentait une AUC de 0,60 (IC95% : 0,56-0,64%). Le modèle de prédiction par le nomogramme CGFL/Curie montrait une AUC de 0,55 (IC95% : 0,50-0,59%). La représentation graphique des prédictions des deux prédicteurs était représentée par un nuage de point (figure 3). Le coefficient de Spearman était à 0,23. Ces éléments montraient que les prédictions des deux modèles étaient corrélées mais ceux-ci ne prédisaient pas la présence de pCR pour les mêmes patientes.

4. Prédiction combinée (PET₂.SUV_{max} et nomogramme CGFL/Curie) pour prédire la pCR chez des patientes ayant des tumeurs surexprimant/amplifiant HER2

Les pCR prédites par les deux modèles en utilisant les seuils de 43% pour le nomogramme CGFL/Curie et de 2,1 pour la PET₂.SUV_{max}, étaient concordantes pour 33 patientes, parmi celles-ci 16 patientes étaient en pCR et 17 n'étaient pas en pCR. La performance de l'association PET₂.SUV_{max} et nomogramme CGFL/Curie a été évaluée selon deux lois (tableau 1). Concernant les performances prédictives de la prédiction combinée selon la loi 1, les Se, Sp, VPP, VPN étaient respectivement de 80% (CI95% : 61-83%), 42% (CI95% : 30-50%), 47% (CI95% : 36-55%), 76% (CI95% : 54-92%). Concernant les performances prédictives de la prédiction combinée selon la loi 2, les Se, Sp, VPP et VPN étaient respectivement de 33% (CI95% : 24-38%), 78% (CI95% : 65-88%), 81% (CI95% : 61-95%), 23% (CI95% : 14-29%). La prédiction combinée montrait une Se augmentée avec la loi 1 et une Sp augmentée avec la loi 2 par rapport à celles obtenues avec chacun des prédicteurs (tableau 5).

IV. Conclusion

Le nomogramme CGFL/Curie et la PET₂.SUV_{max} sont deux prédicteurs performants pour définir la pCR chez des patientes ayant une tumeur surexprimant/amplifiant HER2 avec une AUC de 0,60 (IC95% : 0,56-0,63) pour la PET₂.SUV_{max} et de 0,55 (IC95% : 0,50-0,59) pour le nomogramme. Les prédictions du nomogramme CGFL/Curie et de la PET₂.SUV_{max} étaient corrélées mais la pCR était définie pour des patientes différentes.

La prédiction combinée permet d'augmenter les performances prédictives avec des Se et Sp supérieures à celles obtenues avec chacun des prédicteurs.

Ces résultats ont été obtenus à partir d'une étude rétrospective multicentrique, ils doivent donc être confirmés dans une étude prospective multicentrique. D'autres prédicteurs pourraient également être utilisés pour définir la réponse histologique.

V. Discussion

Chez les patientes ayant une tumeur surexprimant/amplifiant HER2, l'estimation de la chimiosensibilité tumorale est primordiale puisqu'elle permet l'optimisation des traitements [20–24]. Ainsi la CNA permet d'évaluer *in vivo* la chimiosensibilité et de rechercher de nouveaux biomarqueurs prédictifs de réponse tumorale.

L'impact de la réponse tumorale et notamment de la pCR est majeur. Plusieurs études ont montré que la pCR est un marqueur de survie sans récurrence et de survie globale [5–7]. Dans notre étude le taux de pCR était de 41,2%, ce qui est comparable aux différentes données de la littérature [25]. Par ailleurs, Rouzier *et al.* avaient montré que les différentes classes moléculaires de cancer du sein n'avaient pas seulement un pronostic différent mais aussi une sensibilité différente à la chimiothérapie [26]. De plus, en 2012, Von Minckwitz *et al.* ont montré que la pCR était significativement associée à une augmentation de la survie sans récurrence pour les tumeurs HER2 non lumineuses ($p < 0.001$) contrairement aux tumeurs HER2 lumineuses ($p = 0.45$) [27]. Enfin dans l'étude de Vaz-Luis *et al.*, les tumeurs HER2 non lumineuses et lumineuses apparaissent comme deux entités séparées avec des caractéristiques histopathologiques, une survie et un risque de récurrence différents [28]. L'identification de facteurs prédictifs de pCR spécifiques de chacun des sous-groupes de tumeurs HER2, non lumineuses et lumineuses B, permettrait donc de réaliser une prédiction spécifique et d'améliorer les performances prédictives des prédicteurs.

Avec le développement de la génomique et de la biologie moléculaire, il sera nécessaire à l'avenir, d'implémenter les prédicteurs avec ces éléments. Arnould *et al.* ont étudié l'impact de l'amplification de HER2 sur la pCR. Le taux de pCR était significativement plus important ($p = 0.005$) pour les tumeurs HER2 hautement amplifiées comparé aux tumeurs faiblement amplifiées (55% vs 24%) [29]. L'amplification de HER2 pourrait donc également être utilisée dans les modèles prédictifs de pCR après CNA pour les tumeurs surexprimant/amplifiant HER2. Par ailleurs, de nombreuses patientes récidivent et les tumeurs développent des mécanismes de résistance au trastuzumab. Par exemple, l'activation autonome des voies de signalisation en aval de HER2 en particulier la voie PI3K associée à la perte de l'expression du gène suppresseur de tumeur PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) est impliquée dans des

mécanismes de résistance au trastuzumab [30]. Ces biomarqueurs pourraient être utilisés pour prédire la pCR après CNA avec trastuzumab et implémenter les modèles prédictifs.

Dans notre étude l'évaluation du métabolisme tumoral était effectuée par la TEP-TDM. En 2011, Park *et al.* ont montré que l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) était significativement plus performante que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG pour prédire la pCR après CNA ($p<0.05$)[31]. Par ailleurs l'étude de Partridge *et al.* évaluant l'utilisation de l'IRM et de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans les cancers du sein traités par CNA, retrouvait également une corrélation entre la variation du volume tumoral mesuré à l'IRM, la ΔSUV et la pCR ($p<0.05$) [32]. Depuis 2014, Li *et al.* ont montré que l'IRM était un prédicteur de pCR. Dans cette étude, deux facteurs étaient significativement associés à la pCR. D'une part une réduction du volume tumoral supérieure ou égale à 78% et d'autre part une réduction du volume tumoral supérieure ou égale à 78% associées à la réduction de l'intensité du signal supérieure ou égale à 27%. La Se du premier critère était 90% et la spécificité du second critère était 100% (33). L'IRM mammaire est plus performante que le TEP-TDM au ^{18}F -FDG pour prédire la PCR et son accès est plus facile. Ainsi, l'impact clinique du TEP-TDM au ^{18}F -FDG reste limité dans cette indication.

Le faible effectif de notre cohorte ne permettait pas de conclure de manière définitive sur les performances de la prédiction combinée des deux prédicteurs. De plus, la fiabilité du nomogramme CGFL/Curie pour définir la pCR peut être discuté en pratique clinique. Ce type de prédicteur spécifique d'un sous-type moléculaire de cancer du sein, utilisé seul ou combiné, permettrait d'optimiser le schéma d'un essai prospectif multicentrique. La CNA permet de définir la chimiosensibilité *in vivo*. Les prédicteurs nous permettent d'avoir l'opportunité de déterminer la chimiosensibilité *in vivo* en combinant des variables. Pour cela, le prédicteur utilisé devrait à la fois être basé sur différents marqueurs biomoléculaires et clinico-pathologiques, prendre en compte les caractéristiques métaboliques, pharmacocinétiques et de chimiorésistance de chaque individu et être spécifique de la molécule testée. Une autre possibilité pourrait être de combiner dans un algorithme plusieurs prédicteurs, comme nous l'avons montré la prédiction combinée permet d'augmenter les performances prédictives.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts

VI. Références

1. Schwartz GF, Hortobagyi GN, Masood S, Palazzo J, Holland R, Page D, et al. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA. *Hum Pathol.* juill 2004;35(7):781-4.
2. Rouzier R, Mathieu M-C, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay J-R, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer.* 1 sept 2004;101(5):918-25.
3. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1997;15(7):2483-93.
4. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2008;26(5):778-85.
5. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2006;24(7):1037-44.
6. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 13 déc 2004;91(12):2012-7.
7. Hennesy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2005;23(36):9304-11.
8. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, Gonzalez-Angulo AM, Andre F, Hess KR, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 nov 2005;23(33):8331-9.
9. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2013;31(31):3997-4013.
10. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA.* 28 avr 2004;291(16):1972-7.

11. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. avr 2004;5(1):63-9.
12. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2005;23(16):3676-85.
13. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. 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 Lond Engl*. 30 janv 2010;375(9712):377-84.
14. Humbert O, Cochet A, Riedinger J-M, Berriolo-Riedinger A, Arnould L, Coudert B, et al. HER2-positive breast cancer: ¹⁸F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2014;41(8):1525-33.
15. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2006;24(34):5366-72.
16. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger J-M, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2007;34(12):1915-24.
17. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2009;27(4):535-41.
18. Gebhart G, Gámez C, Holmes E, Robles J, Garcia C, Cortés M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. nov 2013;54(11):1862-8.
19. Jankowski C, Guiu S, Cortet M, Charon-Barra C, Desmoulins I, Lorgis V, et al. Predictive factors of pathologic complete response of HER2-positive breast cancer after preoperative chemotherapy with trastuzumab: development of a specific predictor and study of its utilities using decision curve analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161(1):73-81.
20. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn J-H, et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 12 févr 2018;93:19-27.

21. Foldi J, Mougalian S, Silber A, Lannin D, Killelea B, Chagpar A, et al. Single-arm, neoadjuvant, phase II trial of pertuzumab and trastuzumab administered concomitantly with weekly paclitaxel followed by 5-fluoruracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) for stage I-III HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169:333–340.
- ; 22. Beitsch P, Whitworth P, Baron P, Rotkis MC, Mislowsky AM, Richards PD, et al. Pertuzumab/Trastuzumab/CT Versus Trastuzumab/CT Therapy for HER2+ Breast Cancer: Results from the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST). *Ann Surg Oncol*. sept 2017;24(9):2539–46.
23. Loibl S, de la Pena L, Nekljudova V, Zardavas D, Michiels S, Denkert C, et al. Neoadjuvant buparlisib plus trastuzumab and paclitaxel for women with HER2+ primary breast cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial (NeoPHOEBE). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;85:133–45.
24. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2007;25(19):2678–84.
25. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2010;28(12):2024–31.
26. Rouzier R, Extra J-M, Klijanienko J, Falcou M-C, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2002;20(5):1304–10.
27. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1796–804.
28. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res BCR*. 1 oct 2012;14(5):R129.
29. Arnould L, Arveux P, Couturier J, Gelly-Marty M, Loustalot C, Ettore F, et al. Pathologic complete response to trastuzumab-based neoadjuvant therapy is related to the level of HER-2 amplification. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2007;13(21):6404–9.
30. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. oct 2007;12(4):395–402.

31. Park SC, Pu J, Zheng B. Improving performance of computer-aided detection scheme by combining results from two machine learning classifiers. *Acad Radiol.* mars 2009;16(3):266-74.
32. Partridge SC, Vanantwerp RK, Doot RK, Chai X, Kurland BF, Eby PR, et al. Association between serial dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic 18F-FDG PET measures in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI.* nov 2010;32(5):1124-31.
33. Li Y-L, Zhang X-P, Li J, Cao K, Cui Y, Li X-T, et al. MRI in diagnosis of pathological complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* févr 2015;84(2):242-9.

Figures

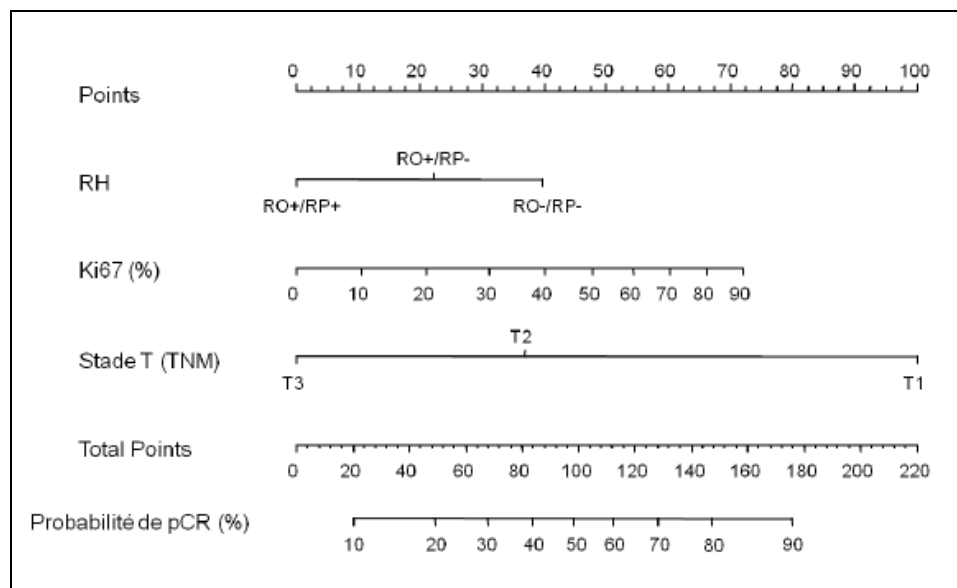


Figure 1 : Nomogramme CGFL/Curie pour prédire la pCR après chimiothérapie néoadjuvante avec trastuzumab pour des patientes ayant une tumeur surexprimant/amplifiant HER2. (RH = Récepteurs hormonaux, RO = Récepteurs aux oestrogènes, RP= Récepteurs à la progestérone ; RO+ = $RO \geq 10\%$, RP+ = $RP \geq 10\%$; pCR = pathologic complete response)

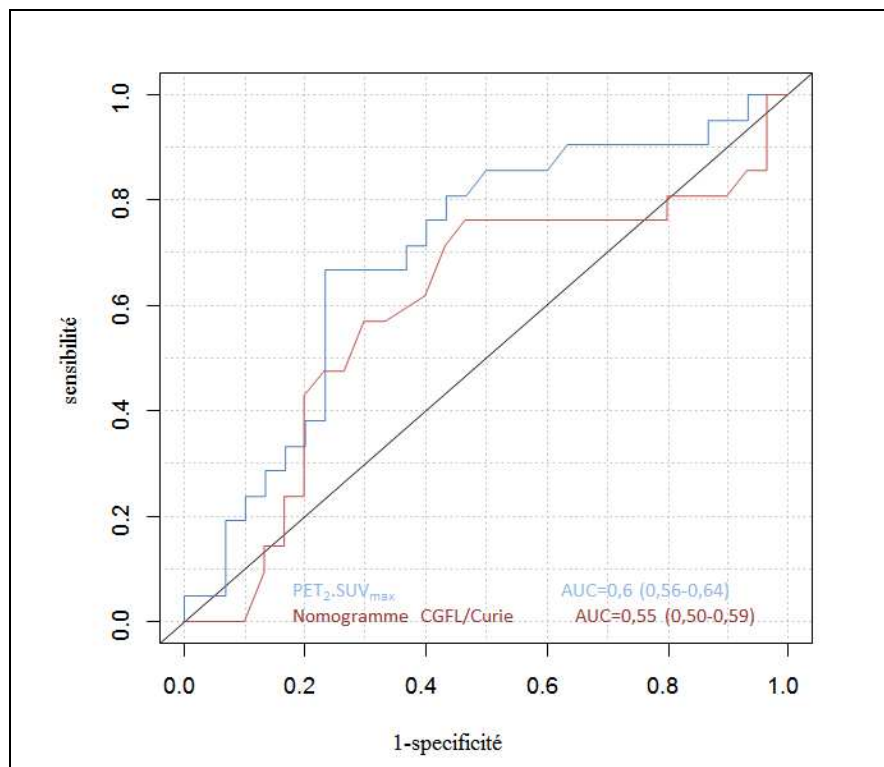


Figure 2 : Performance de la PET₂.SUV_{max} et du nomogramme CGFL/curie pour prédire la pCR après chimiothérapie néoadjuvante avec trastuzumab pour les tumeurs surexprimant/amplifiant HER2. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). PET₂.SUV_{max} (Standardized uptake value, mesurée après une cure de CNA)

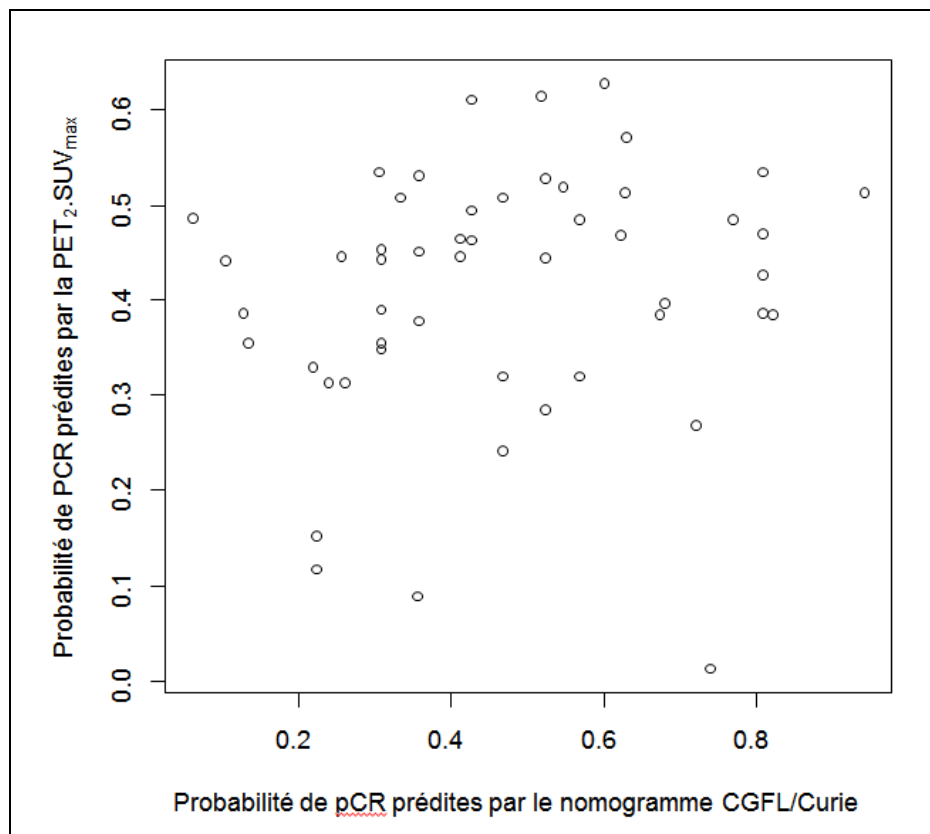


Figure 3 : Corrélation des pCR prédites par le nomogramme CGFL/Curie et la PET₂.SUV_{max}

Tableaux

Tableau 1 : Lois pour étudier la prédiction combinée des deux prédicteurs

pCR prédites		par le nomogramme CGFL/Curie	
		oui	non
par la PET ₂ .SUV _{max}	oui	A	B
	non	C	D

loi 1 : A+B+C = OUI, D = NON

loi 2 : A = OUI, B+C+D = NON

Tableau 2 : Caractéristiques des patientes et des tumeurs

Caractéristiques	Valeur (n=51)
Age (années \pm DS)	45 \pm 13
Ménopause	
Oui	18 (35,3%)
Non	33 (64,7%)
Stade cT (TNM)	
cT1	6 (11,8%)
cT2	35 (68,6%)
cT3	10 (19,6%)
Stade cN (TNM)	
cN0	23 (45,1%)
cN1/cN2/cN3	28 (54,9%)
Taille tumorale radiographique (mm+/- DS)	33 \pm 15
Type histologique	
Carcinome canalaire infiltrant	51 (100%)
Carcinome lobulaire infiltrant	0
Scarff Bloom Richardson (SBR)	
I	4 (7,8%)
II	20 (39,2%)
III	24 (47%)
non disponible	3 (6%)
Ki67	
\leq 14%	2 (3,9%)
15 à 30%	9 (17,7%)
\geq 30%	40 (78,4%)
Récepteurs hormonaux	
RO-/RP-	13 (25,5%)
RO+/RP-	11 (21,5%)
RO+/RP+	27 (53%)

abréviations : DS = Déviation standard, RO= Récepteurs aux oestrogènes, RP = Récepteurs à la progestérone

RO+=RO \geq 10%, RP \geq 10%

Tableau 3 : Chirurgie et résultats histologiques définitifs

Caractéristiques	Valeurs (n=51)
Chirurgie mammaire	
Segmentectomie	28 (55%)
Mastectomie	23 (45%)
Curage axillaire	
Nombre de ganglions prélevés (moyenne+/-DS)	13,4±5,7
Patientes ayant un envahissement ganglionnaire	16 (31,4%)
Nombre de ganglions prélevés (moyenne+/-DS)	11,7±4,6
Nombre de ganglions envahis (moyenne +/-DS)	2,6±3
pCR*	
Oui	21 (41,2%)
Non	30 (58,8%)
Taille tumorale résiduelle en mm (moyenne +/-DS)	1,2±2,5
Effet sur la taille tumorale initiale	
Diminution	51 (100%)
Stabilité	0 (0%)
Réduction	0 (0%)

Abréviation : pCR* (pathologic complete response) = ypT0/isN0, DS= déviation standard

Tableau 4 : Variables associées à la pCR après chimiothérapie néo-adjuvante par trastuzumab. Analyse univariée et multivariée.

Variables	pCR			
	analyse univariée		analyse multivariée	
	OR (IC95%)	P value	OR (IC95%)	P value
PET ₂ .SUV _{max}	0,6 (0,33-1,10)	0,06	0,63 (0,32-1,25)	0,19
ΔSUV _{tum}	0,99 (0,96-1,01)	0,04	0,99 (0,96-1,03)	0,61
Récepteurs hormonaux				
RO-/RP-		1		
RO+/RP+ et RO+/RP-	0,50 (0,13-1,79)	0,45		
Age	1,03 (0,98-1,08)	0,21		
Ménopause	1,75 (0,54-5,61)	0,35		
cT (TNM)	1,89 (0,66-5,42)	0,23		
cN (TNM)	1,67 (0,65-4,31)	0,29		
Mitoses (SBR)	3,52 (1,17-10,6)	0,02	3,24 (1,03-10,12)	0,04
Ki67	1,02 (0,77-1,35)	0,11		

Abréviations : RO = Récepteurs aux oestrogènes; RP = Récepteurs à la progestérone
RO+=RO≥10% ; RP+=RP≥10%

Tableau 5 : Performances des prédicteurs et de leur association

Prédicteurs de pCR	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Nomogramme CGFL/Curie	76% [58-90%]	57% [43-66%]	55% [42-65%]	77% [59-90%]
PET ₂ .SUV _{max}	67% [48-81%]	77% [64-87%]	67% [48-82%]	77% [64-87%]
Prédiction combinée, loi 1 ¹	80% [61-93%]	42% [30-50%]	47% [36-55%]	76% [54-92%]
Prédiction combinée loi 2 ²	33% [24-38%]	78% [65-88%]	81% [61-95%]	23% [14-29%]

(1) loi 1 : Si un des deux modèles ou les deux modèles prédisent la présence de pCR = Présence de pCR

(2) loi 2 : Si un des deux modèles ou les deux modèles prédisent l'absence de pCR = Absence de pCR