

Association radiothérapie et traitements systémiques dans la prise en charge du cancer du sein localisé ou localement avancé

Actualités en radiothérapie – Session jeunes

Chloé BUCHALET – Pr Céline BOURGIER

SFSPM - 8 Novembre 2023



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE



Pas de conflit d'intérêt

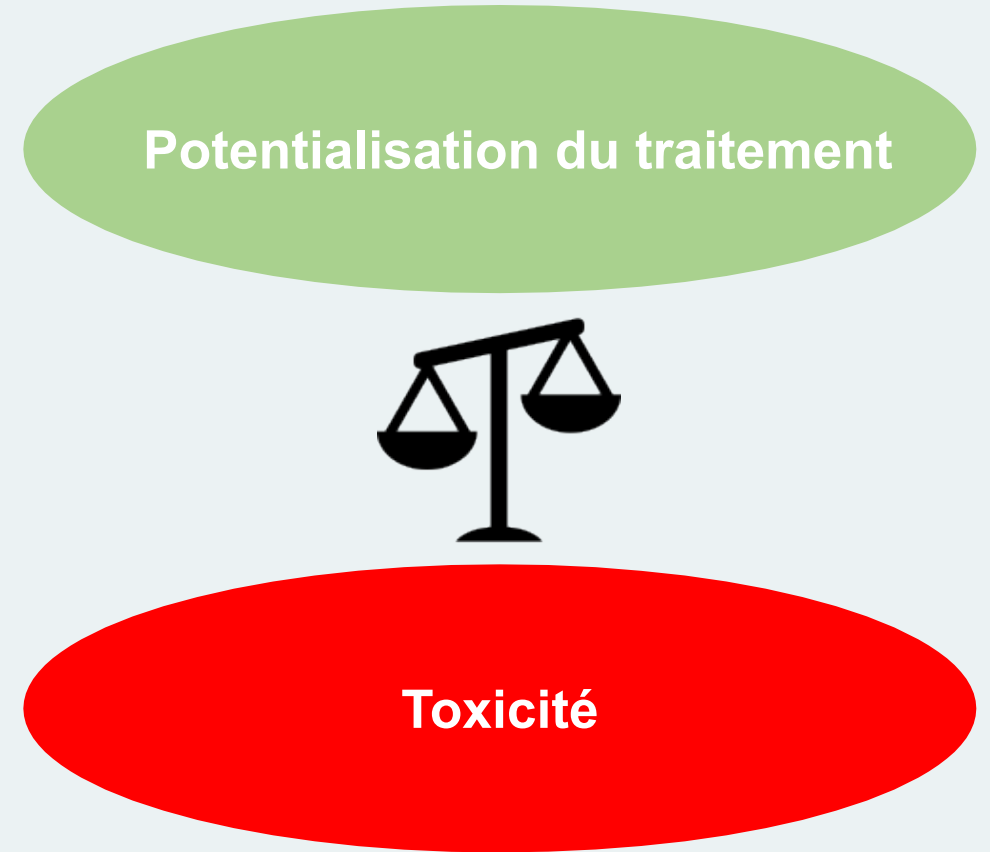
Graphisme : Freepik

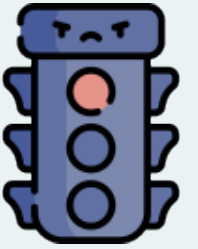
Contexte

- Cancer du sein : + 60000 nouveaux cas en France en 2023 (données INCa)
- Rôle clé de la radiothérapie dans le traitement local (80% patientes)
- Essor des nouvelles thérapeutiques systémiques néoadjuvantes/ adjuvantes

Plan

- Hormonothérapie
- Anti CDK4/6
- Anti HER2 (non ADC)
- Anti HER2 (ADC)
- PARPi
- Immunothérapie

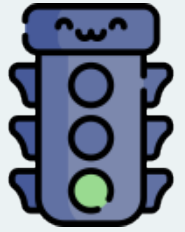




Hormonothérapie : Tamoxifène

Indication : Cancer du sein RH+ en adjuvant femmes non ménopausées
ou mauvaise tolérance des IA chez femmes ménopausées

- Résultats pré-cliniques :
 - Majoration du TGF- β et cytokines pro-fibrosantes (*Colletta et al, Br J. Cancer, 1990*)
 - Inhibition du TGF- β et de la différenciation en myofibroblastes (*Carthy et al, J Cell Oncol, 2015*)
- Anciennes séries : Majoration du risque de fibrose pulmonaire (Tox tardive)
Bentsen et al, J Natl Cancer Inst, 1996
- *Bourgier et al, Oncotarget, 2018* : Effet de la radiosensibilité intrinsèque et intérêt d'identifier les patientes les plus à risque ?
- En routine clinique : Tamoxifène séquentiel, débuté après la RT



Hormonothérapie : IA

Indication : Cancer du sein RH+ adjuvant femmes ménopausées et femmes non ménopausées (analogues LH-RH)

- Résultats pré-cliniques :
Azria et al, Breast Cancer Res, 2005
Réduction significative de la croissance cellulaire avec Letrozole concomitant
- Toxicité :
Azria et al, The Lancet Oncology, 2010
Phase II randomisée, 150 patientes, Letrozole + RT séquentielle ou concomitante
Pas de différence de toxicité
Possibilité d'associer IA et radiothérapie concomitante

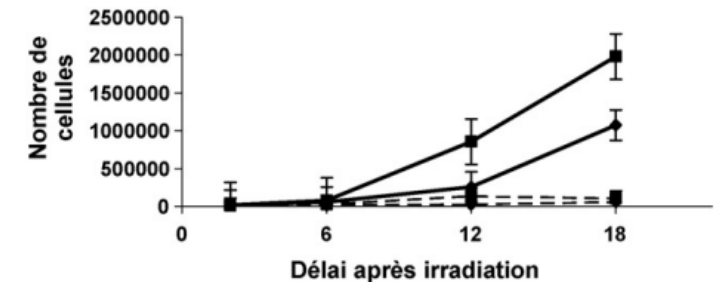


Fig. 2. Numération cellulaire. La prolifération des MCF-7CA a été inhibée respectivement de 76 % et de 85 % avec letrozole plus 2 Gy par comparaison à l'irradiation seule après 12 et 18 jours après irradiation. Les traits pleins (□) et (◇) représentent respectivement l'irradiation seule à 2 Gy et 4 Gy. Les traits en pointillé (□) et (◇) représentent respectivement l'irradiation plus letrozole à 2 Gy et à 4 Gy.

Anti CDK4/6

Indication :

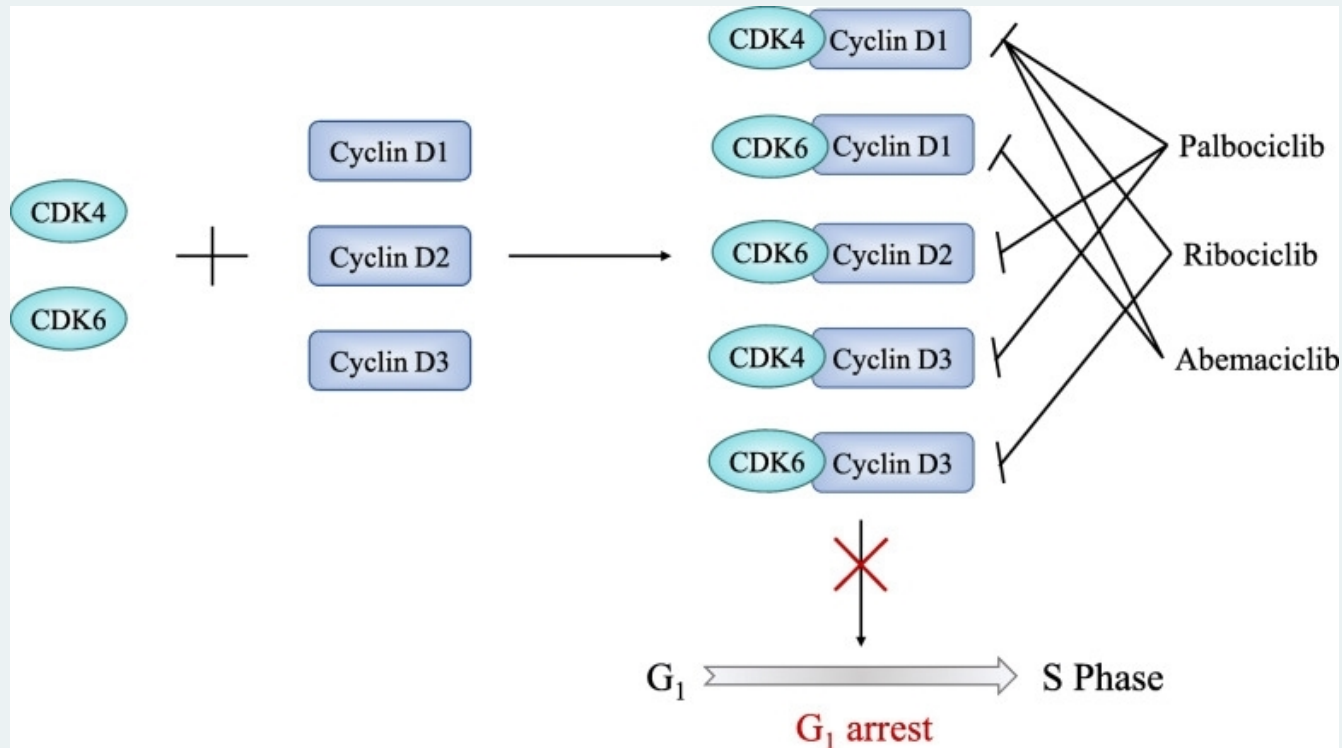
- Abemaciclib : Traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- avec atteinte ganglionnaire ($\geq 4N+$ ou 1 à 3N+ et G3 et tumeur ≥ 5 cm) *ATU, Juin 2023*

NATALEE (Slammon et al., 2023)	monarchE (Johnston et al., 2022)
Ribociclib	Abemaciclib
Stade II Stade III	4N+ 1 à 3N+ et G3 et Tumeur > 5cm
Améliore survie sans maladie	Améliore survie sans récurrence

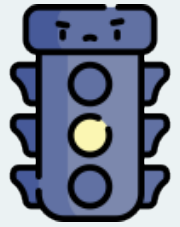
Pas de radiothérapie concomitante dans ces essais

Anti CDK4/6

Blocage dans le cycle cellulaire en phase G1 : effet radiosensibilisant ?



Yang et al, J Exp Clin Cancer Res, 2020



Anti CDK4/6 : Toxicités ?

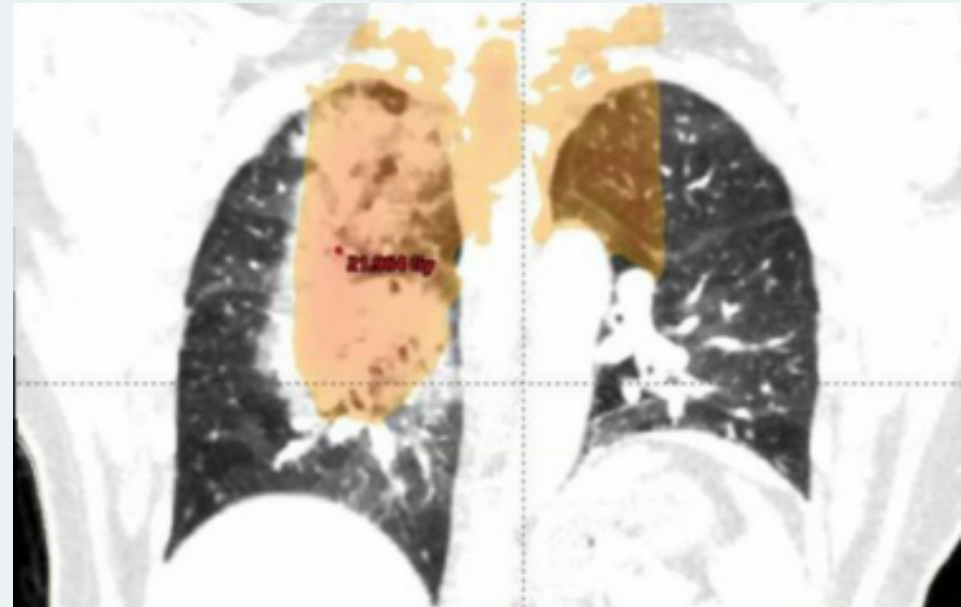
- Peu de données dans la littérature
- Cases reports : *David et al, Trans Oncol, 2021* (RT palliative)

Patiente de 43 ans, irradiation médiastinale
20Gy/5F (V20 poumon = 33%, MLD poumon
G=10Gy, MLD poumon Dt = 13 Gy)

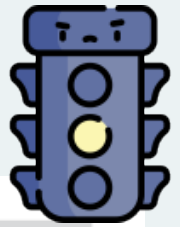
Amélioration initiale des symptômes

4 mois après RT : début Palbociclib 125mg/j
1 semaine après début Palbociclib : dyspnée,
dégradation clinique

=> Pneumopathie G5



- Proposition initiale d'arrêter le traitement avant la RT (*1/2 vie*
Ribociclib = 32h; Palbociclib = 28,8h ; Abemaciclib = 24,8h ; Vidal)



Anti CDK4/6 : Toxicités ?

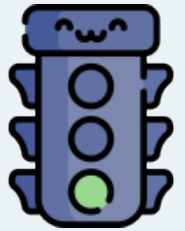
- *Beddok et al, Int J Cancer, 2023* :
Etude rétrospective, suivi médian 19 mois
27 patientes cancer sein RH+/HER2- métastatique de novo
RT locorégionale du sein + anti CDK4/6
Profil de tolérance acceptable avec pas de toxicité tardive sévère

Toxicities	Number of patients by toxicity grade (%)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Acute					
Neutropenia	9 (33.3%)	6 (22.2%)	2 (7.4%)	8 (29.7%)	2 (7.4%)
Dysphagia	22 (81.4%)	4 (14.8%)	1 (3.8%)	0	0
Pain	20 (74%)	6 (22.2%)	1 (3.8%)	0	0
Dermatitis	2 (7.4%)	15 (55.5%)	9 (33.3%)	1 (3.8%)	0
Late					
Neutropenia	7 (25.8%)	8 (29.7%)	9 (33.3%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)
Arm lymph edema	19 (70.3%)	8 (29.7%)	0	0	0
Breast fibrosis	23 (85.2%)	4 (14.8%)	0	0	0
Pulmonary fibrosis	23 (85.2%)	3 (11.4%)	1 (3.8%)	0	0

- Essai prospectif en cours : PALATINE (TTT locorégional + Letrozole + Palbociclib pour stade IV RH+/HER2-)

TABLE 2 Treatment delivery details.

	Nb	%
RT techniques		
3D-CRT	2	7.4
IMRT	1	3.8
TomoTherapy	7	25.8
VMAT	17	63
RT volumes		
CTV (cc, [median, IQR])	541.7 (376.4-911)	
PTV (cc, [median, IQR])	805 (677.4-1285)	
Dose in target volumes		
V _{95%} CTV (Gy, [median, IQR])	98.9 (95.2-100)	
V _{95%} PTV (Gy, [median, IQR])	95 (95-97)	
Dose in organ at risks		
Average heart (Gy, [median, IQR])	3.4 (2.6-4.5)	
Average ipsilateral lung (Gy, [median, IQR])	12.1 (10.7-14)	
V _{20Gy} ipsilateral lung (% [median, IQR])	20 (15.4-25)	
V _{30Gy} ipsilateral lung (% [median, IQR])	9.8 (7.1-12.8)	
Maximum ipsilateral brachial nerve plexus (D _{2%} , [median, IQR])	51.2 (49.4-52.2)	
Maximum esophagus (D _{2%} , [median, IQR])	42.2 (33.4-46.2)	
Overall treatment time of RT (days, IQR)	37 (35-42.5)	
Type of DCK4/6 inhibitor		
Palbociclib	24	88.6
Ribociclib	1	3.8
Abemaciclib	2	7.6
Overall treatment time of CDK 4/6 inhibitor (months, IQR)	26 (17-35)	



Anti HER2 (non ADC)

Etude Aphinity (*Piccart et al, JCO, 2021*) : bénéfice en DFS du Trastuzumab + Pertuzumab néoadjuvant pour patientes N+

APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up

TABLE 3. Summary of Adverse Events by Safety Analysis Population

Event	Pertuzumab (n = 2,364)	Placebo (n = 2,405)
Fatal adverse event ^a	22 (0.9%)	30 (1.2%)
Primary cardiac event ^b	18 (0.8%)	8 (0.3%)
Secondary cardiac event ^c	65 (2.7%)	68 (2.8%)
Identified automatically from LVEF assessments	50 (2.1%)	47 (2.0%)
Identified by the cardiac advisory board	15 (0.6%)	21 (0.9%)

Abbreviation: LVEF, left ventricular ejection fraction.

^aFor six of the patients, the fatal adverse event was a cardiac disorder—two (0.1%) in the pertuzumab group and four (0.2%) in the placebo group. For 30 of the patients, the fatal adverse event was in the superclass term neoplasms benign, malignant, and unspecified—13 (0.5%) patients in the pertuzumab group and 17 (0.7%) patients in the placebo arm. There was one pertuzumab patient with two fatal adverse events of a nervous system disorder.

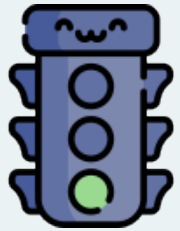
^bPrimary cardiac events are counted over the whole trial period, including post-treatment follow-up; one further primary cardiac event (heart failure) in the pertuzumab arm since the primary analysis.

^cSecondary cardiac events are counted up to the date of recurrence or the end of post-treatment follow-up, whichever occurs earlier, and are counted only for patients who have not had a primary cardiac event; one further patient with secondary cardiac event in each arm since the primary analysis.

*Radiothérapie
concomitante
autorisée*

*Pas de majoration
significative de la
toxicité notamment
cardiaque*

*Possible en
pratique courante*



Anti HER2 (ADC)

TDM-1 : Trastuzumab Emtansine

Etude KATHERINE : traitement adjuvant en cas de non-pCR cancer HER2+

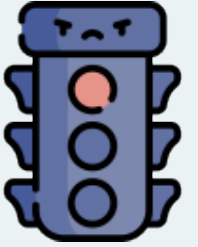
Salvestrini et al, Radiotherapy and Oncology, 2023

Revue de la littérature + méta-analyse (9 articles)

1813 patientes

Profil de tolérance acceptable pour RT locorégionale mammaire
(radiodermite G3 = 1%; pneumopathie G3 < 1%)

Anti HER2 (ADC)



Destiny-BREAST : Trastuzumab-Deruxtecan

Etudes en cours : Destiny-BREAST 05 (maladie résiduelle); Destiny-BREAST11 (néoadjuvant)

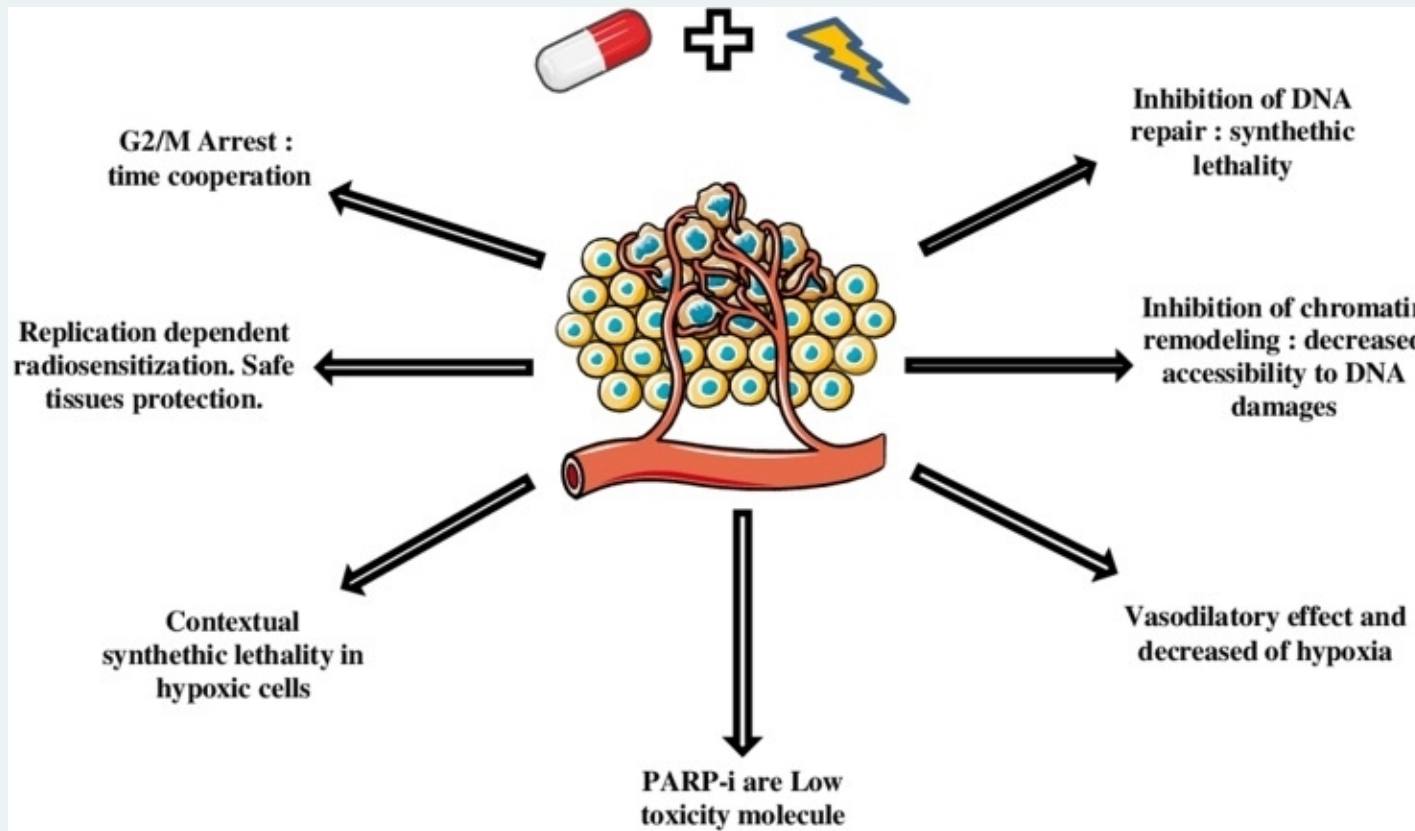
Peu de données en association avec RT, pas de RT concomitante dans les essais

Toxicité propre :

- Pneumopathie interstitielle (Destiny-BREAST01 : 13,6% dont Grade 5 = 4 patientes)
- Risque de toxicité cumulé : proposition d'arrêter le traitement en l'absence de données robustes dans la littérature

PARPi

Olaparib : indication HER2- haut risque BRCA mutés



Action radiosensibilisante en majorant les cassures double-brins ?

Létalité synthétique

Lesueur et al, Oncotarget, 2017

PARPi : Toxicités ?

- *Jagsi et al, JCO, 2018 :*

Phase I RT sein + aires
ganglionnaires et veliraparib
concomitant, 30 patientes

Pas de tox tardive G4 ou G5

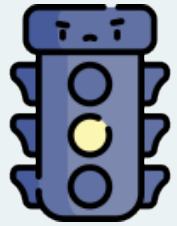
Mais toxicité G3 tardive (3 ans)

Interêt suivi prolongé

Table 4. Adverse Events Reported During Follow-Up, Regardless of Attribution

Adverse Event/Toxicity	Grade, No. of Patients								
	1-Year Follow-Up (n = 20)			2-Year Follow-Up (n = 18)			3-Year Follow-Up (n = 15)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Cardiac disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
Chest wall pain	2	3	0	1	1	0	1	2	1
Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	3	0	0	2	1	0	2	2	0
Fibrosis	2	0	2	3	2	3	1	0	6
Fracture	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphedema	6	2	0	6	3	0	4	2	3
Pericarditis	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Pleuritic pain	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Pruritus	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Skin induration	1	1	1	0	1	2	0	0	2
Skin hyperpigmentation	11	0	0	5	1	0	4	1	0
Skin hypopigmentation	3	0	0	3	0	0	3	0	0
Any toxicity	14	5	2	10	6	3	10	4	7

*Atrial clot, attribution likely unrelated to study treatment per treating investigator.



PARPi : Toxicités ?

- *Loap et al, JCO, 2022* : phase I RadioPARP, 24 patientes

Olaparib + Radiothérapie (sein ou paroi +/- aires ganglionnaires)

Suivi médian 34 mois :

- Pas de toxicité G3
- Tox G2 : Douleur (n=2); Fibrose (n=2); Déformation (n=1); Télangiectasies (n=1)

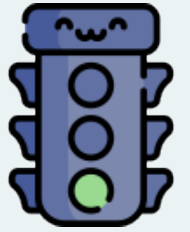
Profil de tolérance semble acceptable

Immunothérapie

Pembrolizumab : Keynote 522 : Augmentation pCR pour TNBC précoce à haut risque de récurrence

Synergie entre pembrolizumab et radiothérapie :

- Stimulation du SI par la RT (*Deng et al, JCI, 2014*)
- RT accroît le nombre et la diversité des Ag tumoraux (*Nguyen et al, Clin Breast Cancer, 2021*)
- Modification du microenvironnement : synergie avec l'immunothérapie (*Cesar A Santa Maria, Semin Radiat Oncol, 2022*)
- Effet abscopal ? (*Cao et al, Expert Rev Anticancer Ther, 2021*)



Immunothérapie : Pembrolizumab

Table S8. Adverse Events Across All Treatments during Adjuvant Phase at the Second Interim Analysis.

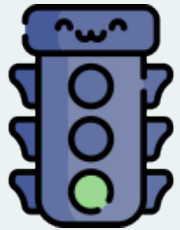
Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=547)		Placebo-Chemotherapy (N=314)	
	Any Grade	Grade $\geq 3^{\dagger}$	Any Grade	Grade $\geq 3^{\dagger}$
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event*	475 (86.8)	64 (11.7)	265 (84.4)	31 (9.9)
Treatment-related adverse event [†]	263 (48.1)	31 (5.7)	135 (43.0)	6 (1.9)
Adverse event of interest [‡]	45 (8.2)	11 (2.0)	18 (5.7)	1 (0.3)
Infusion reaction	10 (1.8)	0	4 (1.3)	0
Hypothyroidism	10 (1.8)	1 (0.2)	9 (2.9)	0
Severe skin reaction	9 (1.6)	4 (0.7)	0	0
Pneumonitis	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	4 (0.7)	0	3 (1.0)	0
Adrenal insufficiency	3 (0.5)	0	0	0
Colitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Myocarditis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Myasthenic syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Myositis	1 (0.2)	0	0	0
Nephritis	1 (0.2)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Thyroiditis	0	0	1 (0.3)	0

Données de toxicité de la Keynote 522, phase adjuvante (*supplementary table 8*)

RT concomitante autorisée

Profil de tolérance acceptable

!! Toxicité cardiaque en pratique clinique



Immunothérapie : Pembrolizumab

- Irradiation métastatique : *Ho et al, Cancer, 2020*

Phase II, 17 patientes

30Gy/5F ; technique 3D

Suivi médian 34 semaines

Radiodermite G1-2 : 29%

Toxicité G3 : 4 patientes (asthénie, lymphopénie, infection)

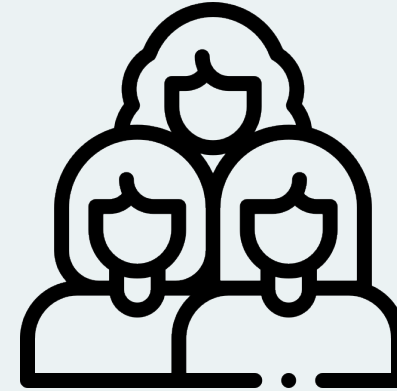
A prendre en compte ...



Technique

Dose (boost)

Volume



Antécédents

Habitus (tabac ?)

Traitements/ Chimiothérapie

Anatomie

Conclusion

- Rapport bénéfice risque entre effet aux tissus tumoraux (potentialisation) et aux tissus sains (toxicité)
- Principe de précaution en l'absence de données cliniques
- Importance de la qualité de la radiothérapie
- Prendre en compte la singularité du patient
- Nécessité de collecter les données d'études prospectives ... en cours

Perspectives

Mise au point

Radiothérapie et thérapie ciblée pour la prise en charge du cancer du sein : mise au point

Radiotherapy and targeted therapy for the management of breast cancer: A review

A. Beddok^{a,*}, P. Cottu^c, A. Fourquet^d, Y. Kirova^d

^a Laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie (Lito), Institut Curie, université PSL, université Paris Saclay, Inserm, 91898 Orsay, France

^b Département de radiothérapie oncologique, institut Curie, université PSL, Centre de protonthérapie, centre universitaire, 91898 Orsay, France

^c Département d'oncologie médicale, institut Curie, Paris, France

^d Département de radiothérapie oncologique, institut Curie, université PSL, Paris, France

Perspectives

Recommendations on integration of radiation therapy with targeted treatments for breast cancer consensus meeting

Florence (IT), 16-17th June 2023

Grand Hotel Mediterraneo, Lungarno del Tempio, 44



Endorsed by

ESTRO



Faculty



Carlotta Becherini	Florence, Italy
Saverio Caini	Florence, Italy
Charlotte Coles	Cambridge, UK
Javier Cortes	Barcelona, Spain
Giuseppe Curigliano	Milan, Italy
Clare Isacke	London, UK
Evandro de Azambuja	Brussels, Belgium
Nadia Harbeck	Munich, Germany
Orit Kaidar-Person	Sheba Tel Hashomer, Israel
Matteo Lambertini	Genoa, Italy
Lorenzo Livi	Florence, Italy
Elisabetta Marangoni	Paris, France
Icro Meattini	Florence, Italy
Andrea Morandi	Florence, Italy
Birgitte Offeren	Aarhus, Denmark
Philip Poortmans	Antwerp, Belgium
Hope Rugo	San Francisco, USA
Viola Salvestrini	Florence, Italy
Luca Visani	Florence, Italy

Merci pour votre attention