

Cancer du col avancé

Le rôle du bevacizumab lors de récurrence et de métastases

Chez les patientes présentant un cancer du col de stade IB à IIA, après intervention chirurgicale ou radiothérapie à titre de traitement primaire, le taux de récurrence est de 10 à 20%. En présence de tumeurs plus évoluées et/ou d'atteinte des ganglions lymphatiques, il augmente cependant jusqu'à 70% (1). Le traitement du cancer du col récidivant ou métastatique représente un défi, même si la chimiothérapie systémique à base de cisplatine, associée ou non au bevacizumab, a fait ses preuves dans cette indication (2).

Chez les patientes présentant une récurrence ou des métastases en dehors du bassin, une chimiothérapie palliative est généralement le traitement de choix lorsqu'une exérèse complète de la tumeur ou une radiothérapie n'est pas réalisable. En cas de réponse satisfaisante, le traitement permet d'atténuer les douleurs et les autres symptômes associés (2, 4).

Choix de la chimiothérapie

L'étude GOG 204 a permis de démontrer que le traitement par cisplatine/paclitaxel (groupe témoin) permettait d'obtenir de meilleurs résultats en termes de taux de réponse (TR), de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) par rapport à l'association cisplatine plus topotécane, gemcitabine ou vinorelbine (3). Suite à une analyse intermédiaire programmée, l'étude a donc été interrompue prématurément en raison de l'absence de supériorité dans les groupes de comparaison. À l'exception de la leucopénie, de la neutropénie, des infections et de l'alopécie, la toxicité était comparable dans tous les groupes. Les directives NCCN 2015 et ESMO 2012 privilégient donc, en raison d'une meilleure OS et d'une toxicité plus faible dans l'ensemble, un traitement par l'association cisplatine plus paclitaxel (2, 4).

Adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie

L'adjonction du bevacizumab aux différents protocoles chimiothérapeutiques (cisplatine/paclitaxel ou topotécane/paclitaxel) a permis

d'atteindre une OS médiane de 17,0 mois contre 13,3 mois avec la chimiothérapie seule (HR: 0,71; IC: 0,54 à 0,95; $p=0,004$), ce qui correspond à une amélioration de 3,7 mois (5). Sous bevacizumab, la PFS médiane était de 8,2 mois, contre 5,9 mois sous chimiothérapie seule (HR: 0,67; IC à 95%: 0,54 à 0,82), et le TR de 48%, contre 36% sous chimiothérapie seule (probabilité relative de réponse: 1,35; IC à 95%: 1,08 à 1,68; $p=0,008$). À cet égard, l'association topotécane/paclitaxel était associée à un risque plus élevé de progression (HR: 1,39; IC à 95%: 1,09 à 1,77) que l'association cisplatine/paclitaxel (avec ou sans bevacizumab), sans conséquences sensibles sur l'OS (HR: 1,20; IC à 99%: 0,82 à 1,76). Les scores FACT-Cx-TOI font apparaître que l'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie n'a pas eu d'effet négatif sur la qualité de vie liée à la santé des patientes. Les effets indésirables du bevacizumab correspondaient dans l'ensemble à ce qui avait été observé lors du traitement d'autres types de tumeurs. Sous bevacizumab, on a observé une plus grande fréquence des cas d'hypertension ($\geq$ grade 2, 25% vs. 2%, $P<0,001$), de fistules gastro-intestinales ou génito-urinaires ($\geq$ grade 3, 6% vs. 0%, $P=0,002$) et d'événements thromboemboliques ($\geq$ grade 3, 8% vs. 1%, $P=0,001$) que sous chimiothérapie seule. Les taux de neutropénie, de neutropénie fébrile et de douleurs étaient comparables dans les trois groupes thérapeutiques (5).

L'adjonction du bevacizumab à une chimiothérapie composée de cisplatine/paclitaxel, ou de topotécane/paclitaxel en cas de contre-indication à la cisplatine, s'est établie comme une nouvelle option thérapeutique lors de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.

Références:

1. Friedlander M Grogan M (2002) Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. The Oncologist 7(4):342-347
2. NCCN (2015) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2015. www.nccn.org.
3. Monk BJ et al. (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 27(28):4649-4655
4. Colombo N et al. (2012) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23(suppl 7):vii27-vii32
5. Tewari KS et al. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. New England Journal of Medicine 370(8):734-743

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

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

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Avastin® (bevacizumab) **Indications:** Cancer colo-rectal (CRC): Combiné avec 5 fluorouracil/acide folinique ou 5 fluorouracil/acide folinique/irinotécane, administrées par voie intraveineuse, ou avec capécitabine/oxaliplatine (XE-LOX) dans le traitement de première ligne ou avec une chimiothérapie à base d'irinotécane ou d'oxaliplatine en deuxième ligne chez des patients ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécane 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 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 péritonéal primitif sensible au platine en situation de récurrence (avec un intervalle sans platine d'au moins six mois). Avec paclitaxel, topotécane ou doxorubicine liposomale pegylée 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). 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 ou 15 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, topotécane (administré une fois par semaine) ou doxorubicine liposomale pegylée. Avastin 15 mg/kg en perfusion q3w avec topotécane (J 1 à 5). CC: Avastin 15 mg/kg en perfusion q3w avec paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotécane. **Contre-indications:** Hypersensibilité au bevacizumab, 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 $\leq$ 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, asthénie, 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 bevacizumab lors de chimiothérapie administrée simultanément (IFL, 5-FU/LV, carboplatine-paclitaxel, capécitabine, doxorubicine, cisplatine/gemcitabine, irinotécane/SN38, interféron alpha-2a). L'association du produit avec sunitinib est déconseillée. **Présentation:** 100 mg de bevacizumab en flacon à 4 ml (25 mg/ml); 400 mg de bevacizumab 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 de la Dr Esther Bärtschi, Oncologie/Médecine interne FMH, Berne

Patiente de 53 ans avec récurrence d'un cancer du col localement avancé lors du diagnostic initial*

Profil de la patiente

Age	53 ans
Diagnostic	récurrence d'un cancer du col localement avancé lors du diagnostic initial
Traitement	carboplatine/paclitaxel/bevacizumab
Réponse	rémission partielle évidente sur le plan clinique et sur les clichés tomodensitométriques (tumeurs résiduelles de 1 cm)



Fig. 1: Récurrence tumorale en décembre 2014

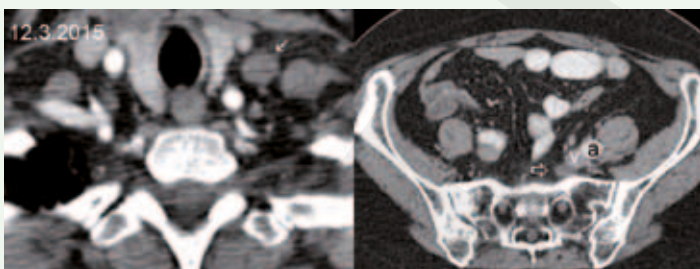


Fig. 3: TEP après 3 cycles a: arteria iliaca communis, v: vena iliaca communis, flèche: ganglions lymphatiques

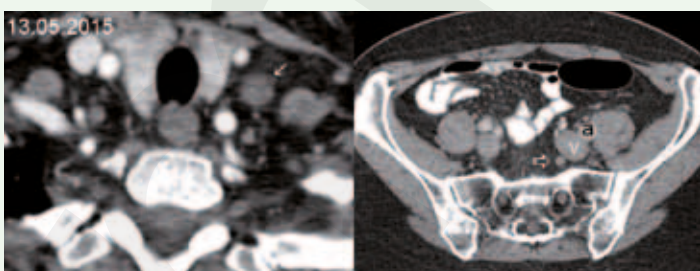


fig. 4: TEP après 6 cycles tumeurs résiduelles de 10 mm maximum au niveau des ganglions iliaque commun gauche et supraclaviculaire gauche

Contexte: La patiente s'est présentée en mai 2013 avec de fortes hémorragies vaginales. Les examens (y compris TEP) ont permis d'établir la présence d'un carcinome épidermoïde faiblement à moyennement différencié du col de l'utérus avec métastases ganglionnaires – ganglions iliaque commun, iliaque externe des deux côtés et rétropéritonéal au-dessus de la bifurcation de l'aorte. Pas de dissémination métastatique par voie hématogène. De juin à août de la même année, la patiente a reçu une chimiothérapie associée à une radiothérapie (cisplatine une fois par semaine / dose totale 52,2 Gy et boost de 8 Gy, ainsi que brachythérapie de 3x6 Gy). L'IRM effectué à la fin du traitement a permis d'établir une absence de tumeur résiduelle détectable.

En décembre 2014, une récurrence tumorale (ganglions lymphatiques supraclaviculaire gauche, iliaque interne gauche, iliaque commun des deux côtés, rétropéritonéal, rétrocrural) a été constatée (cf. TEP, fig. 1 et 2) et histologiquement attestée.

Traitement: Suite à cela, la patiente a reçu 6 cycles de carboplatine/paclitaxel/bevacizumab à titre palliatif.

Evolution: La réponse au traitement a été bonne, avec une régression tumorale au bout de 3 cycles déjà (fig. 3). Au bout de 6 cycles



Dr Esther Bärtschi

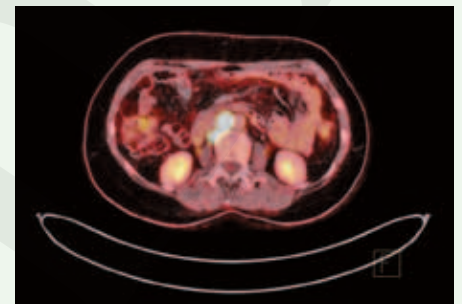


Fig. 2: Récurrence tumorale en décembre 2014

de traitement, une rémission presque complète de la maladie (tumeurs résiduelles de 10mm maxi au niveau des ganglions iliaque commun gauche et supraclaviculaire gauche) sur le plan clinique et sur les clichés tomodensitométriques a été constatée (fig. 4).

Situation actuelle: Trois mois après la fin du traitement (août 2015), rémission durable avec clichés TDM inchangés.

Commentaire: Chez cette patiente présentant une récurrence strictement lymphogène de cancer du col, l'association thérapeutique à base de bevacizumab a permis d'atteindre une rémission partielle évidente avec seulement des tumeurs résiduelles de 1 cm maxi. Comme il n'existe pas encore suffisamment de données sur le bevacizumab utilisé en traitement d'entretien lors de cancer du col, on s'est abstenu d'instaurer un tel traitement.

Remerciements: Clichés TDM mis à disposition par: Pr H. Bonel, FMH Radiologie, Lindenhofspital, Berne. Clichés TEP mis à disposition par: Dr J. Wartenberg, FMH Médecine nucléaire, service de médecine nucléaire, Inselspital, Berne.

* La responsabilité du cas incombe à la spécialiste. En Suisse, le bevacizumab est homologué en association avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique. Pour plus d'informations, www.swissmedinfo.ch.