



# ASSOCIATION DU DOUBLE BLOCADE HER2 ET DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2 POSITIF

Syrine Ben Dhia<sup>1</sup> Pierre Loap<sup>1</sup> Delphine Lorient<sup>1</sup> Anne Vincent Salomon<sup>1</sup> Kim Cao<sup>1</sup> Laurence Escalup<sup>1</sup>  
Alain Fourquet<sup>1</sup> Youia Kirova<sup>1</sup>  
**1 Institut Curie, Paris, France**

42<sup>ES</sup> JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNÉLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE

Cancer du Sein chez la Femme de moins de 40 ans et de plus de 70 ans

## INTRODUCTION ET OBJECTIF

La validation clinique de l'efficacité du ciblage de l'HER2 par le trastuzumab (T) a motivé le renforcement du blocage de ce récepteur par le pertuzumab (P) (1).

L'association des deux anticorps à une radiothérapie (RT) concomitante peut se voir dans différents stades de la prise en charge du cancer du sein HER2+.

### OBJECTIF

Évaluer la tolérance de cette association chez des patientes traitées pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 surexprimé.

## METHODE

- Etude rétrospective
- Mono centrique
- **77 patientes** traitées à l'Institut Curie
- Décembre 2013 - Décembre 2019
- Cancer du sein histologiquement prouvé HER2 amplifié.

Toutes les patientes ont eu un traitement systémique incluant un **double blocage de HER2 et une RT concomitante délivrée à intention curative ou palliative**.

La toxicité a été gradée selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event version **4.0 (NCI-CTCAE)**.

## RESULTATS

- Age médian : **53 ans** (33-86 ans).
- Nous avons identifié 2 sous groupes :
  - 27 patientes (35%) : **maladie localement avancé ou en rechute métastatique**
  - 50 patientes (64,9%) : **métastatiques au moment du diagnostic**
- Toutes les patientes ont reçu une première ligne de traitement systémique par une chimiothérapie (CT) à base de taxanes du T et P. P et T ont été administrés en traitement de maintenance à une dose de 420 mg et 6mg/kg respectivement toutes les 3 semaines.
- Pour les patientes avec une maladie localement avancée ou en rechute métastatique, le tableau 2 résume les détails de la RT.

Irradiation locorégionale: volume	Dose médiane (Gy)	Fractionnement (Gy/F)
Sein	61 (50-76)	2 (1,85 2,30)
Paroi thoracique	50 (46-51,75)	2 (1,8-2,0)
Chaîne mammaire interne	50	2 (1,8-2,3)
Aire axillaire	50	2 (1,8-2,0)
Aire sus/sous claviculaire	50	2 (1,8-2,3)
Irradiation des métastases: volume		
Encéphale (métastases)	18 (18-27)	18 (9-18)
Cicatrice (métastases)	46	2
Dose médiane cœur (Gy)	3 (0,9-7,9)	
Dose médiane poumon homolatéral (Gy)	11,6 (0,6-18,5)	
Technique de radiothérapie	Nombre	%
2D	1	2,6
Tomothérapie	8	20,5
Conformationnelle 3D	27	69,2
Stéréotaxique	3	7,7

Tableau 1 : Modalités de la RT avec une maladie localement avancée ou en rechute métastatique

### TOLÉRANCE DU TRAITEMENT:

- **Toxicités aiguës (0 à 6 mois):** 57 patientes (74%) (tableau 2) :
- **Radio épithélite (RE) aiguë: 56 patientes (72%) : Grade III** chez 3 patientes (5,2%) avec arrêt précoce du traitement chez une patiente ayant un **BMI à 32,4**.
- **Œsophagite aiguë:** 2 patientes (3,5%) de grade I et II

	Pas de toxicité (%)	Toxicité grade I (%)	Toxicité grade II (%)	Toxicité grade III (%)
<b>Radioépithélite</b>	21 (27,3)	36 (46,8)	17 (22)	3 (3,9)
<b>Œsophagite</b>	75 (97,4)	1 (1,3)	1 (1,3)	0
<b>Fatigue</b>	74 (96,1)	2 (2,6)	1 (1,3)	0

Tableau 2 : toxicités aiguës observées

- **Toxicités tardives (> 6 mois) :**
- **Cutanée :** Téliangiectasie chez 3 patientes (3,9%).
- **Cardiaque :** Baisse **asymptomatique** de la fraction d'éjection du ventricule gauche **FEVG (> 10%)** : 6 patientes (7,8%) après un délai de 8 mois (3-18) de la fin de la RT sous traitement de maintenance par P et T.

Un ou plusieurs **facteurs de risques cardiovasculaires** ont été retrouvés chez toutes ces patientes :

À l'arrêt des anticorps, la fonction cardiaque s'est normalisée chez 5 patientes autorisant la reprise du traitement.

- Une hypertension artérielle (HTA) : **1 patiente**
- Un tabagisme actif : **3 patientes**
- Une cardiopathie connue : **2 patientes**
- Un diabète : **1 patiente**
- Une obésité : Indice de masse corporelle (IMC) > 25 : **3 patientes**
- Antécédent de CT par anthracycline : **4 patientes**

## DISCUSSION

- La cardio toxicité du T a été rapportée dans l'étude HERA. L'actualisation des résultats à 11 ans a rapporté une insuffisance cardiaque de grade III ou IV dans 1% des cas dans les deux bras de CT associée au T VS 0,1% des cas dans le bras CT seule (2)
- Les principaux facteurs de risques de développer une dysfonction cardiaque sous T :
  - FEVG avant traitement
  - Age.
 L'IMC et les antécédents cardiovasculaires ont également été retenus (3).
- L'efficacité anti tumorale du double blocage a été démontrée dans plusieurs études (4) mais le faible recul que nous avons avec ces nouvelles molécules pourrait expliquer la rareté des données quant à l'évaluation de la tolérance de leur association avec une RT concomitante.

## CONCLUSION

- L'association P et T **renforce l'activité anti tumorale** et a clairement montré une efficacité dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ aux différents stades de la maladie.
- Une RT peut s'associer à ce traitement dans les situations adjuvantes mais également en cas de maladie métastatique contrôlée.
- A l'issue de notre étude, on conclut à **l'absence de toxicités surajoutées avec un bon profil de tolérance en particulier cardiaque, le bénéfice dépassant les risques attendus.**
- En l'absence de données prospectives attestant de l'innocuité de cette association **il est important de rester prudent, de bien évaluer, avant d'initier le traitement, les FRCV et de surveiller la fonction cardiaque avant, pendant et après le traitement.**

## REFERENCES

- (1) Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* mai 2013;14(6):461-71.
- (2) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1273-83.
- (3) Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 1 avr 2013; 34(15):1102-11.
- (4) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* sept 2013;24(9):2278-84.