

SYNOPSIS

Titre de l'étude	Evaluation de la discordance du statut hormonal de lésions métastatiques lors d'une première rechute d'un cancer du sein exprimant initialement les récepteurs aux œstrogènes : une étude pilote quant à l'intérêt de la tomographie par émission de positrons (TEP) au 16α-[18F]-fluoro-17β-œstradiol (FES).
Acronyme	EstroTEPCOMPARE
N° IDRCB	2018-A01132-53
Promoteur	Centre Georges François Leclerc
Investigateur coordonnateur	Dr Claire Tabouret-Viaud
Centres investigateurs	Centre Georges-François Leclerc (Dijon)
Population	<p>Patientes présentant un cancer du sein en première rechute métastatique traitées préalablement avec une intention curative, avec une tumeur primitive RO+ histologiquement, présentant au minimum une métastase extra-hépatique, candidates à un traitement par hormonothérapie (ou incluant de l'hormonothérapie).</p>
Rationnel	<p>Le cancer du sein est un enjeu majeur de santé publique puisqu'il constitue, malgré les avancées thérapeutiques, la première cause de décès par cancer chez la femme en Europe.</p> <p>Plusieurs traitements peuvent être proposés au cas par cas selon l'état général de la patiente, les caractéristiques de la tumeur initiale et le stade de la maladie. Les différents traitements possibles dans un contexte de rechute métastatique d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs sont d'une part des traitements systémiques, tels que l'hormonothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, et d'éventuels soins de support, mais aussi dans certains cas des traitements locaux tels que la chirurgie et la radiothérapie.</p> <p>L'analyse comparative de tumeurs mammaires primitives et de leurs métastases a mis en évidence le rôle essentiel de l'hétérogénéité tumorale, à la fois dans le temps et l'espace, dans la progression de la maladie et la survenue d'une résistance aux traitements. La prise en compte de cette hétérogénéité intratumorale représente un axe majeur d'amélioration de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein.</p> <p>L'utilisation de radiotraceurs innovants tels que le 16α-[18F]-fluoro-17β-œstradiol (FES) pourra permettre à l'avenir de mieux évaluer cette hétérogénéité tumorale chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique grâce à une caractérisation non-invasive des différentes lésions. On pourra ainsi proposer à chaque patiente une prise en charge plus personnalisée avec éventuellement l'administration, en plus du traitement systémique, d'un traitement local adapté aux caractéristiques de certaines lésions secondaires susceptibles de répondre moins bien au traitement systémique.</p> <p>Dans le cadre spécifique de cette étude pilote, nous souhaiterions estimer le nombre de patientes et le nombre de sites métastatiques concernés par une hétérogénéité tumorale d'expression des récepteurs aux œstrogènes, et qui pourraient bénéficier d'une prise en charge spécifique.</p> <p>Cette étude concernera une population de patientes en première récurrence métastatique d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs initialement, avec au minimum une métastase, candidates à un traitement par hormonothérapie.</p>

Objectifs de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Objectif principal</u> Déterminer les taux de discordance concernant l'expression des RO entre les différentes lésions métastatiques chez des patientes en première récurrence métastatique d'un cancer du sein exprimant initialement les RO. • <u>Objectif secondaire</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Etudier l'influence que pourrait avoir la TEP au FES sur d'éventuelles modifications de prise en charge thérapeutique chez ces patientes. 2. Déterminer le taux de patientes présentant des lésions supplémentaires positives au FES mais non-FDG avides. Ceci permettra de savoir dans quelle mesure la TEP au FES peut affiner le bilan d'extension par TEP au FDG. 3. Evaluer la réponse à la chimiothérapie 3 mois après sa mise en place grâce à la TEP au FDG réalisée en routine clinique.
Critères d'évaluation de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Critère de jugement principal</u> L'expression des RO par les métastases sera déterminée par TEP au FES. Les métastases seront considérées comme exprimant les RO si elles présentent une hyperfixation significative au FES (SUVmax $\geq 1,5$). On pourra ainsi constituer 3 groupes selon les caractéristiques des métastases: <ul style="list-style-type: none"> - FDG+ / FES+ - FDG+ / FES- - FDG- / FES+. Le critère de jugement principal sera la détermination du nombre de lésions FDG+ / FES- par rapport au nombre de lésions FDG+ / FES+. L'examen de référence pour le diagnostic de métastase sera donc l'examen TEP-TDM au FDG. • <u>Critère de jugement secondaire</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion de patientes pour lesquelles le résultat de la TEP au FES pourrait entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique. Un comité d'experts composé de deux radiothérapeutes, d'un médecin nucléaire et de deux oncologues étudiera les images et le dossier clinique anonymisés des patientes avec une discordance de l'expression des RO selon les résultats de la TEP au FDG initiale et de la TEP au FES, sans prendre connaissance des résultats de la TEP au FDG de contrôle qui sera réalisée à 3 mois du début du traitement. Ce comité déterminera quelle proportion de ces patientes aurait pu bénéficier d'une modification de la prise en charge thérapeutique au vu des résultats de la TEP au FES, avec par exemple l'introduction d'une chimiothérapie au lieu d'une hormonothérapie, ou la mise en place d'un traitement ciblé par radiothérapie externe ou par SBRT sur les métastases FDG+/FES-. La radiothérapie externe ciblée et la SBRT ne faisant pas partie d'une prise en charge standard, ils sortent du cadre de cette étude. 2. Nombre de lésions positives au FES mais non-FDG avides (FDG- / FES+). 3. Réponse au traitement évaluée par TEP au FDG dans le cadre du suivi systématique à 3 mois du début de la chimiothérapie (en particulier, calcul du deltaSUV pour chaque lésion identifiée sur la TEP au FDG initiale).
Nombre de participants prévu	25 patientes

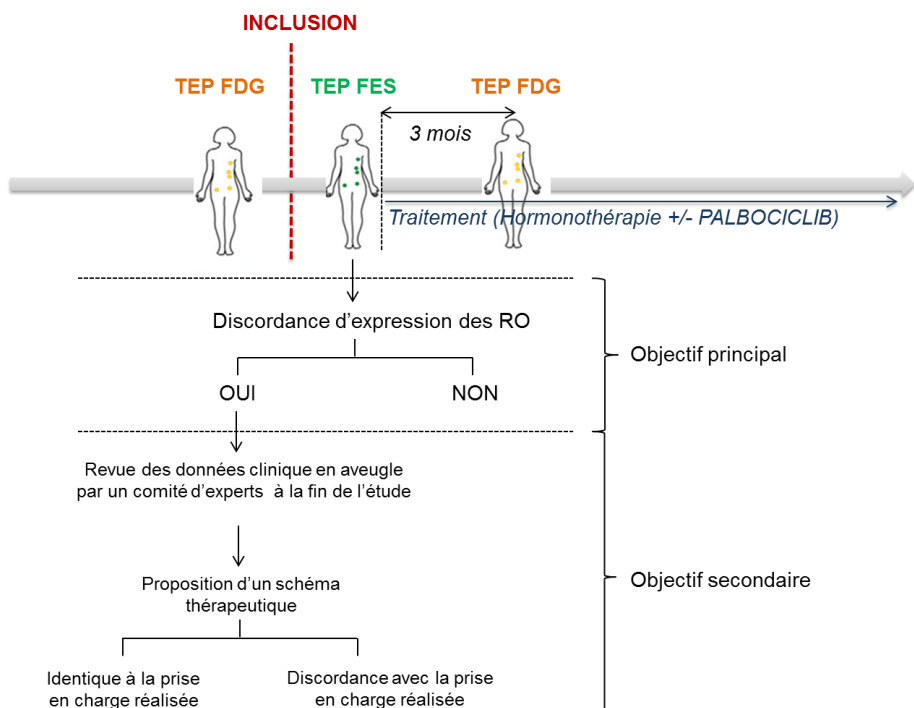
Sélection des sujets

Critères d'inclusion :

1. Score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2
2. Cancer du sein stade IV (TNM selon l'AJCC)
3. Tumeur primitive exprimant les RO (>10%)
4. Patiente candidate à un traitement par hormonothérapie (ou associant de l'hormonothérapie) ciblant les récepteurs à l'œstrogène en tant que traitement de première ligne dans un contexte de première récurrence métastatique (choix indépendant et libre du médecin oncologue en charge de la patiente)
5. Absence de surexpression de HER2 au sein de la tumeur (statut HER2 déterminé par IHC ou par FISH)
6. Absence de traitement antérieur pour la maladie métastatique
7. Statut métastatique confirmé par une TEP/TDM au 18F-FDG réalisée dans le mois précédent l'inclusion
8. Espérance de vie estimée à plus de 3 mois
9. Patiente apte à comprendre et à donner son consentement éclairé par signature pour sa participation à l'étude
10. Patiente affiliée au régime de sécurité sociale ou équivalent

Critères de non inclusion

1. Cancer du sein triple négatif
2. Surexpression HER2 +++
3. Cancer métastatique d'emblée
4. Atteinte métastatique exclusivement hépatique
5. Métastases cérébrales symptomatiques
6. Cancer bilatéral
7. Impossibilité de rester allongée ou de maintenir la position lors de l'acquisition TEP/TDM
8. Pathologie intercurrente non contrôlée engageant le pronostic vital à court terme
9. Diabète non contrôlé
10. Antécédent de réaction allergique attribuée à un composé chimique ou biologique apparenté au FDG ou au FES
11. Atteinte psychiatrique ou conditions sociales qui limiteraient la disponibilité et l'observance de la patiente aux différentes étapes de l'étude.
12. Femme enceinte (test de grossesse obligatoire à l'inclusion) ou qui allaite

<p>Schéma de l'étude</p>	
<p>Résultats attendus et alternative</p>	<p>Un nombre non négligeable de patientes pourraient présenter une discordance de l'expression des RO au sein des différents sites métastatiques. Les métastases n'exprimant pas les RO répondront sans doute moins bien au traitement par hormonothérapie. Une radiothérapie externe ou une SBRT pourraient à l'avenir, si cette étude pilote en démontre la faisabilité, être proposées pour traiter plus efficacement, par exemple de façon ciblée, ces localisations secondaires RO-, en plus de l'hormonothérapie qui constitue actuellement le traitement standard pour ces patientes.</p>
<p>Durée de l'étude</p>	<p> Durée d'inclusion : 1 an Durée totale moyenne pour une personne se prêtant à la recherche : 3 mois Durée totale de l'étude de l'étude : 1 an et 3 mois </p>