

# Evaluation prospective monocentrique du trastuzumab administré concomitamment à la radiothérapie mammaire locorégionale

J. Jacob, L. Belin, J-Y. Pierga, A. Gobillion, R. Dendale,  
P. Beuzeboc, F. Campana, A. Fourquet, Y.M. Kirova.

4<sup>e</sup> Journée « Cancers au Féminin »

05 février 2014



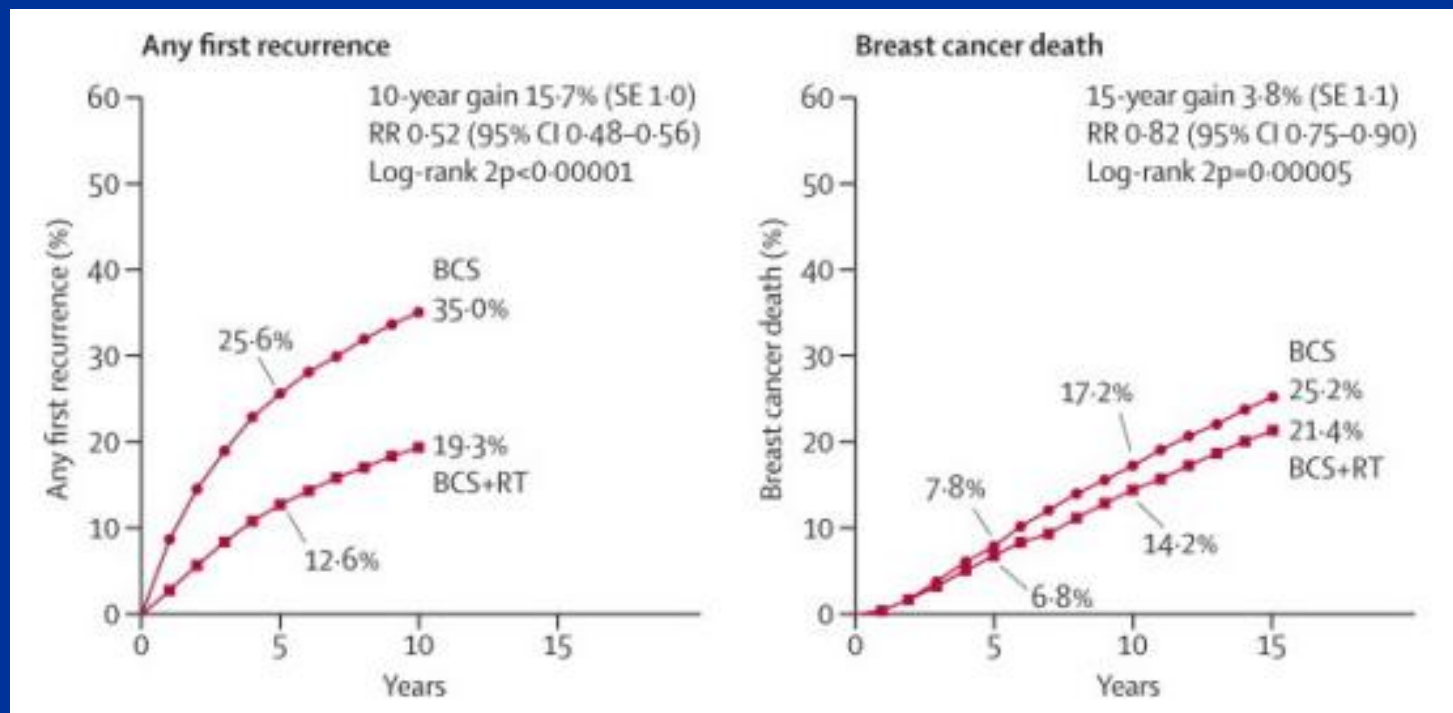
# Plan

- Introduction
- Patientes et méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

# Introduction

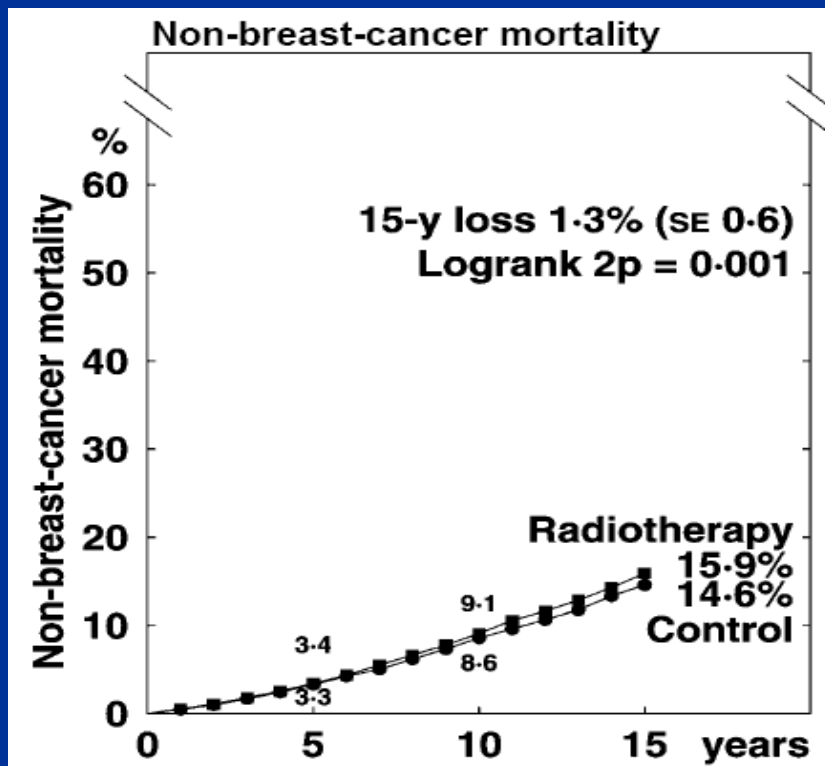
## ■ Radiothérapie mammaire adjuvante

- Méta-analyses (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2011*)



# Introduction

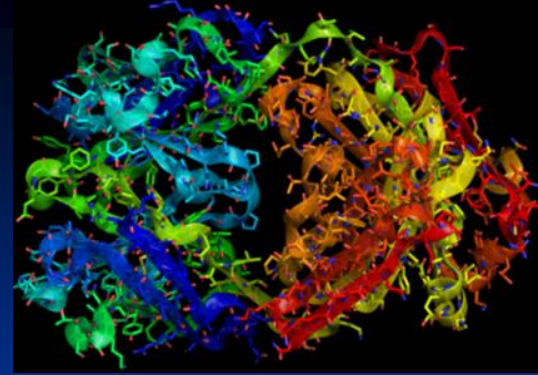
- Radiothérapie mammaire adjuvante
  - Méta-analyses (Clarke et al., *Lancet* 2005)



**Mortality before recurrence from causes other than breast cancer:**

- by cause					
Circulatory disease	1510	77.6	345.4	1.25 (0.06)	0.00003
Heart disease, etc <sup>§</sup>	1106	60.7	252.7	1.27 (0.07)	0.0001
Stroke	345	9.1	80.9	1.12 (0.12)	0.3
Pulmonary embolism	59	7.8	11.8	1.94 (0.41)	0.02
Other specified cause	1455	6.4	335.8	1.02 (0.06)	0.7
Lung cancer (162)	156	21.7	37.5	1.78 (0.22)	0.0004
Oesophagus cancer (150)	23	4.9	5.6	2.40 (0.68)	0.04
Leukaemia (204-208)	31	2.4	7.0	1.40 (0.45)	0.4
Soft-tissue sarcoma (158, 171)	7	1.3	1.7	2.13 (1.14)	0.3
Respiratory disease (460-519, 786)	241	-1.0	55.5	0.98 (0.13)	0.9
Other known cause	997	-22.9	228.5	0.90 (0.06)	0.1
Unspecified cause, not breast cancer	701	7.8	159.4	1.05 (0.08)	0.5
- by years since randomisation (and, for deaths, mean year of randomisation)					
0-4 (1976)	756	7.4	176.4	1.04 (0.08)	0.6
5-14 (1975)	1513	37.7	348.4	1.11 (0.06)	0.05
15+ (1970)	1397	46.9	304.8	1.17 (0.06)	0.01
- by age at randomisation					
<50	554	27.4	129.6	1.24 (0.10)	0.02
50+	3112	64.4	699.8	1.10 (0.04)	0.02
<b>Total non-breast-cancer deaths<sup>l</sup></b>	<b>3666</b>	<b>91.8</b>	<b>829.4</b>	<b>1.12 (0.04)</b>	<b>0.001</b>

# Introduction



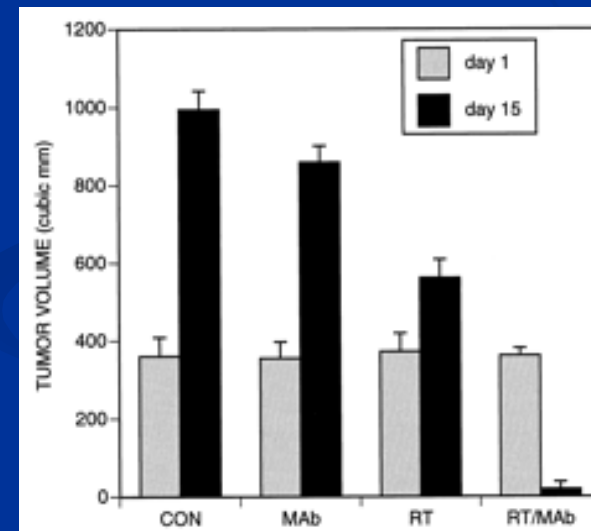
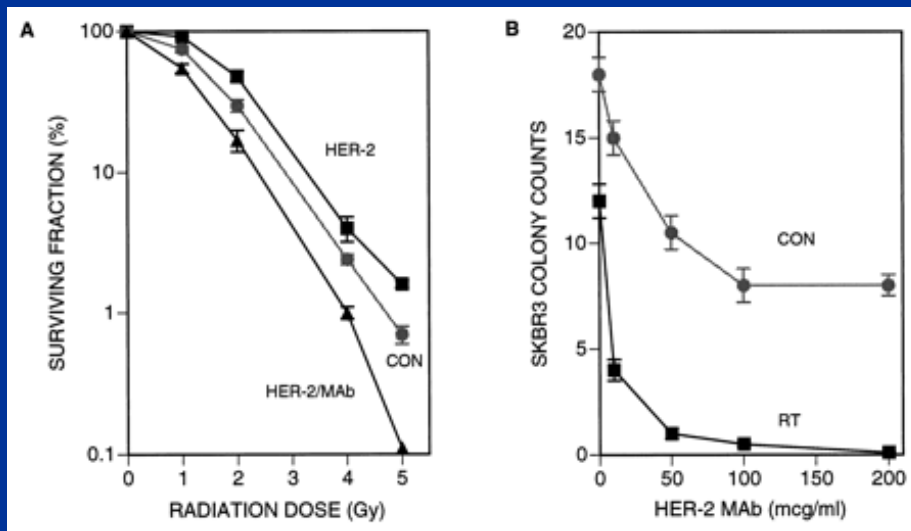
## ■ Trastuzumab

- Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)
- Surexpression HER2: **20-25%** des cancers du sein (Spector et al., *J Clin Oncol* 2009)
  - Pronostic oncologique défavorable (Voduc et al., *J Clin Oncol* 2010; Slamon et al., *Science* 1987)
- **Bénéfice en survie globale**
  - Situation métastatique (Slamon et al., *N Engl J Med* 2001)
  - Situation adjuvante (Piccart-Gebhart et al., *N Engl J Med* 2005; Joensuu et al., *N Engl J Med* 2006; Romond et al., *N Engl J Med* 2005)
- **Toxicité cardiaque**
  - **Risque significatif de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)** (Halyard et al., *J Clin Oncol* 2009; Piccart-Gebhart et al., *N Engl J Med* 2005; (Tan-Chiu et al., *J Clin Oncol* 2005)

# Introduction

## ■ Association radiothérapie mammaire et trastuzumab

- Effet radiosensibilisant *in vitro* et *in vivo* (Pietras et al., *Cancer Res* 1999)



- **Toxicités** diverses (Belkacémi et al., *Ann Oncol* 2008; Caussa et al., *European Journal of Cancer* 2011)

# Introduction

## ■ Objectifs

### ■ Evaluation prospective

#### ■ Tolérance

- Toxicités cardiaques, cutanées, œsophagiennes

#### ■ Efficacité oncologique

- Contrôles locorégional et à distance
- Survie globale

# Plan

- Introduction
- Patientes et Méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion



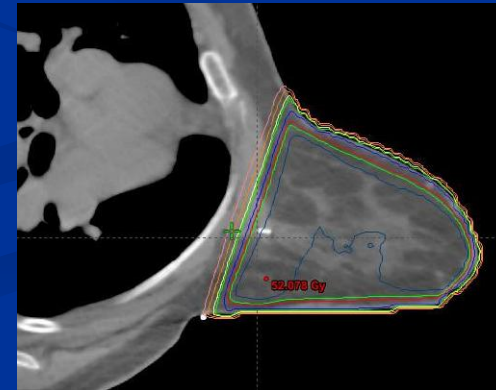
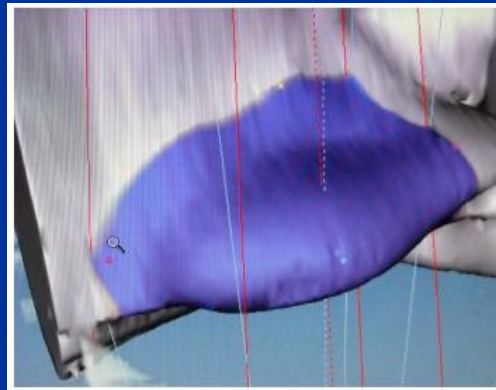
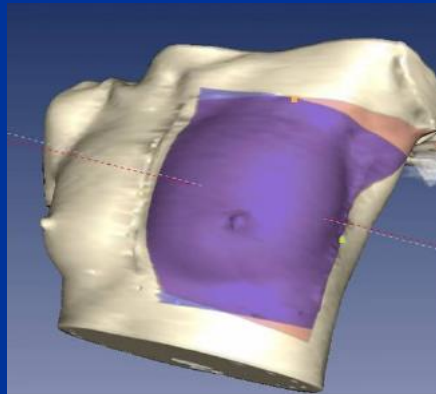
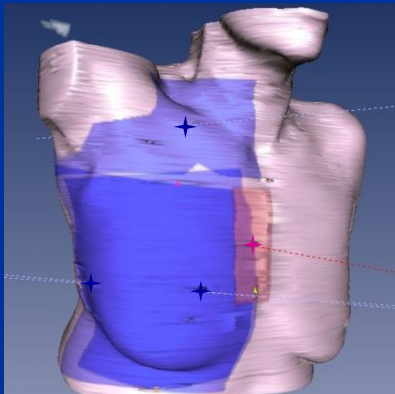
# Patientes et méthodes

- Etude prospective monocentrique
- Période d'inclusion: 2000-2009
- Critères d'inclusion:
  - Carcinome mammaire infiltrant histologiquement prouvé, présentant une surexpression du récepteur HER2 (Wolff et al., *J Clin Oncol* 2007)
  - Carcinome mammaire infiltrant non métastatique
  - Trastuzumab concomitant à la radiothérapie
- Critères d'exclusion:
  - Carcinomes mammaires métastatiques d'emblée
  - Carcinome mammaire bilatéral
  - Tumeur mammaire récidivante
  - Radiothérapie hypofractionnée

# Patientes et méthodes

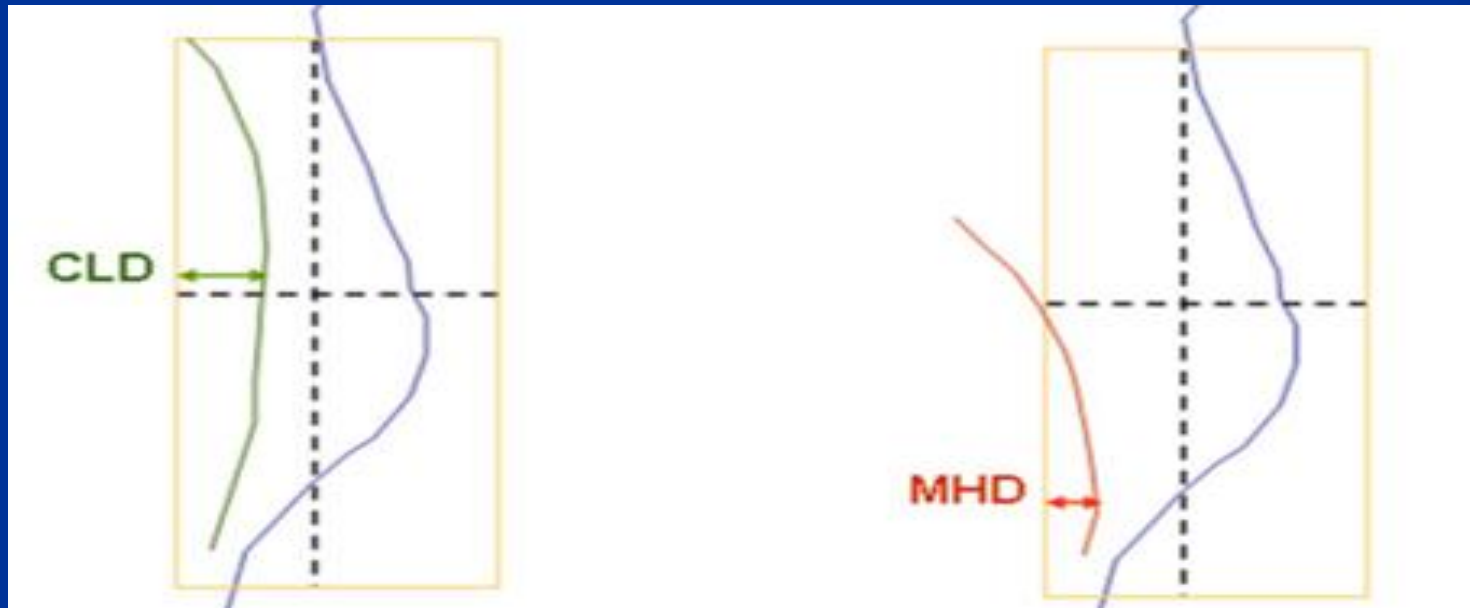
## ■ Radiothérapie

- Radiothérapie adjuvante
- Fractionnement conventionnel: 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine
  - Doses prescrites
    - Sein: 50 Gy
    - Aires ganglionnaires: 46 Gy
    - Complément lit tumoral: 16 Gy
- Position de traitement: décubitus dorsal ou décubitus latéral isocentrique (DLI)



# Patientes et méthodes

- Radiothérapie
  - Etude dosimétrique
    - *Central Lung Distance (CLD)*
    - *Maximal Heart Distance (MHD)*



# Patientes et méthodes

## ■ Trastuzumab

- Plan de traitement:
  - 8 mg/kg (dose de charge) puis 6 mg/kg toutes les trois semaines
- Durée: un an

## ■ Chimiothérapie

- Néo-adjuvante à la chirurgie: anthracyclines, taxanes, 5-fluorouracile (5-FU), cyclophosphamide,
- Adjuvante à la chirurgie et précédant la radiothérapie : 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide, docétaxel,
- Concomitante à la radiothérapie: 5-FU, vinorelbine

# Patientes et méthodes

- **Evaluation des toxicités aiguës et tardives**
  - Classification CTCAE version 3.0
  - Toxicités aiguës: **dans les 6 mois** suivant l'initiation de la radiothérapie
  
  - Toxicités cutanées et œsophagiennes
    - Consultation hebdomadaire en cours de radiothérapie
    - Surveillance clinique semestrielle pendant 5 ans puis annuelle
  
  - Toxicités cardiaques
    - **Seuil de FEVG normale:  $\geq 55\%$**  (Piccart-Gebhart et al., *N Engl J Med* 2005)
    - Surveillance FEVG: échographie et/ou scintigraphie
    - ECV (Halyard et al., *J Clin Oncol* 2009)
      - Décès d'origine cardio-vasculaire certaine
      - Décès d'origine cardio-vasculaire probable
      - ICC symptomatique

# Patientes et méthodes

## ■ Evaluation de l'efficacité

- Récidive locorégionale
- Evolutivité métastatique

## ■ Evaluation prospective

- Méthode de Kaplan-Meier
- Actualisation des données à la date des dernières nouvelles

## ■ Outils statistiques

- Descriptions et tests usuels (T-test ou test de  $\chi^2$  ou de Fisher)

# Plan

- Introduction
- Patientes et méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

# Résultats

- 308 patientes (ptes)
- Suivi médian: 50,2 mois (13,0-126,0)
- Age médian: 52 ans (25-83)
- Latéralité du sein traité
  - sein gauche: 155 ptes (50,3%)
- Taille tumorale clinique

T0	T1	T2	T3	T4	Tx
1 (0,3%)	130 (42,2%)	122 (39,6%)	30 (9,7%)	19 (6,2%)	6 (1,9%)

- Envahissement ganglionnaire clinique

N-	N+	Nx
175 (56,8%)	132 (42,9%)	1 (0,3%)



# Résultats

## ■ Chirurgie

- Chirurgie conservatrice: **189 ptes (61,4%)**
- Mastectomie totale: **105 ptes (34,1%)**
- Curage axillaire: **213 ptes (69,1%)**

## ■ Radiothérapie

- Doses médianes
  - Sein: **50 Gy (41-55)**
  - Complément lit tumoral: **16 Gy (2-27)**
  - Paroi: **50 Gy (43-52)**
  - CMI, aires sus- et sous-claviculaires: **46 Gy (40-52)**
- Distances médianes
  - CLD: **7 mm (0-24)**
  - MHD: **5 mm (0-19)**
- Position de traitement: **71 ptes (23,1%)** traitées en DLI
- CMI: **227 ptes (73,7%)** traitées

# Résultats

## ■ Trastuzumab

- Dose médiane: 6145 mg (1845-29180)
- Durée médiane: 11,7 mois (2,6-61,8)

## ■ Chimiothérapie

- En situation néo-adjuvante ou adjuvante:
  - Anthracyclines: 280 ptes (90,9%)
  - Dose médiane équivalente d'épirubicine: 498 mg (69-999)
  - Taxanes: 293 ptes (95,1%)
  - 5-FU: 242 ptes (78,6%)

## ■ Hormonothérapie

- Tamoxifène: 30 ptes (9,7%)
- Agonistes de la *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*: 42 ptes (13,6%)
- Anti-aromatase: 76 ptes (24,7%)

# Résultats

- Toxicités aiguës
  - 308 ptes (100%) évaluées
  - Epithélite: 305 ptes (99,0%)
  - Œsophagite: 31 ptes (10,1%)

Toxicités	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Epithélite	226 (73,4%)	67 (21,8%)	12 (3,9%)	305 (99,0%)
Œsophagite	26 (8,4%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	31 (10,1%)

# Résultats

## ■ Toxicités tardives

- Première évaluation clinique à 23 mois (médiane) de la fin de la radiothérapie: **286 ptes (92,9%)**

Toxicités	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Télangiectasies	14 (4,9%)	10 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (8,4%)
Douleur locale	39 (13,7%)	8 (2,8%)	0 (0%)	2 (0,7%)	49 (17,1%)
Fibrose cutanée	53 (18,6%)	20 (7,0%)	0 (0%)	0 (0%)	73 (25,6%)
Lymphoedème	16 (5,6%)	3 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (6,7%)

# Résultats

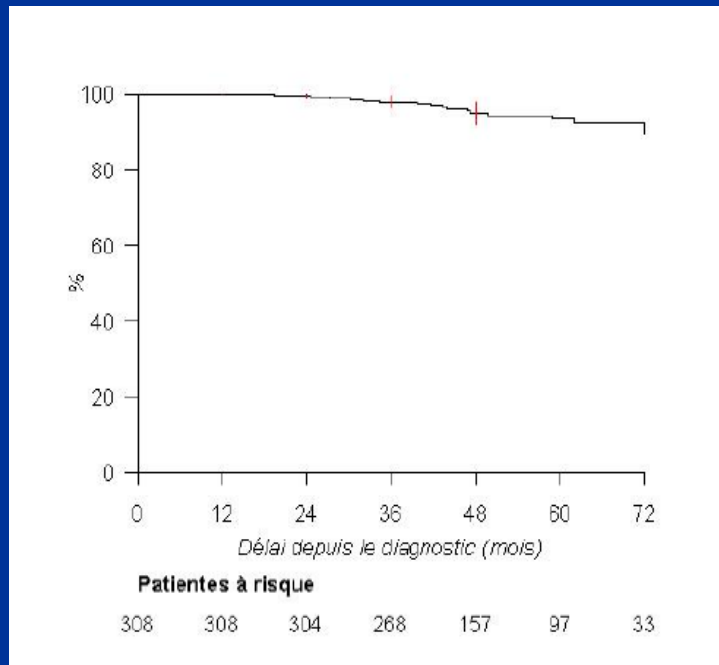
- **Toxicités cardiaques**
  - A l'initiation de la radiothérapie:
    - FEVG altérée: **19 ptes (6,2%)**
  - Dans les suites de la radiothérapie

Evènements	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Altération de la FEVG au cours du suivi post-radiothérapie	17 (5,5%)	7 (2,3%)	2 (0,6%)	26 (8,4%)
Délai médian de récupération de la FEVG	13,1 mois (0,7-43,4)			20 (6,5%)
Interruption du trastuzumab pour altération de la FEVG	18 (5,8%)			
ECV	3 (1,0%)			
Autres toxicités	22 (7,1%)			

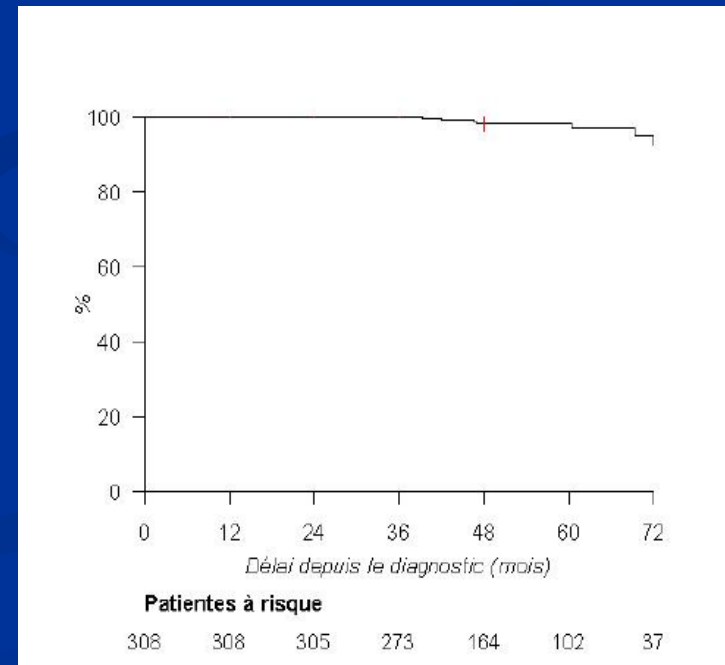
# Résultats

- **Evaluation de l'efficacité oncologique: données à 4 ans**
  - Contrôle locorégional: **95%** IC 95% [92;98]
  - Survie globale: **98%** IC 95% [96;100]

Intervalle libre sans récurrence locorégionale



Survie globale



# Plan

- Introduction
- Patientes et méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

# Discussion

- **Radiothérapie et trastuzumab**
  - Toxicités aiguës cutanées et œsophagiennes modérées
  - Toxicités cutanées tardives acceptables
    - Confirmation des résultats de l'étude initiale
    - Données observées dans la Littérature (Halyard et al., *J Clin Oncol* 2009)
  - Efficacité oncologique confirmée (Horton et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010)



# Discussion

## ■ Toxicité cardiaque

### ■ Radiothérapie de la CMI

- Bénéfice en survie globale sans risque accru de complications létales (Poortmans et al., *European Journal of Cancer* 2013)
- Bénéfice en survie sans maladie (Whelan et al., *American Society of Clinical Oncology Annual Congress* 2011)

### ■ Techniques de radiothérapie:

- DLI
- Contraintes de doses

### ■ En cours d'évaluation

- Doses moyennes au cœur, à l'artère interventriculaire antérieure (Taylor et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007),
- Troponine I (Cardinale et al., *J Clin Oncol* 2010)
- Biologie moléculaire (Beauclair et al., *Ann Oncol* 2007)

# Plan

- Introduction
- Patientes et méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

# Conclusion

- Le trastuzumab peut être administré concomitamment à la radiothérapie mammaire locorégionale
- Utilisation de techniques de radiothérapie adaptées
- Poursuite de la surveillance dans cette population de patientes