

Cancer du sein HER2-négatif métastatique

Le bevacizumab chez les patientes présentant des facteurs de risque supplémentaires

La vaste étude de phase III randomisée (E2100), menée par Miller et al. (paclitaxel/bevacizumab en traitement de première ligne chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif métastatique) a établi une prolongation significative de la survie sans progression, une hausse du taux de réponse globale et une survie globale comparable par rapport à une monothérapie [1]. Ces résultats ont été observés dans tous les sous-groupes et ce, même chez des patientes présentant des facteurs de risque supplémentaires tels qu'un intervalle sans maladie inférieur à 24 mois et l'atteinte d'au moins trois organes (1, 2).

Aujourd'hui, le cancer du sein métastatique est de plus en plus souvent traité par diverses substances ciblées, dont le bevacizumab. Cet anticorps humanisé actif contre toutes les isoformes du VEGF (vascular endothelial growth factor – facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) a été le premier inhibiteur de l'angiogenèse autorisé en Suisse.* L'angiogenèse est l'un des processus clés de l'oncogenèse et de la formation de métastases lors de cancer du sein (3). Dans ce contexte, le facteur de croissance VEGF joue un rôle déterminant [3]. Par son interaction avec les récepteurs VEGF (VEGFR), il favorise la formation de vaisseaux sanguins essentiels pour la croissance tumorale (3).

Le bevacizumab s'est imposé pour le traitement des cancers du sein HER2-négatifs métastatiques (1, 2). Dans le cadre de l'étude de phase III E2100 précédemment mentionnée, l'association paclitaxel/bevacizumab en traitement de première ligne a entraîné une prolongation significative de la survie médiane sans progression par rapport au paclitaxel en monothérapie (11,8 vs 5,9 mois; HR: 0,60; $p < 0,001$). De plus, à 49,2%, le taux de réponse global des patientes atteintes d'une pathologie décelable et traitée avec l'association paclitaxel/bevacizumab s'est égale-

ment révélé significativement plus élevé (monothérapie 25,2%; $p < 0,001$). Le taux de survie globale 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 grade 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 (1).

Par ailleurs, d'après la méta-analyse menée sur les 2447 patientes des trois études de phase III randomisées, il apparaît que les patientes présentant des facteurs de risque supplémentaires peuvent elles aussi tirer profit d'un traitement par le bevacizumab [1, 2]. L'analyse a ainsi indiqué un hazard ratio (HR) pour la PFS de 0,64 (IC à 95%: 0,57-0,71, PFS médiane avec le bevacizumab: 9,2 mois vs 6,7 mois sans le bevacizumab) (1, 2). Parmi les facteurs de risque supplémentaires, il y avait notamment un intervalle sans maladie de courte durée (moins de 24 mois), l'atteinte d'au moins trois organes, des métastases viscérales symptomatiques et une chimiothérapie adjuvante préalable à base de taxanes/anthracylines. Les données disponibles montrent que ce groupe de patientes peut également tirer profit d'un traitement par le bevacizumab.

Références:

1. Miller K, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76
2. Miles DW, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24(11):2773-80
3. Fakhrejahani E, Toi M. Antiangiogenesis Therapy for Breast Cancer: An Update and Perspectives from Clinical Trials. *Japanese J Clin Oncol* 2014;44(3):197-207

* En Suisse, le bevacizumab est autorisé en association avec le paclitaxel pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer du sein HER2-négatif métastatique. De plus amples informations sont disponibles à l'adresse www.swissmedinfo.ch.

IMPRESSUM

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

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

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Avastin® (bévacizumab) **Indications:** Cancer colo-rectal (CRC): Combiné avec 5 fluorouracil/acide folinique ou 5 fluorouracil/acide folinique/irinotécan, administrées par voie intraveineuse, ou avec capécitabine/oxaliplatine (XE-LOX) 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 et/ou métastatique avec interféron alpha-2a. Glioblastome (GBM): Comme monothérapie dans le traitement des patients avec récidive 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 récidive (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 récidive, préalablement traité par une ou deux chimiothérapies (non préalablement traité par des inhibiteurs du VEGF). Carcinome du col de l'utérus (CC): Combiné avec chimiothérapie pour le traitement du carcinome persistant, récidivant ou métastatique du col de l'utérus. **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. Récidive 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. Récidive 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 (J 1 à 5). CC: Avastin 15 mg/kg en perfusion q3w avec paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotécan. **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. En combinaison avec chimioradiothérapie un taux d'infection plus élevé est possible. Avastin n'est pas homologué pour une administration par voie intra-vitréenne. **Effets indésirables:** Hypertension, fatigue ou anémie, diarrhée, nausées, douleurs abdominales, modifications des valeurs de laboratoire (entre autres: neutropénie, leucopénie, protéinurie), troubles de la cicatrisation (incluant des complications graves de cicatrisation à issue fatale), 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/LV, carboplatine-paclitaxel, capécitabine, doxorubicine, cisplatine/gemcitabine, irinotécan/SN38, interféron alfa-2a). L'association du produit avec sunitinib est déconseillée. **Présentation:** 100 mg de bévacizumab 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 décembre 2014.

Cas du Dr Hamdi Abeidi, Hôpital du Valais – CHVR Sion*

Cancer du sein bilatéral avec métastases dans les os, le foie et la plèvre

Informations sur la patiente	
Âge	51 ans
Diagnostic	Carcinome lobulaire invasif droit, pT1a pN0 (i -) (sn) cMO Carcinome canalaire invasif gauche, pT1c pN0 MO G2
Traitement	1ère intention: paclitaxel/ bévacizumab 2è intention: vinorelbine 3è intention: doxorubicine
Réponse	1ère intention: bonne réponse partielle 2è intention: progression rapide de la pathologie 3è intention: progression

Contexte: en 2008 déjà, une mastectomie droite a été réalisée chez cette patiente suivie par une hormonothérapie adjuvant par le

tamoxifène pendant 3 ans et le létrozole pendant 2 ans. En juillet 2013, une mastectomie radicale gauche et une reconstruction bilatérale avaient été entreprises.

Six mois plus tard, une récurrence avec métastases osseuses, hépatiques ainsi qu'une carcinose pleurale ont été constatées.

Traitement: la patiente a été immédiatement traitée par chimiothérapie palliative de type paclitaxel/bévacizumab.

Évolution: La patiente a bien toléré la chimiothérapie. Afin de pouvoir évaluer la réponse au traitement, les métastases hépatiques ont été choisies comme lésions cibles. L'examen de TD après 3 mois montre une bonne réponse partielle sur la base de la mesure des lésions hépatiques.



Dr Hamdi Abeidi

Le traitement a été poursuivi pendant 9 mois avec une bonne tolérance (pas d'hypertension ou de protéinurie). La polyneuropathie périphérique grade I observée n'a pas provoqué une modification du traitement par le paclitaxel.

Situation actuelle: après 9 mois de traitement, une progression des métastases hépatiques est notée. Une substitution du traitement par la vinorelbine est entreprise. Après un mois, une poursuite du grossissement des lésions hépatiques connues ainsi qu'une nouvelle métastase dans le foie sont constatées. En outre, un épanchement pleural en progression est noté du côté gauche. Le traitement par la doxorubicine est poursuivi. La pathologie progresse après un cycle déjà de chimiothérapie, accompagnée par une dégradation claire de la condition générale de la patiente. Des mesures de supportiv care sont prises.



Fig. 1: CT au moment de rechute

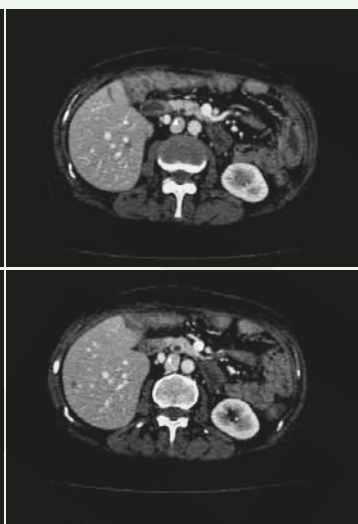


Fig. 2: CT scan après 3 mois de chimiothérapie par paclitaxel/bévacizumab avec une bonne réponse partielle

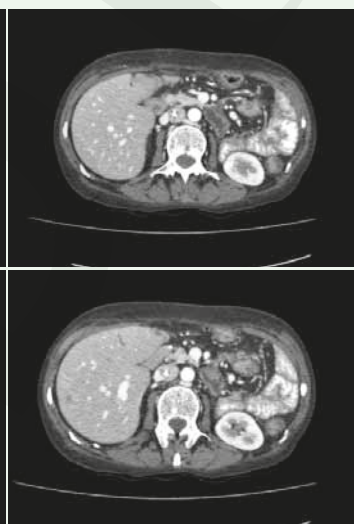


Fig. 3: CT après 6 mois de chimiothérapie par paclitaxel/bévacizumab avec une réponse quasi complète au niveau hépatique.



Fig. 4: CT: Progression après 9 mois de chimiothérapie



* Les experts prennent la responsabilité du cas. Le bévacizumab en association avec le paclitaxel est autorisé en Suisse en première intention chez les patientes souffrant de cancer du sein HER2-négatif métastatique. Plus d'informations sur www.swissmedinfo.ch.