



RÉSEAU RÉGIONAL
DE CANCÉROLOGIE
BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

Cas cliniques

Journée des Formateurs



Centre Hospitalier Universitaire
Dijon Bourgogne

02/12/2022

Dole

Dr NIOGRET Julie



Cas clinique n°1
Mme Bernadette

Mme Bernadette 77 ans

ATCD

- Médicaux: ACFA, Rétinite pigmentaire avec cécité partielle, syndrome de Raynaud
- Chirurgicaux: ovariectomie unilatérale (kyste), chirurgie cataracte

Ancienne employée administrative

Autonome

Vit à temps partiel avec son frère de 82 ans

Tabagisme sevré depuis 20ans. Pas de consommation d'alcool.

Eliquis ; Isoptine ; L-Thyroxine .

Mme Bernadette 77 ans

Mammographie en décembre 2018 : normale.

Juillet 2021 : autopalpation d'une lésion du sein droit mais pas d'inquiétude.

Mai 2022 : **Mammographie-échographique** retrouvant :

- A droite : un nodule de 27 mm du quadrant supéro-externe classé ACR 5 .
Plusieurs adénopathies axillaires suspectes sont également visualisées
- A gauche : un nodule de 9 mm para-aréolaire supéro-interne classé ACR 5
Pas d'adénopathie niveau axillaire.

Cliniquement

- A droite : lésion d'environ 2 cm QSE mobile. Pas d'anomalie cutanée ni du mamelon. Une adénopathie axillaire droite mobile. Examen classé cT2 cN1.
- A gauche : pas de lésion palpée. Pas d'anomalie cutanée ou du mamelon. Pas d'adénopathie axillaire Examen classé cT0 N0.

Mme Bernadette 77 ans

Biopsie:

- A droite : CCI SBR II (3 + 2 + 2), IM 4,2 mitoses/mm², RO 0 %, RP 0 %, HER2 score 2+ FISH non amplifiée. Adénopathie axillaire positive.
- A gauche : CLI SBR II (3 + 2 + 1), IM 0,4 mitoses/mm², RO 100 %, RP 100 %, HER2 score 1+.

TEP-scanner: lésions mammaires bilatérales hyper-métaboliques associées à des foyers hyper métaboliques ganglionnaires axillaire droit. Pas de lésion à distance

FEVG à 46 %. (FEVG échographique 63% en mars 2022)

IRM mammaire: masse ACR 6 de 30mm du sein droit. Adénopathies axillaires droites. Masse ACR6 de 10 mm du sein gauche.

→ Suite de la prise en charge?

Mme Bernadette 77 ans

Au total:

- CCI triple négatif cT2 cN1 M0
- CLI RH+ HER2- cT1c cN0 M0

→ **Chimiothérapie néoadjuvante avec Pembrolizumab**

01/07/2022: **C1 Carboplatine Paclitaxel Pembrolizumab**

Asthénie G II-III

Hypotension

Toxicité hématologique: neutropénie G IV, thrombopénie G I, anémie G I

→ saut de plusieurs cure de CTh , diminution dose Taxol, instauration GCSF

Mme Bernadette 77 ans

08/08/2022: ETT: FEVG 56%, accord cardiologue pour anthracyclines

29/09/2022: **C1 EC Pembrolizumab**

Asthénie G II-III

Toxicité hématologique: neutropénie fébrile, thrombopénie G III, anémie G III

→ report de cure de CTh et diminution dose

Bilan pré-chirurgie :

- Mammographie: à droite une lésion persistante de 15 mm et à gauche une persistance d'une lésion fibreuse de 5 mm.
 - En IRM: à droite la persistance d'une lésion de 13 mm et à gauche un aspect de réponse complète. Les aires axillaires sont décrites libres de manière bilatérale sur ces deux examens.
- Segmentectomie bilatérale avec curage axillaire droit et GS gauche prévue le 20/12/2022

Mme Bernadette 77 ans

Au total :

- 10kg par rapport au début de la prise en charge !!

- tolérance clinique et hématologique difficile

- des reports/saut de dose

- des diminutions de dose

Mais la toxicité peut aussi être liée au protocole de chimiothérapie...



Protocole chimio-immunothérapie néo-adjuvante

Carboplatine Paclitaxel

Carboplatine AUC 1,5 hebdomadaire
Paclitaxel 80mg/m² hebdomadaire

12 cures



EC

Epirubicine 90mg/m² toutes 3s
Cyclophosphamide 600mg/m² toutes 3s

4 cures



Semaine

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 16 19 22

Pembrolizumab

200mg dose totale toutes 3 semaines
8 cures en situation néo-adjuvante
Puis 9 cures en situation adjuvante après la chirurgie



Cas clinique n°2

Mme Danielle

Mme Danielle 73 ans

ATCD

- Médicaux: ostéoporose, HTA, hypothyroïdie, syndrome anxio-dépressif
- Chirurgicaux: Thyroïdectomie

Ancienne comptable

Autonome

Aidante principale de sa sœur (hémiparalysée suite à AVC)

Pas d'intoxication éthylo-tabagique

Telmisartan 80mg ; Hydrochlorothiazide 12,5mg ; Levothyrox 75/100µg ; Ogast 15mg ;
Paroxetine 20mg ; Crestor 5mg

Mme Danielle 73 ans

Juin 2022: modification du sein droit constaté par la patiente: aspect inflammatoire et ombilication du mamelon

Bilan sénologique:

-masse spiculée rétro-aréolaire 3cm associée à microcalcifications l'ensemble s'étendant sur 6cm, ACR 5. Epaissement cutané

Associé à ADP axillaires suspectes

- ACR 2 à gauche

Cliniquement :

- A droite: Aspect inflammatoire du sein. Masse centro-mammaire 5-6 cm non adhérente au plan profond. Empatement du creux axillaire. Aire ganglionnaire sus-claviculaire libre.

- A gauche: T0 N0

Mme Danielle 73 ans

Biopsie = Carcinome canalaire infiltrant SBR II (3+2+1), IM à 2,4, RO = 0%, RP = 0%, HER2 score 2+ FISH non amplifiée

ADP axillaire +

FEVG normale à 62%

TEP scanner: hypermétabolisme intense de la néoplasie primitive du sein droit associé à des atteintes ganglionnaires axillaires droite, rétro-péctorales et rétro-claviculaires droites.

Absence de foyer hyper-métabolique suspect à distance.

→ Suite de la prise en charge?

Mme Danielle 73 ans

Au total: CCI triple négatif cT4d cN+ M0

→ **Chimiothérapie néoadjuvante avec Pembrolizumab**

01/09/2022: **C1 Carboplatine Paclitaxel Pembrolizumab**

Bonne tolérance clinique marquée par une asthénie

Hypotension récurrentes lors HJ → suppression hydrochlorothiazide au C3J1

Majoration Levothyrox devant TSH élevée

Au C3J8: malaise en salle attente, hypotension, OMS 3

IRA, dégradation BH

N'a pas arrêté l'hydrochlorothiazide

Mme Danielle 73 ans

Asthénie majeure + Hypotension + Nausées/vomissements → **insuffisance corticotrope?**

En reprenant interrogatoire: vomissements depuis plusieurs mois

TEP initial = hyperfixation intense de la selle turcique, adénome hypophysaire?

Introduction d'Hydrocortisone sans grande efficacité

ACTH et cortisol normaux, TSH en amélioration, HYPERPROLACTINEMIE à 1300

Scanner cérébral: aspect élargi de la loge hypophysaire sans envahissement sinus caverneux/canaux carotidien, ni ostéolyse de la selle turcique pouvant correspondre à un adénome hypophysaire.

IRM cérébrale: adénome hypophysaire de 10 mm développé aux dépens de la partie droite de l'antéhypophyse, sans extension sinus caverneux/ région opto-chiasmatique

Mme Danielle 73 ans

Pas de franche amélioration de l'état clinique

De plus fracture tassement de L2 avec recul du mur postérieur, Th12 et Th9.

→ **Toxicité neurologique Immunothérapie? Méningite? Syndrome de glissement?**

Echec PL, Echec corticothérapie...

TEP scanner réévaluation = aspect de réponse métabolique partielle

Régression complète atteinte cutanée

Régression partielle infiltrat tissulaire rétro-mamelonnaire

Régression quasi complète de l'atteinte gg axillaire, pectorale et retro-claviculaire

→ **Chimiothérapie et Immunothérapie efficaces mais peuvent être toxiques !!**

Cas clinique n°3

Mme Claude

Mme Claude 89 ans

ATCD

- Médicaux: HTA, ACFA
- Chirurgicaux: 0

Autonome

Vit seule à domicile

Pas d'intoxication éthylo-tabagique

Amlor 5mg le matin ; Bisoprolol 1,25mg le soir ; Eliquis 2,5mg matin et soir

Score G8 à 14

Mme Claude 89 ans

Fin 2020: autopalpation lésion sein gauche

Juillet 2021: majoration de la lésion

Bilan sénologique: masse de plus de 3 cm du quadrant supéro-externe du sein gauche associée à plusieurs adénopathies axillaires gauches

Cliniquement :

- A gauche : masse du prolongement axillaire d'environ 5 cm mobile avec un aspect violacé de la peau. Deux adénopathies mobiles au niveau axillaire. On ne retient pas de caractère inflammatoire à ce stade.
- A droite : T0 N0.

Mme Claude 89 ans

Biopsie = CCI SBR III (3 + 3 + 3), RO négatif, RP négatif, HER2 score 3+, Ki67 à 60%.

Adénopathie axillaire positive.

FEVG normale > 70 % (ETT FEVG 65%)

TEP scanner: masse hyper-métabolique QSE du sein gauche, associée à 4 cibles ganglionnaires axillaires gauches . Pas de localisation à distance.

IRM mammaire : lésion uni-focale ACR 6 de 32 x 30 mm du prolongement axillaire du sein gauche associée à plusieurs adénopathies dont la plus volumineuse mesure 18 mm.

→ Suite de la prise en charge?

Mme Claude 89 ans

Au total: CCI RH- HER2 + cT4b cN1 M0

→ **CHIMIOTHÉRAPIE** néo-adjuvante par Paclitaxel Cyclophosphamide + TRASTUZUMAB

30/08/2021: **C1 Paclitaxel Cyclophosphamide Trastuzumab**

Asthénie G II → stop cyclophosphamide à compter du 3^{ème} cycle

Neuropathie GI et vertiges → diminution paclitaxel

→ 4 cycles au total

23/11/2021: **Mastectomie et curage axillaire gauche**: Persistance d'un adénocarcinome canalaire infiltrant peu différencié, vivace sur 2 cm. 3 ganglions lymphatiques prélevés (un intra-mammaire, et deux axillaires) métastatiques.

→ **Suite de la prise en charge?**

Mme Claude 89 ans

→ **Traitement adjuvant par Trastuzumab Emtansine**

16/12/2021: **C1 TDM-1**

Asthénie G II → diminution posologie à C8

Dernière cure le 26/08 soit 13 cures (+1 cure de Trastuzumab d'attente)

Pas de modification de la FEVG (FEVG fin de traitement > 70%)

Du 27/01 au 03/03/2022: **Radiothérapie adjuvante** de la paroi gauche, des ganglions axillaires gauches, et des ganglions sus-claviculaires gauches: 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy.

17/11/2022: **Consultation surveillance**: Neuropathie séquellaire G II et asthénie G I. Mais reprise progressive de ses activités habituelles.

Cas clinique n°4

Mme Alberte

Mme Alberte 88 ans

ATCD

- Médicaux: maladie de Crohn
- Chirurgicaux: 0

Veuve depuis 10 mois

Pas d'intoxication éthylo-tabagique

Methotrexate ; Lexomil ; Serc

Score G8 à 14

Mme Alberte 88 ans

Juin 2021: découverte d'une lésion QSE sein droit

6 Juillet 2021: **Bilan sénologique**: masse spiculé associée à microcalcifications polymorphes centro-lésionnelles d'environ 25 mm de grand axe, hypoéchogène à contours irréguliers classée ACR5.

Seconde masse oblongue centimétrique hypoéchogène à la jonction QI, évoquant un fibroadénome classée ACR3.

Cliniquement :

- A droite : masse du QSE d'environ 4,5 cm . Pas d'atteinte cutanée. Pas d'adénopathie.
- A gauche : T0 N0.

Mme Alberte 88 ans

Biopsie = CCI SBR II (3 + 2 + 2), IM 4,2 mitoses/mm², RE 0%, RP 30%, HER 2 score 2+, FISH amplifiée.

FEVG normale à 57%

TEP scanner: hypermétabolisme intense et hétérogène de la masse tumorale mammaire droite. Pas d'adénopathie locorégionale suspecte. Pas de lésion à distance.

→ Suite de la prise en charge?

Mme Alberte 88 ans

Au total: CCI RH- HER2 + cT2 cN0 M0

→ **CHIMIOTHÉRAPIE néoadjuvante par Paclitaxel + TRASTUZUMAB**

20/08/2021: **C1 Paclitaxel Trastuzumab**

Tolérance correcte: asthénie GI, diarrhées GI, onychopathie GI

Neuropathie GII lors de la dernière dose → diminution dose paclitaxel

→ 4 cycles au total

Neuropathie GIII et Onychopathie GII lors C1 Trastuzumab attente

13/12/2021: **Segmentectomie + GS droit**: persistance d'une lésion tumorale résiduelle vivace de 1,7 x 2,4 cm, en exérèse complète. Les trois ganglions sentinelles sont indemnes d'extension métastatique

→ **Suite de la prise en charge?**

Mme Alberte 88 ans

→ **Traitement adjuvant par Trastuzumab Emtansine**

14/01/2022: **C1 TDM-1**

Après C1 Asthénie G II + Neuropathie G II + toxicité hépatique (Cytolyse G II)

04/02/2022 : **switch Trastuzumab**

Très bonne tolérance

Régression de la neuropathie

Normalisation du bilan hépatique

Pas de modification de la FEVG (FEVG fin de traitement à 64%)

Du 09/02 au 04/03/2022: **Radiothérapie adjuvante** du sein droit : 40,05 fractions en 15 fractions de 2.67 Gy.



HER 2 + localisés

Adjuvant trastuzumab reduces mortality by a third and relapse by 40% [2]. However, of more than 20,000 women included in trials of adjuvant trastuzumab, only about 1,000 were 60 years or older. This makes it difficult to draw reliable conclusions outside a highly selected group, especially since impaired baseline cardiac function was generally an exclusion criterion. Adjuvant therapy in older patients with HER2+ EBC should take into account risk of relapse, life expectancy (assessed through geriatric assessment), expected tolerability (including cardiac), and patient preference. Table 4 summarises our recommendations.

If neoadjuvant treatment is considered, the same recommendations can be employed as in the adjuvant setting and for younger patients. Less toxic options need further investigation.



HER 2 + localisés

	Grade of recommendation/description
(NEO)ADJUVANT SETTING	
REGIMEN	
Only very fit older patients can receive classical adjuvant sequential chemotherapy (anthracyclines → taxanes) + G-CSF + trastuzumab 1 year	2B
Trastuzumab can be combined with the TC regimen, which is the best documented regimen in older patients, but G-CSF is required to avoid febrile neutropenia	2A
In frail older patients and/or those with low-risk tumours, weekly paclitaxel is the preferred regimen to combine with trastuzumab	2C
Trastuzumab without chemotherapy or with endocrine therapy only in the case of hormone-sensitive tumours can be considered, especially for unfit patients	2C
Dual blockade with trastuzumab and pertuzumab combined with sequential anthracycline- and taxane-based chemotherapy, or extended anti-HER2 treatment after trastuzumab with neratinib, can only be considered in very fit and high-risk patients. Be aware of the higher risk of side effects	2C
DURATION	
The standard duration of trastuzumab is 1 year, but the threshold for shorter duration can be low in cases of side effects, increased cardiovascular risk, or lower risk tumours.	2B

Place du Trastuzumab Emtansine – TDM1 en cas de maladie invasive résiduelle en post-néoadjuvant ?



HER 2 + métastatiques

According to the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO) and the European School of Oncology, patients with HER2+ MBC should receive anti-HER2 therapy [43,44]. Those with congestive heart failure (CHF) or severely reduced LVEF need individual evaluation. These recommendations hold for older patients, but only if fit according to a geriatric assessment. Different approaches may be needed for non-fit older patients (Table 2).



HER 2 + métastatiques

	Grade of recommendation/description
FIRST LINE	
Docetaxel 3-weekly + G-CSF or weekly paclitaxel, trastuzumab and pertuzumab is 1 st line standard of care in fit older patients only	1B
In frail older patients, metronomic cyclophosphamide, vinorelbine or capecitabine with dual blockade can be considered	2C
Trastuzumab monotherapy, or dual anti-HER2 combinations (pertuzumab and trastuzumab, lapatinib and trastuzumab) without chemotherapy should be reserved for frail older patients at high risk of side effects and used in combination with endocrine therapy for hormone-sensitive tumours	2C
SECOND LINE	
T-DM1 is recommended for second or later lines in fit older patients. Further investigations in frail patients are warranted.	2C
FURTHER LINES	
Lapatinib side effects are increased in older patients making early and close monitoring crucial	1B

Place du Trastuzumab Deruxtecan – TDxD > L1?



HER 2 + et fonction cardiaque

Trastuzumab is well tolerated in older patients. Cardiac toxicity is generally reversible but it is essential that cardiac function is adequately monitored. Patients included in cohort studies, who more closely resemble women in real-life settings than those enrolled in RCTs, are at higher risk of developing cardiac events. The rate of treatment interruption is difficult to interpret since it may depend on the accompanying chemotherapy. The newer anti-HER2 compounds generally also have a favourable toxicity profile, but caution is warranted since there are as yet no firm data on toxicity and quality of life in vulnerable or frail patients.

In patients with impaired LVEF or CHF at baseline, non-cardiotoxic chemotherapy without anti-HER2 drug remains the safest strategy. However, after the advice of a cardiologist and with a close and cautious cardiac monitoring, anti-HER2 treatment combined with non-cardiotoxic chemotherapy might be considered in individual cases when there is a high clinical need to increase the chance of tumour response.

Merci pour votre attention

