



Etude prospective monocentrique de l'administration du trastuzumab concomitante à la radiothérapie locorégionale mammaire

J. Jacob ¹, L. Belin ², J.-Y. Pierga ³, A. Gobillion ², R. Dendale ¹,
P. Beuzeboc ³, F. Campana ¹, A. Fourquet ¹, Y.M. Kirova ¹.

¹ Département de Radiothérapie, Institut Curie, Paris

² Département de Biostatistiques, Institut Curie, Paris

³ Département d'Oncologie Médicale, Institut Curie, Paris

Introduction

Le trastuzumab et la radiothérapie (RT) mammaire adjuvante ont chacun montré leur bénéfice oncologique mais exposent les patientes concernées à un risque accru d'effets secondaires, notamment cardio-vasculaires.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer les toxicités aiguës et tardives ainsi que l'efficacité de l'association du trastuzumab à la radiothérapie mammaire locorégionale.

Méthodologie

Etude prospective monocentrique de 308 patientes (ptes) traitées entre 2000 et 2009 par trastuzumab concomitamment à la RT mammaire normofractionnée pour un cancer mammaire localisé. La RT était réalisée en décubitus dorsal ou en décubitus latéral isocentrique (Figure 1), dans le but de respecter les contraintes de doses aux poumons et au cœur. Le trastuzumab a été délivré une fois toutes les trois semaines (8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg). Les critères d'exclusion étaient: un carcinome mammaire métastatique d'emblée, bilatéral, ou récidivant ainsi qu'une RT hypofractionnée.

Les toxicités ont été évaluées à l'aide de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 3.0. La surveillance clinique était hebdomadaire en cours de RT, puis réalisée tous les 6 mois pendant 5 ans, ensuite annuellement. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était mesurée par échocardiographie ou scintigraphie cardiaque au diagnostic, avant puis après la RT, tous les trois mois pendant un an, puis une fois par an. Une FEVG strictement inférieure à 55% était considérée comme altérée.

La survie globale, les intervalles libres sans récurrence locorégionale, à distance ainsi que les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Patientes et traitements

Le suivi médian était de 50 mois (13-126). L'âge médian au diagnostic était de 52 ans (25-83). La tumeur mammaire traitée était latéralisée à gauche chez 155 ptes (50,3%). La taille tumorale clinique était: T0 ou T1 chez 131 ptes (42,5%), T2 chez 122 ptes (39,6%), T3 ou T4 chez 49 ptes (15,9%). Une extension ganglionnaire clinique a été observée chez 132 ptes (42,9%).

Une chirurgie mammaire conservatrice a été réalisée chez 189 ptes (61,4%), une mastectomie totale chez 115 ptes (37,3%). Une chimiothérapie à base d'anthracyclines a été administrée à 280 ptes (90,9%), un traitement systémique contenant un taxane à 293 ptes (95,1%). Une hormonothérapie a été prescrite à 157 ptes (51,0%). Le trastuzumab a été administré à la dose médiane de 6145 mg (1845-29180) pour une durée médiane de 12 mois (3-62).

La RT de la chaîne mammaire interne (CMI) a été réalisée chez 227 ptes (73,7%). La position de traitement était le décubitus latéral isocentrique chez 71 ptes (23,1%). Les doses médianes délivrées étaient: 50 Gy (41-55) au sein, 50 Gy (43-52) à la paroi thoracique, 66 Gy (41-77) au lit tumoral, 46 Gy (40-52) à la CMI.

Toxicités

Les toxicités cutanées et œsophagiennes survenues dans les 6 mois suivant l'initiation de la RT sont présentées dans le Tableau 1. L'évaluation des effets secondaires tardifs a été réalisée sur 286 patientes (92,9%) avec un délai médian de 23 mois (1-54) suivant la fin de la RT (Tableau 2). Une œsophagite tardive de grade 1 a été observée chez 1 patiente (0,4%).

Au cours du suivi, 26 ptes (8,4%) ont présenté au moins une altération de la FEVG: 17 de grade 1 (5,5%), 7 de grade 2 (2,3%) et 2 de grade 3 (0,6%). Parmi ces 26 ptes, 20 (76,9%) ont recouvré une FEVG normale dans un délai médian de 13 mois (1-43) suivant le terme de la RT. Le traitement par trastuzumab a été interrompu chez 18 ptes (5,8%) pour altération de la FEVG. Une insuffisance cardiaque congestive symptomatique a été diagnostiquée chez 3 ptes (1,0%). Aucun décès d'origine cardio-vasculaire n'a été rapporté.

Efficacité oncologique

A 48 mois, les taux de contrôle locorégional, de contrôle à distance et de survie globale étaient respectivement de 95% IC95% [92;98], 93% IC95% [90;96] et de 98% IC95% [96;100] (Figure 2). Le site préférentiel de récurrence locorégionale était le sein traité (10 ptes).

Conclusion

D'après cette étude prospective, avec un suivi médian de 50 mois, l'association du trastuzumab à la RT locorégionale mammaire semble efficace et s'accompagner de toxicités modérées. Ces résultats doivent être confirmés à plus long terme.

Tableaux et Figures

Tableau 1: Toxicités cutanées et œsophagiennes aiguës (n=308).

| Toxicités | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Total | |
|------------|---------|------|---------|------|---------|-----|-------|------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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 |

Tableau 2: Toxicités tardives (n=286).

| Toxicités | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Grade 4 | | Total | |
|---------------------------------|---------|------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|-------|------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Télangiectasies | 14 | 4,9 | 10 | 3,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 8,4 |
| Douleur mammaire | 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 du membre supérieur | 16 | 5,6 | 3 | 1,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 | 6,7 |

Figure 1: Simulation virtuelle de traitement en décubitus dorsal (Fig. 1A) et en décubitus latéral isocentrique (Fig. 1B).

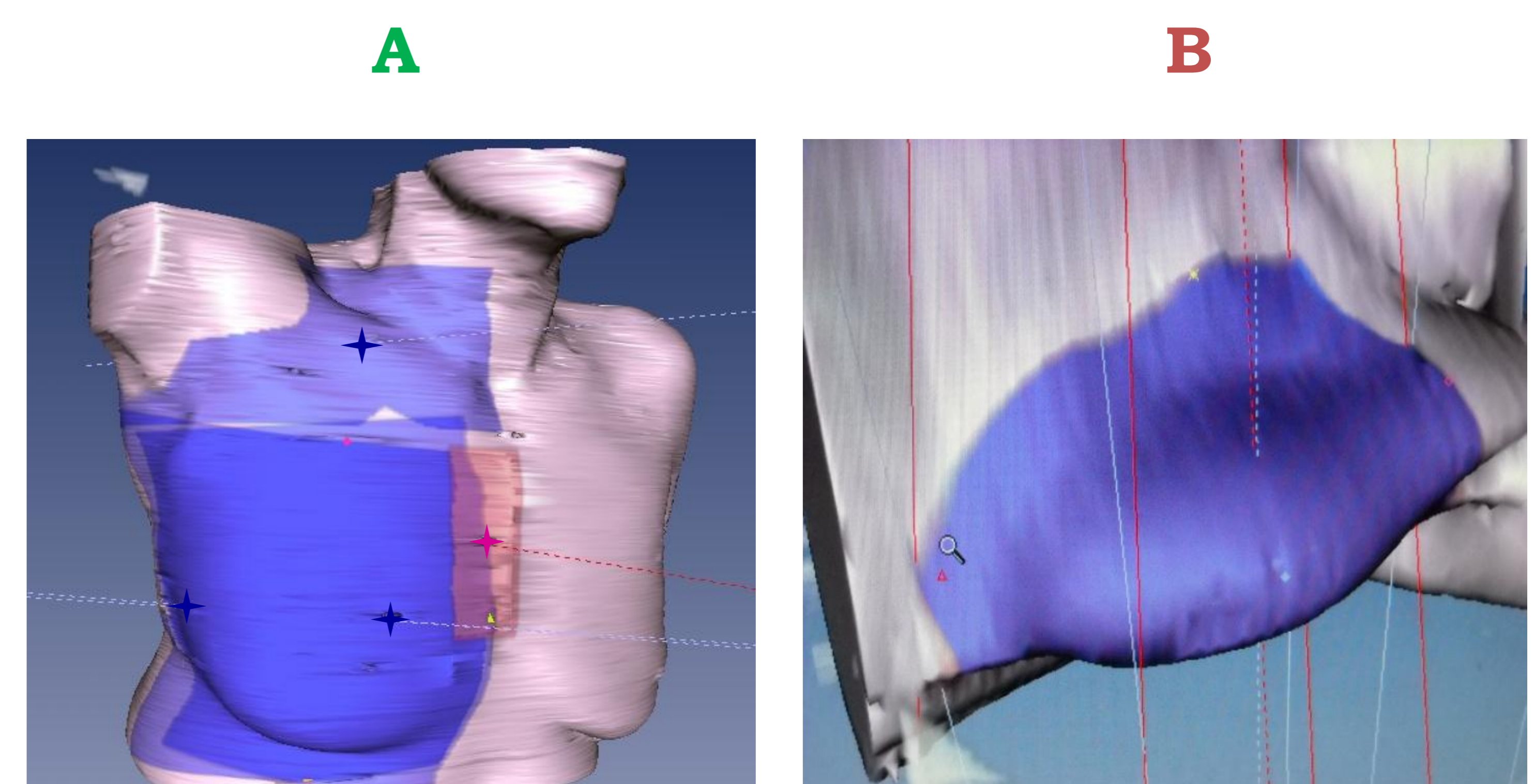


Figure 2: Intervalle libre sans récurrence locorégionale (Fig. 2A) et survie globale (Fig. 2B).

