

Le bévacizumab pour le traitement de formes agressives du cancer du sein HER2-négatif métastatique

Les patientes atteintes d'un cancer triple-négatif ne sont pas les seules bénéficiaires du traitement

L'angiogenèse est l'un des processus clés de l'oncogenèse et de la formation de métastases (1). L'un des facteurs angiogéniques les mieux étudiés est le facteur de croissance VEGF (vascular endothelial growth factor), qui joue notamment un rôle décisif dans la progression du cancer du sein (1). Par son interaction avec les récepteurs VEGF (VEGFR), le VEGF favorise la formation de vaisseaux sanguins essentiels pour la croissance tumorale (1). Il existe plusieurs moyens d'empêcher cette interaction entre VEGF et VEGFR (1): soit par la liaison d'un anticorps monoclonal (mAB) au ligand VEGF, soit en bloquant les VEGFR au moyen par exemple d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (2). Le bévacizumab, un mAB humanisé (IgG) actif contre toutes les isoformes du VEGF (2), constitue le premier inhibiteur de l'angiogenèse autorisé en Suisse, en association avec le paclitaxel, pour le traitement de cancers du sein métastatiques HER2-négatifs.

La grande étude randomisée de phase III (E2100) de Miller et al. a fourni les données de référence pour l'autorisation de mise sur le marché en Suisse [3]. Cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison paclitaxel-bévacizumab pour le traitement de première ligne des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif métastatique. 722 patientes n'ayant pas reçu préalablement de chimiothérapie cytotoxique ont été randomisées puis traitées avec du paclitaxel ou du paclitaxel-bévacizumab. Cette combinaison a conduit à une survie sans progression (PFS) significativement plus longue comparée à la monothérapie (11.3 vs 5.8 mois; HR 0.48; p<0.0001). De plus, à 49%, le taux de réponse global des patientes atteintes d'une pathologie décelable et traitée avec l'association paclitaxel-bévacizumab s'est également révé-

lé significativement plus élevé (monothérapie 22%; p<0.001) (4). Le taux de survie global a été similaire dans les deux groupes (26.7 vs 25.2 mois; HR 0.88; p = 0.16). Les effets indésirables, comme l'hypertension de degré 3/4 (14.8%), la protéinurie (3.6%), les maux de tête (2.2%), l'ischémie cardiovasculaire (1.9%) et les infections (9.3%) ont été plus fréquents chez les patientes sous traitement combiné (3). Dans la pratique clinique, le bévacizumab a fait ses preuves en particulier dans le traitement de tumeurs agressives, comme le cancer du sein triple-négatif. L'étude E2100 a démontré dans le traitement du cancer du sein triple-négatif une amélioration significative de la survie sans progression, passant de 5.3 mois sous chimiothérapie seule à 10.6 mois sous bévacizumab (HR=0.49, IC 95% 0.34-0.70), ce qui représente un bénéfice clinique manifeste (5). Le

pronostic de patientes atteintes d'une tumeur à récepteurs hormonaux positifs et présentant d'autres facteurs de risque (intervalles de rémission courts (<24 mois), plus de trois organes métastatiques, métastases viscérales symptomatiques, chimiothérapie adjuvante antérieure par taxanes/anthracyclines) est tout aussi défavorable que celui de patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif, bien qu'en soi, la positivité des récepteurs hormonaux soient plutôt de bonne augure quant à l'évolution de la maladie. Des analyses de sous-groupes ont démontré l'efficacité du bévacizumab également chez ces patientes (3-5). Dans le cadre de l'étude E2100, l'amélioration de la survie sans progression s'est élevé à 5.4 mois chez les patientes dont les intervalles de rémission étaient inférieurs à 24 mois, à 5.1 mois chez les patientes présentant plus de trois organes atteints, à 5.2 mois chez les patientes atteintes de métastases viscérales symptomatiques et à respectivement 9 et 5.1 mois chez les patientes ayant été traitées antérieurement par taxanes et anthracyclines (3). L'analyse groupée par Miles et al. (5) d'un pool de 2447 patientes a également montré qu'une chimiothérapie associée au bévacizumab menait à une amélioration de la survie sans progression. Là encore, un bénéfice clinique a été observé.

Sous-groupe	Nbre de patientes	PFS (mois) paclitaxel	PFS (mois) paclit./bév.	Amélioration de la PFS (mois)	Hazard Ratio (95% IC)
Intervalle de rémission < 24 mois	277	4.9	10.3	5.4	0.60 (0.47-0.77)
≥3 organes métastatiques	300	5.6	10.7	5.1	0.65 (0.51-0.82)
Métastases viscérales symptomatiques	560	5.8	11.0	5.2	0.59 (0.49-0.70)
Traitement antérieur par taxanes	108	3.0	12.0	9.0	0.46 (0.30-0.71)
Traitement antérieur par anthracyclines	269	5.6	10.7	5.1	0.54 (0.42-0.70)

Tab. 1: PFS de différents sous-groupes (selon Miller K et al. 2007)³

Avastin® (bévacizumab) **Indications:** Cancer colo-rectal (CRC): Combiné avec 5 fluorouracil/acide folinique ou 5 fluorouracil/acide folinique/irinotécan, administrés par voie intraveineuse, ou avec capecitabine/oxaliplatine (XELOX) dans le traitement de première ligne ou avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine en deuxième ligne chez des patients ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan avec ou sans Avastin. **Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC):** Traitement de première ligne du NSCLC non épidermoïde non opérable au stade avancé, métastatique ou récidivant, avec cisplatine ou gemcitabine. **Cancer du sein (BC):** Traitement de première ligne du cancer du sein HER2-négatif métastatique, avec paclitaxel. **Carcinome rénal (RCC):** Traitement de première ligne du carcinome rénal avancé étou métastatique avec interféron alpha-2a. **Glioblastome (GBM):** Comme monothérapie dans le traitement des patients avec récurrence de glioblastome (grade IV selon l'OMS) après un traitement préalable par le témozolomide. **Cancer de l'ovaire (OC):** Avec carboplatine et paclitaxel pour le traitement de patientes non préalablement traitées atteintes de cancer de l'ovaire (FIGO stade III et IV), chez lesquelles une résection tumorale totale n'a pas été possible, et qui seraient susceptibles de ne pas profiter d'une nouvelle opération à la suite de la chimiothérapie. Avec carboplatine et gemcitabine pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes ou du cancer péritonéal primitif sensible au platine en situation de récurrence (avec un intervalle sans platine d'au moins six mois). Avec paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes ou du cancer péritonéal primitif résistant au platine en situation de récurrence, préalablement traité par une ou deux chimiothérapies (non préalablement traité par des inhibiteurs du VEGF). **Posologie: CRC:** Dans le traitement de première ligne 5 mg/kg q2w ou 7,5 mg/kg q3w, dans le traitement de deuxième ligne 5 mg/kg ou 10 mg/kg q2w ou 7,5 mg/kg q3w, en perfusion jusqu'à progression. **NSCLC:** 7,5 mg/kg q3w en perfusion, en association avec cisplatine et gemcitabine, jusqu'à 6 cycles. Avastin est ensuite poursuivi jusqu'à progression. **BC:** 10 mg/kg q2w ou 15 mg/kg q3w, en perfusion jusqu'à progression. **RCC et GBM:** 10 mg/kg q2w en perfusion jusqu'à progression. **OC:** Patientes non préalablement traitées: 7,5 mg/kg q3w en perfusion intraveineuse avec carboplatine et paclitaxel jusqu'à 6 cycles. Avastin est ensuite administré pendant 15 mois ou jusqu'à progression, si celle-ci survient plus tôt. **Récurrence sensible au platine:** 15 mg/kg q3w en perfusion intraveineuse avec carboplatine et gemcitabine pendant 6 à 10 cycles. Avastin est ensuite administré jusqu'à progression. **Récurrence résistante au platine:** Avastin 10 mg/kg q2w en perfusion, avec paclitaxel, topotécan (administré une fois par semaine) ou doxorubicine liposomale pégylée. Avastin 15 mg/kg en perfusion q3w avec topotécan (1 à 5). **Contre-indications:** Hypersensibilité au bévacizumab, aux produits à base de cellules CHO (ovaire de hamster chinois) ou à d'autres anticorps humains ou humanisés recombinants. Grossesse. **Précautions:** Avant le début du traitement, il convient de stabiliser de manière adéquate une hypertension préexistante. Arrêter le traitement en cas de protéinurie de grade 4 ou d'embolie pulmonaire de grade 4. Avastin peut compromettre la cicatrisation. L'incidence des thromboembolies artérielles et veineuses et le risque d'hémorragies sont plus élevés sous Avastin. Arrêter le traitement par Avastin en cas de thromboembolie veineuse de grade 4 et surveiller étroitement le patient lors de thromboembolie veineuse de grade ≤ 3. Le traitement par Avastin doit être définitivement arrêté en cas d'hémorragie de grade 3/4. Ne pas administrer Avastin à des patients avec antécédents récents d'hémorragie pulmonaire/d'hémoptysie. La prudence est conseillée chez des patients présentant des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque chronique. On observe davantage de neutropénies sévères chez des patients traités par des régimes de chimiothérapie myélotoxique et Avastin. Risque potentiellement accru de perforation gastro-intestinale et de formation de fistules. En cas de réaction grave due à la perfusion ou à une hypersensibilité, la perfusion sera interrompue. Avastin n'est pas homologué pour une administration par voie intra-vitréenne. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, il convient de documenter le nom commercial Avastin dans le dossier du patient. L'accord du médecin prescripteur est nécessaire avant la substitution par un autre médicament biologique. **Effets indésirables:** Hypertension, fatigue ou asthénie, diarrhée, nausées, douleurs abdominales, modifications des valeurs de laboratoire (entre autres: neutropénie, leucopénie, protéinurie), troubles de la cicatrisation, thromboembolies artérielles (en particulier chez les patients de plus de 65 ans), thromboembolies veineuses (y compris embolies pulmonaires), insuffisance cardiaque chronique, perforations gastro-intestinales (y compris perforations de la vésicule biliaire), fistules, hémorragies y compris hémorragies pulmonaires (hémoptysies) et cérébrales, encéphalopathie hypertensive, syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, hypertension pulmonaire, perforation du septum nasal, dysphonie, réactions d'hypersensibilité/réactions dues à la perfusion, ulcère gastro-intestinal, ostéonécrose de la mâchoire, insuffisance ovarienne, fasciite nécrosante. **Interactions:** Aucune interaction cliniquement importante avec la pharmacocinétique du bévacizumab lors de chimiothérapie administrée simultanément (IFL, 5-FU/UV, carboplatine-paclitaxel, capecitabine, doxorubicine, cisplatine/gemcitabine). Le bévacizumab n'a pas d'influence significative sur la pharmacocinétique du cisplatine, de la capecitabine, de l'irinotécan ou de ses métabolites actifs SN38, ou de l'interféron alpha-2a. L'association du produit avec sunitinib est déconseillée. **Présentation:** 100 mg de b. évacizumab en flacon à 4 ml (25 mg/ml); 400 mg de bévacizumab en flacon à 16 ml (25 mg/ml). **Liste A. Admis par les caisses-maladie (L).** Pour toute information supplémentaire, consultez l'information professionnelle sur www.swissmedinfo.ch. Mise à jour octobre 2014.

Cas clinique rapporté par le Dr Donat Dürr, Hôpital Triemli, Zurich

Les douleurs dorsales comme premier symptôme d'un cancer du sein métastatique



Fiche patiente	
Age	70 ans, née en 1944
Diagnostic	Cancer du sein lobulaire, pT2, G2, pN1 (3/15), V1, récepteur des œstrogènes positif, (100%), récepteur de la progestérone positif (50%), HER2-négatif, index de prolifération (MIB-1): 15-20% des cellules tumorales
Traitement	Bévacizumab/paclitaxel
Réponse	Réponse clinique et chimique satisfaisante

Anamnèse: La patiente souffrait depuis quelque temps déjà de douleurs articulaires, en particulier dans la région dorsale. Son mari, lui-même médecin, a alors engagé un certain nombre d'examen de laboratoire qui révélèrent entre autres une valeur de l'ACE élevée. Lors de l'examen médical qui a suivi, la palpation a permis de détecter un ganglion dans le sein gauche. L'analyse de la biopsie à l'aiguille fine a révélé un cancer du sein lobulaire [pT2, G2, pN1 (3/15), V1, récepteur des œs-

trogènes positif (100%), récepteur de la progestérone positif (50%), HER2-négatif, index de prolifération (MIB-1): 15-20% des cellules tumorales].

En janvier 2012, la patiente a été transférée pour subir une chirurgie mammaire conservatrice. Trois des neuf ganglions lymphatiques extraits étaient atteints (niveau 1), avec franchissement capsulaire et mise en évidence d'une pénétration vasculaire.

A cette période, la patiente souffrait d'une anémie sévère. En raison de la persistance des douleurs dorsales, une TDM du thorax/de l'abdomen a été effectuée. La radiographie a montré des modifications de type sclérose sur l'ensemble de la colonne vertébrale. L'hémogramme différentiel était leuco-érythroblastaire. L'analyse de la moelle osseuse a en outre révélé un grand nombre de cellules étrangères, isolées ou en petits amas. Ces résultats, à savoir l'hémogramme leuco-érythroblastaire ainsi que les nombreuses cellules étrangères à la moelle osseuse, parlaient en faveur d'une carcinose de la moelle osseuse, dans le cadre du cancer du sein nouvellement diagnostiqué.

Traitement: En mars 2012, un traitement de cinq mois par bévacizumab et paclitaxel a été initié. En août de la même année, le traitement initial a été modifié en faveur d'un traitement d'entretien par bévacizumab. En raison du statut des récepteurs du cancer du sein, la patiente a en outre reçu un traitement endocrinien par létrozole.

Evolution: La réponse clinique – à savoir des douleurs dorsales nettement plus faibles – et chimique apparaît satisfaisante. L'anémie s'est déjà améliorée sous l'effet de la chimiothérapie, de même que le marqueur tumoral ACE a fortement régressé (voir tab. 2).

Situation actuelle: La patiente va bien. Après presque deux ans de traitement d'entretien, elle n'est plus du tout anémique et le marqueur tumoral n'a plus augmenté (voir tab. 2).

Commentaires: Le choix s'est porté sur l'association bévacizumab-paclitaxel car il fallait absolument une réponse rapide au traitement en raison de la situation inquiétante (carcinose de la moelle osseuse), pour une hématotoxicité comparativement basse.

Date	Hb	GB	PLT	ACE	Remarques
06.03.2012	9.8	4.1	164	186	Hémogramme leuco-érythroblastaire, début de traitement avec l'association bévacizumab-paclitaxel
04.04.2012	9.9	3.46	176	114	
02.05.2012	9.9	3.8	191	59	
30.05.2012	10.4	3.6	190	51.3	
26.06.2012	10.5	4	203	52	
25.07.2012	10.6	5.5	156	44	
23.08.2012	10.8	5.2	141	34	Début du traitement d'entretien par bévacizumab + létrozole
05.12.2012	13.9	7.3	187	4	
26.08.2014	15.6	7.4	170	2.5	

Tab. 2: Examens de laboratoire durant toute la durée du traitement

Références :

1. Fakhrejehani E & Toi M (2014) Antiangiogenesis therapy for breast cancer: an update and perspectives from clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 44(3):197-207.
2. Kim A, et al. (2012) Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 31:14.
3. Miller K, et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357(26):2666-2676.
4. Gray R, et al. (2009) Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(30):4966-4972.
5. Miles DW, et al. (2013) First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 24(11):2773-2780.

MENTIONS LÉGALES

Reportage: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr. Heidrun Ding

Avec le soutien de Roche Pharma (Suisse) SA, Reinach

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach