

CSm HER2-négatif

L'utilisation du bevacizumab chez les patientes présentant de mauvais facteurs pronostiques

Un statut HR-positif est plutôt porteur d'un pronostic favorable. Les patientes atteintes de tumeurs HR-positives et présentant des facteurs de risque supplémentaires ont toutefois un pronostic tout aussi défavorable que les patientes avec CSm triple-négatif (5). Dans ce contexte, un traitement par paclitaxel/bevacizumab peut permettre une prolongation de la survie sans progression (PFS) (6).

Le traitement endocrinien joue un rôle de tout premier plan dans la prise en charge du cancer du sein métastatique (CSm) HR-positif (HR = récepteurs hormonaux) et HER2-négatif (HER2 = récepteurs du facteur de croissance épidermique humain de type 2). L'apparition de métastases ou le développement de résistances sont toutefois possibles au cours du traitement (1). En situation métastatique, un traitement systémique ciblé – par exemple bevacizumab – est administré en première ligne. L'anticorps monoclonal humanisé (mAB) bevacizumab inhibe l'angiogénèse et bloque l'interaction entre le facteur de croissance VEGF-A (vascular endothelial growth factor- A) et le récepteur du VEGF, ce qui permet d'interrompre le processus de l'angiogénèse, lequel joue un rôle essentiel dans la formation des métastases (2).

En Suisse, le bevacizumab est autorisé en association avec le paclitaxel pour le traitement de première ligne du CSm HER2-négatif (3). Cette autorisation s'appuie sur la grande étude randomisée de phase III E2100 (4). En comparaison avec la monothérapie par le paclitaxel, l'association paclitaxel plus bevacizumab dans le traitement de première ligne du CSm HER2-négatif a entraîné une prolongation significative de la survie sans progression (PFS) médiane, la portant à 11.8 mois (contre 5.9 mois,

HR 0.60, $p < 0.001$). La durée de survie globale était quant à elle similaire dans les deux groupes de traitement, s'établissant à 26.7 mois avec l'association (contre 25.2 mois, HR=0.88, $p=0.16$). L'association paclitaxel plus bevacizumab a entraîné plus fréquemment des effets indésirables tels que l'hypertension de grade 3/4 (14.8% contre 0.0%, $p < 0.001$), la protéinurie (3.6% contre 0.0%, $p < 0.001$), les céphalées (2.2% contre 0.0%, $p=0.008$), l'ischémie cérébrovasculaire (1.9% contre 0.0%, $p=0.02$) et les infections (9.3% contre 2.9%, $p < 0.001$), les cas de neutropénie étant quant à eux restés rares (taux d'incidence globale $< 1\%$) (4).

Ainsi qu'il ressort d'une évaluation de l'étude ATHENA portant sur les facteurs pronostiques de la survie globale, il est intéressant de constater que les patientes atteintes de tumeurs HR-positives et présentant des facteurs de risque supplémentaires (comme un intervalle sans maladie de courte durée – < 24 mois –, plus de trois organes touchés, la présence de métastases viscérales symptomatiques, une chimiothérapie adjuvante antérieure à base de taxane/anthracycline) peuvent avoir un pronostic moins favorable qu'un sous-groupe de patientes avec CSm triple-négatif (5) et ce, bien que le statut HR-positif soit en réalité plutôt crédité d'un pronostic favorable en termes d'évolution de la

maladie. Le fait que les patientes présentant les facteurs de risque évoqués (notamment CS triple-négatif ou > 3 métastases) puissent tirer bénéfice d'un traitement par le bevacizumab a également été démontré par une méta-analyse mettant en évidence une prolongation de la survie sans progression (PFS) (6).

Une analyse menée auprès de 2447 patientes issues de trois études randomisées de phase III a établi pour la PFS un hazard ratio de 0.64 (95%; IC 0.57 à 0.71, PFS médiane de 9.2 mois sous bevacizumab contre 6.7 mois sans bevacizumab) (6). Un traitement correspondant du CSm HER2-négatif indépendamment du statut HR apparaît dès lors comme une option allant de soi.

Références:

1. Fedele P, et al. (2015) Recent advances in the treatment of hormone receptor positive HER2 negative metastatic breast cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 94(3):291-301
2. Fakhrajani E & Toi M (2014) Antiangiogenesis Therapy for Breast Cancer: An Update and Perspectives from Clinical Trials. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 44(3):197-207
3. <http://www.swissmedinfo.ch/>.
4. Miller K, et al. (2007) Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 357(26):2666-2676
5. Lombart-Cussac A, et al. (2014) A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. *Breast* 23(5):656-662
6. 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. *Annals of Oncology* 24(11):2773-2780

IMPRESSUM

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

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

© Aertztverlag medinfo AG, Erlenbach

Avastin® (bevacizumab) 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 interphéron 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 résistant au platine (avec un intervalle sans platine d'au moins six mois). Avec paclitaxel, topotécan 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. 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 pegylée. 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 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 ≤ 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 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, irinotécan/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 du Dr Andreas Wicki, service d'oncologie de l'hôpital universitaire de Bâle

Carcinome tubulaire métastatique ER/PR-positif et HER2-négatif

Profil de la patiente	
Age	74 ans
Diagnostic	Carcinome tubulaire au sein droit ER/PR-positif et HER2-négatif avec formation de métastases médiastinales et métastases hépatiques et surrénales
Traitement	1 ^{ère} ligne: paclitaxel/bevacizumab 2 ^e ligne: doxorubicine liposomale pégylée
Réponse	1 ^{ère} ligne: rémission partielle conformément aux critères RECIST 2 ^e ligne: stabilisation de la maladie conformément aux critères RECIST

Contexte: en novembre 1995, un carcinome tubulaire au sein droit pT2 pN1 cM0, G1, ER/PR+, HER2- a été diagnostiqué chez la patiente avec réalisation d'une exérèse sans ablation (incluant une révision axillaire avec extirpation des ganglions lymphatiques). L'examen histologique a mis en évidence un carcinome mammaire tubulaire bien différencié, excision en tissu sain avec statut positif des récepteurs hormonaux. A l'issue de la radiothérapie mammaire post-opératoire, la patiente a suivi un traitement antihormonal adjuvant par tamoxifène sur une période de cinq ans.

Dans le cadre d'une visite de contrôle réalisée en 2009, un scanner du thorax/de l'abdomen a permis de mettre en évidence la formation de métastases intrapulmonaires et pleurales avec épanchements pleuraux étendus des deux côtés ainsi que des ganglions lymphatiques suspects dans la zone axillaire et péri-claviculaire droite, des tumeurs dans les deux

glandes surrénales et une lésion ostéolytique au niveau de la 5^e cervicale. Aucun signe de métastase osseuse n'a été mis en évidence (scintigraphie du squelette).

Les épanchements ont été résorbés par thoracoscopie et pleurodèse. Le cytodagnostic a révélé la présence de nombreux amas cellulaires d'adénocarcinome avec une positivité aux récepteurs œstrogéniques (épanchement pleural malin correspondant au carcinome mammaire). La patiente a reçu du létrozole en tant que premier traitement anti-hormonal palliatif. Elle a réagi au traitement. Suite à des symptômes de vertiges inexplicables, une IRM du crâne a été pratiquée l'année suivante sans révéler la présence de tumeur cérébrale. La sonographie de l'abdomen n'a quant à elle fait état d'aucun signe de formation suspecte dans les organes examinés. Les tumeurs précédemment évoquées au niveau des deux glandes surrénales n'étaient pas délimitables à la sonographie. Une radiographie thoracique a confirmé la persistance de la réponse. Un an et demi plus tard, soit en avril 2012, un scanner du thorax, de l'abdomen et du bassin pratiqué suite à une hausse du CA 15-3 a révélé la présence de nouvelles métastases hépatiques et surrénales, mettant ainsi en évidence une progression du processus tumoral. On est passé à un traitement anti-hormonal par le fulvestrant. En novembre 2012, un scanner du thorax et de l'abdomen a néanmoins fait état d'une nouvelle progression des métastases viscérales notamment au niveau du foie. Aucune nouvelle métastase à distance n'a été détectée.



Dr Andreas Wicki

Traitement: la patiente est immédiatement orientée vers un traitement de première ligne par paclitaxel/bevacizumab.

Evolution: la patiente répond au traitement. La réponse la plus favorable se présente sous la forme d'une rémission partielle. Le traitement est poursuivi pour une durée de six mois.

Situation actuelle: à l'issue d'une pause thérapeutique de cinq mois après la fin du traitement de première ligne, la patiente reçoit de la doxorubicine liposomale pégylée en tant que traitement de deuxième ligne suite à une nouvelle progression. La maladie se stabilise. Le scanner du thorax et de l'abdomen qui est réalisé trois mois plus tard met malheureusement en évidence une nouvelle progression. Conformément au souhait de la patiente, sa prise en charge se limite désormais aux mesures thérapeutiques de soutien les mieux adaptées pour elle.

Commentaire: le carcinome mammaire métastatique a réagi aux traitements anti-hormonaux pendant trois ans et demi environ. A l'apparition d'une nouvelle progression, la patiente a tiré bénéfice de la chimiothérapie de première ligne par paclitaxel et bevacizumab sur une durée totale de 11 mois environ. Malheureusement, la réponse au traitement de deuxième ligne par la doxorubicine liposomale pégylée est quant elle restée modeste.

La responsabilité de ce cas incombe au spécialiste. En Suisse, le bevacizumab est autorisé en association avec le paclitaxel en tant que traitement de première ligne de patients présentant un carcinome mammaire métastatique HER2-négatif Pour plus d'informations: www.swissmedicinfo.ch.

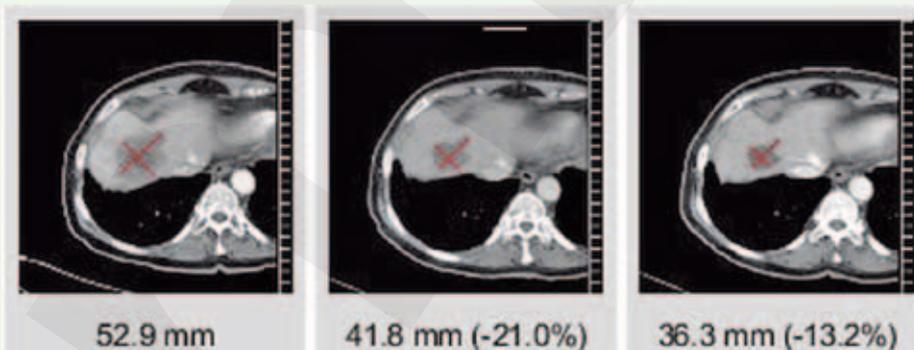


Fig. 1: rémission sous paclitaxel/bevacizumab