



Association radiothérapie et traitements systémiques

Mardi 06 février 2024

Limoges

Dr Sonia ROUX

Quelle prise en charge du cancer du sein en 2024 ?



Liens d'intérêts

- Aucun



Introduction

- Rôle clé de la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein localisé
- Emergence de nouveaux traitements systémiques ciblés en adjuvant améliorant le pronostic des patientes dans le cadre du cancer du sein localisé et localement avancé à haut risque de récurrence



PLAN

Hormonothérapies : Tamoxifène et IA

Anti CDK 4-6

Anti HER2 (non ADC)

Anti HER2 (ADC)

PARPi

Immunothérapies



Hormonothérapies : Tamoxifène

**Indication : cancer du sein adjuvant RH+ femmes non ménopausées
ou mauvaise tolérance des IA femmes ménopausées**

- Résultats pré-cliniques :

Majoration du TGF- β et cytokines pro-fibrosantes

Coletta et al. Breast J Cancer 1990

Inhibition du TGF- β et de la différenciation en myofibroblates

Carthy et al. J Cell Oncol, 2015

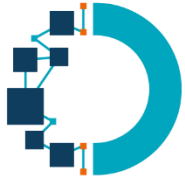
- Anciennes séries :

Majoration du risque de fibrose pulmonaire (toxicité 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 : **Tamoxifène séquentiel débuté après la RT**



Hormonothérapies : Anti-aromatases

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 concomittant

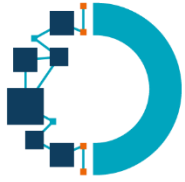
- Toxicités :

Azria et al. The lancet oncology 2010

Phase II randomisée 150 patientes Letrozole + RT séquentielle ou concomittante

Pas de différence de toxicité

➡ Possibilité d'associer IA et RT concomittante



Anti CDK 4-6

**Indications : cancer du sein stade précoce à haut risque de récurrence
Abemaciclib traitement adjuvant RH+ HER2- avec atteinte ganglionnaire
(sup ou égal à 4N+ ou 1-3 N+ et grade 3 tumeur de 5cm)**

NATALEE	MonarchE (Johnston et al, 2022)
Ribociclib	Abemaciclib
Stade I	4N+
Stade II	1 à 3N+ et G3 et tumeur de +5cm
Améliore survie sans maladie	Améliore survie sans récurrence

Pas de radiothérapie adjuvante dans ces essais



Anti CDK 4-6

- **Radio sensibilisant** in vitro :
Blocage dans le cycle cellulaire en phase G1
Alteration de la réparation d'ADN

- 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 CDK 4-6

- Données récentes : *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 sans toxicité tardive sévère**

- Essai prospectif en cours : **Palatine** (TTT loco régional+ LETROZOLE + Palbociclib pour stade IV RH+ HER2-)



Anti HER2 (non ADC)

- Les études pré cliniques ont montré que la protéine HER2 pouvait réduire la radiosensibilité in vitro et in vivo

1/ Traztuzmab pertuzumab = anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre la protéine HER2 avec un effet radiosensibilisant via différents mécanismes encore mal caractérisés *Bloom et al. 2022*

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

➡ ***Radiothérapie concomitante autorisée***

Pas de majoration significative de la toxicité notamment cardiaque = Possible en pratique courante

2/ Lapatinib :

Double inhibiteur réversible de la tyrosine kinase ciblant les facteurs AGFR et HER2 = ***radiosensibilisant***

3/ Tucatinib et neratinib : inhibiteurs de Tyrosine kinase réversibles ciblant HER2 = a priori idem



Anti HER2 (ADC)

Rappel : un ADC (Anticorps Drogue Conjugé) est une chimiothérapie vectorisée, permettant la délivrance sélective d'un agent cytotoxique puissant au sein d'une tumeur

1/ TDM-1 : Trastuzumab Emtansine KADCYLA

Thérapie anti HER2 et un inhibiteur des microtubules conjugués

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%)

ne semblant pas agir comme radiosensibilisant



Anti HER2 (ADC)

2/ Traztuzumab deruxtecan

antiHER2 associé à un inhibiteur de la topo isomerase 1

Destiny-BREAST : Trastuzumab-Deruxtecan ENHERTU

Etudes en cours : ***Destiny-BREAST 05*** (maladie résiduelle)

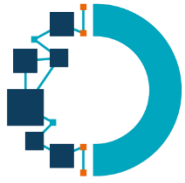
Destiny-BREAST11 (néoadjuvant)

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 cumulée*** : proposition d'**arrêter le traitement** en l'absence de données robustes dans la littérature



PARPi

Olaparib : indication cancer du sein HER2- haut risque BRCA mutés

- **Action radiosensibilisante** forte en majorant les cassures simple et double brins radio-induites
Donc mort cellulaire par létalité synthétique *Lesueur et al, Oncotarget, 2017*
- Temporalité d'administration : radiosensibilisation plus importante quand la radiothérapie est administrée de manière fractionnée plutôt qu'en dose unique associée aux PARPi in vitro

- 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) intérêt suivi prolongé

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



Immunothérapies

Pembrolizumab : Keynote 522 : cancer du sein triple négatif précoce à haut risque de récurrence

- **Synergie** entre pembrolizumab et radiothérapie

Stimulation du Système immunitaire 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*

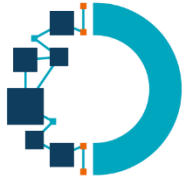
Effet abscopal ? *Cao et al, Expert Rev Anticancer Ther, 2021*

- Données de toxicité de la Keynote 522, phase adjuvante

RT concomitante autorisée

Profil de tolérance acceptable

/!\ Toxicité cardiaque en pratique clinique



Immunothérapies

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)



Toxicités radio-induites

Quelle conduite à tenir ?

Traitements à poursuivre pendant la radiothérapie loco-régionale

- **Immunothérapie : Pembrolizumab**

Données poolées de 68 études prospectives portant sur les inhibiteurs de checkpoints recevant l'immunothérapie dans les 90 jours suivant la radiothérapie : ***pas d'augmentation des effets secondaires***

Keynote 522 : légèrement plus de pneumopathies (2,2% versus 1,5%) et de toxicités cutanées grade 3 (4,7% versus 0,3%) dans le groupe pembrolizumab que placebo, les deux recevant de la radiothérapie loco-régionale adjuvante
Schimdt et al NEJM 2022

2 études de phase II ont évalué l'association pembrolizumab et radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques = ***profil de toxicité acceptable***
Ho et al 2020, Barroso-Sousa et al 2020



Toxicités radio-induites

Quelle conduite à tenir ?

Traitements à poursuivre pendant la radiothérapie loco-régionale

THERAPIES ANTI HER2

- **Traztuzumab** concomittant associé à l'irradiation loco régionale dans les études et au quotidien
- L'association de **pertuzumab** n'a pas montré de toxicité supplémentaire

Etude rétrospective portant sur 80 patientes avec un cancer du sein stade I à III : excellente tolérance de l'association avec RT hypofractionnée *Dreyfuss et al. 2019*

Pas de toxicité cardiaque supplémentaire avec l'association **traztuzumab-pertuzumab** avec la RT au cours de l'essai phase III Aphinity

Pas de sur risque rapporté de toxicité cardiaque avec l'association **traztuzumab-pertuzumab** et RT loco régionale : dose minimale au cœur recommandée
Halyar et al 2009, Bachir et al 2022, Debbi et al 2023



Toxicités radio-induites

Quelle conduite à tenir ?

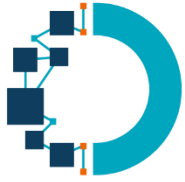
Traitements à poursuivre pendant la radiothérapie loco-régionale

THERAPIES ANTI HER2

- **Lapatinib** : bonne tolérance de l'association *Kimble et al, 2012*
- **TDM-1** : bonne tolérance de l'association à la RT loco-régionale avec irradiation conventionnelle ou hypofractionnée

Peu de toxicité cutanée ou pulmonaire rapportée dans la meta analyse

Savestrini et al 2023



Toxicités radio-induites Quelle conduite à tenir ?

Traitements à suspendre pendant la radiothérapie loco-régionale

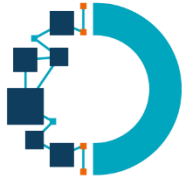
Inhibiteurs des CDK 4-6 :

- Manque de données

Interactions à éviter avec la RT locorégionale

➡ Proposition ***arrêt 1 semaine avant et reprise 1 semaine après l'irradiation***

- En 2020, *Beddock et al*, ont rapporté les résultats d'une irradiation locorégionale dans le cadre du cancer du sein métastatique ayant bien répondu au traitement initial, associée à la prise de palbociclib chez 9 patientes = 2 patients ont du interrompre leur traitement pendant l'irradiation du fait d'une radio dermite grade 3 et d'une œsophagite grade 2 (PTV grands...)
- Radiothérapie palliative des métastases associée à la prise d'inhibiteurs de CDK 4-6 :
Pas de données provenant des essais prospectifs = dans les essais PALOMA il était recommandé de suspendre le palbociclib 7 jours avant le début de la RT
Bonne tolérance rétrospective globale inhib des CDK4-6 et RT sur les sites métastatiques (principalement osseux) :
Kubeczko et al 2023



Toxicités radio-induites Quelle conduite à tenir ?

Traitements à suspendre pendant la radiothérapie loco-régionale

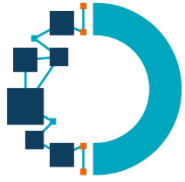
Inhibiteurs de PARP :

- Données rassurantes mais très limitées
- Pas assez pour recommander l'association

➔ Proposition ***arrêter l'olaparib 3 jours avant et reprise 3 jours après***

Etude de phase I chez des patientes traitées par veliparib et RT locorégionale dans le cadre d'une récurrence locorégionale d'un cancer du sein : 10% de toxicité grade 3 à 1 an et 46,7% à 3 ans Jaggi et al.2018

Essai de phase I radioPARP : cancers du sein TN à haut risque mutés BRCA avec maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante, excellente tolérance à 2 ans de l'association RT locorégionale et olaparib

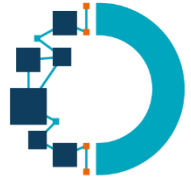


Toxicités radio-induites

Quelle conduite à tenir ?

Traitements à suspendre pendant la radiothérapie loco-régionale

- Car peu voire pas de données...
- **Inhibiteurs de mTor et Pi3K**
- News ADC
 - **Traztuzumab-deruxtecan** ENHERTU = demi-vie de 7 jours
 - **Sazituzumab-govitecan** TRODELVY = demi-vie de 24 heures
- Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
 - **Neratinib** = demi-vie de 17 heures
 - **Tucatinib** = demi-vie de 8,7 heures



Perspectives

Nombreux essais en cours

DESTINY_Breast 05 évalue **trastuzumab deruxtecan** versus **trastuzumab emtansine** chez patientes avec cancer du sein HER2 avec maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante

Essai PALATINE évalue la survie globale sur l'association **Palbociclib** et traitement loco régional des cancers du sein RH+ HER2- de stade IV en primo-traitement

Inhibiteurs de PARP : essai de Phase 2 du National Cancer Institute évalue la survie avec **olaparib** et RTE standard paroi et aires gg versus RTE seule

Immunothérapies : nombreux essais en cours :

Keynote-756, phase 3 évaluant le Pembrolizumb pour les cancers du sein RH+ HER2-

...



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 (doses/volumes/protection des OAR)
- Prendre en compte la singularité du patient
- Nécessité de collecter les données d'études prospectives ... en cours

