

Cancer du sein métastatique HER2-négatif

Le bévécizumab lors de cancer du sein métastatique HER-négatif, RH-positif

Le facteur de croissance VEGF-A joue un rôle essentiel dans l'angiogenèse liée à la croissance tumorale et à la formation de métastases lors de cancer du sein métastatique HER2-négatif (1). La liaison spécifique de l'anticorps monoclonal bévécizumab au VEGF-A bloque l'angiogenèse et inhibe la croissance tumorale (1).

Dans le cadre de l'étude randomisée de phase III de Miller et coll. (E2100) qui a inclus 722 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-négatif, le traitement par l'association bévécizumab plus paclitaxel a entraîné une survie sans progression (PFS) médiane de 11.8 mois, contre 5.9 mois sous paclitaxel (HR: 0.60; $p < 0.001$) (2). La survie globale (OS) médiane était comparable dans les deux groupes de traitement, s'élevant à 26.7 mois sous paclitaxel/bévécizumab et à 25.2 mois sous paclitaxel seul (HR: 0.88; $p = 0.16$). Parmi les effets indésirables de grade 3 ou 4 observés plus fréquemment avec l'association, on peut citer l'hypertension (14.8% vs 0.0%; $p < 0.001$), la protéinurie (3.6% vs 0.0%; $p < 0.001$), les maux de tête (2.2% vs 0.0%, $p = 0.008$), l'ischémie cere-

brovasculaire (1.9% vs 0.0%; $p = 0.02$) et les infections (9.3% vs 2.9%; $p < 0.001$). Dans l'ensemble, les cas de neutropénie fébrile étaient rares (<1%).

Bien qu'un statut positif des récepteurs hormonaux (RH) soit généralement associé à une évolution favorable de la maladie, l'étude ATHENA a permis de démontrer que des tumeurs RH-positives dans le cadre d'une association avec d'autres facteurs de risque (intervalle sans maladie de courte durée (≤ 24 mois), atteinte d'au moins 3 organes, métastases viscérales symptomatiques et chimiothérapie adjuvante antérieure par taxane/anthrazycline) peuvent engendrer un pronostic tout aussi défavorable que celui des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple-négatif (3). D'après l'analyse des données de 2447 patients inclus

dans trois études cliniques, le traitement par le bévécizumab a permis une PFS médiane de 9.2 mois, contre 6.7 mois avec un traitement sans le bévécizumab, avec un hazard ratio de 0.64 (IC à 95%: 0.57–0.71) (4). Malgré un taux de réponse globale (ORR) de 49% sous bévécizumab (vs 32%; $p < 0.0001$), aucune différence n'a pu être établie pour la survie globale (OS) entre les différents traitements (26.7 vs. 26.4 mois). Le profil d'innocuité du bévécizumab a été comparable avec celui observé dans les études individuelles (4). Cette méta-analyse a mis l'accent sur les patientes présentant des facteurs pronostiques défavorables et les résultats montrent que le bévécizumab constitue également une option thérapeutique valable pour ce groupe de patientes (4).

Miller et coll. 2007 (2)	bévécizumab + paclitaxel	paclitaxel
PFS médiane	11,8 mois HR 0.60, $p < 0.001$	5.9 mois
OS médiane	26.7 mois HR 0.88, $p = 0.16$	25.2 mois
Miles et coll. 2013 (4)	bévécizumab + chimiothérapie	chimiothérapie
PFS médiane	9.2 mois HR 0.64 (95% CI 0.57 bis 0.71)	6.7 mois
ORR	49% $p < 0.0001$	32%
OS médiane	26.7 mois HR 0.97 (95% CI 0.86–1.08)	26.4 mois

Tab. 1: Aperçu des données sur le bévécizumab relatives à la PFS, à l'ORR et à l'OS, issues des études de Miller et coll. et de Miles et coll. (2, 4*).

Références:

1. Fakhrejahani E, Toi M. Antiangiogenesis Therapy for Breast Cancer: An Update and Perspectives from Clinical Trials. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(3):197-207
2. Miller K et al. Paclitaxel plus bévécizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76
3. Llombart-Cussac A et al. 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* 2014;23(5):656-62
4. Miles DW et al. First-line bévécizumab 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

* Les études E2100, AVADO et RIBBON-1 ont analysé le bévécizumab en association avec de chimiothérapies différentes. En Suisse, le bévécizumab est homologué en association avec le paclitaxel pour le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2-négatif.

Avastin® (bévécizumab) Indications: Cancer colorectal (CRC): Combiné avec 5 fluorouracil/acide folinique ou 5 fluorouracil/acide folinique/irinotécan, administrées par voie intraveineuse, ou avec capécitabine/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 poulmon 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 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 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. Avastin n'est pas approuvé chez les patients de moins de 18 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité au bévécizumab, 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 bévécizumab 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 bévécizumab en flacon à 4 ml (25 mg/ml); 400 mg de bévécizumab 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.swissmedicinfo.ch. Mise à jour septembre 2015.

Cas de la Dr Anita Wolfer, médecin-chef, département d'oncologie, CHUV, Lausanne*

Cancer du sein avec métastases multiples au premier diagnostic

Profil de la patiente

Age	48 ans
Diagnostic	Cancer du sein invasif, grade II, cT4b cN3 cM1, stade IV, RE 90%, RP 80%, HER2-négatif, métastases osseuses, ganglionnaires et pulmonaires
Traitement	Paclitaxel/bévacizumab
Réponse	Bonne réponse, deux ans sans progression

Contexte: En septembre 2011, la patiente a reçu un diagnostic de cancer du sein invasif, de grade II, cT4b cN3 cM1, stade IV, RE 90%, RP 80%, HER2-négatif. Au moment du diagnostic, des métastases osseuses (vertèbres dorsales, lombaires, fémur, bassin), ganglionnaires (adénopathie axillaire à gauche, hilare

des deux côtés, médiastinale) et pulmonaires (plusieurs nodules pulmonaires) ont déjà été constatées.

Traitement: Une chimiothérapie palliative par l'association paclitaxel/bévacizumab pendant 6 cycles a été administrée.

Evolution: La patiente a très bien répondu au traitement. Trois semaines après la fin du traitement, une mastectomie avec curage axillaire à gauche a été menée (ypT1c ypN3 (10/10), RE 100%, RP20%, HER2-négatif).

La patiente a ensuite reçu pendant un an et demi une hormonothérapie à visée palliative à base de tamoxifène, avant que l'on ne passe au létrozole du fait d'une progression des métastases osseuses constatée à la TEP (tomographie par émission de positons) et de l'apparition de deux foyers actifs sur le plan



Dr Anita Wolfer

métabolique au niveau du cotyle et du sacrum. Après une nouvelle période de 21 mois, la TEP a de nouveau montré une progression. A l'heure actuelle, la patiente est traitée par le fulvestrant et le denosumab. Après deux mois, on a pu constater une hausse de l'antigène tumoral CA 15-3. La patiente est néanmoins asymptomatique. La TEP montre une réduction des lésions osseuses. Aucune nouvelle lésion n'a été détectée.

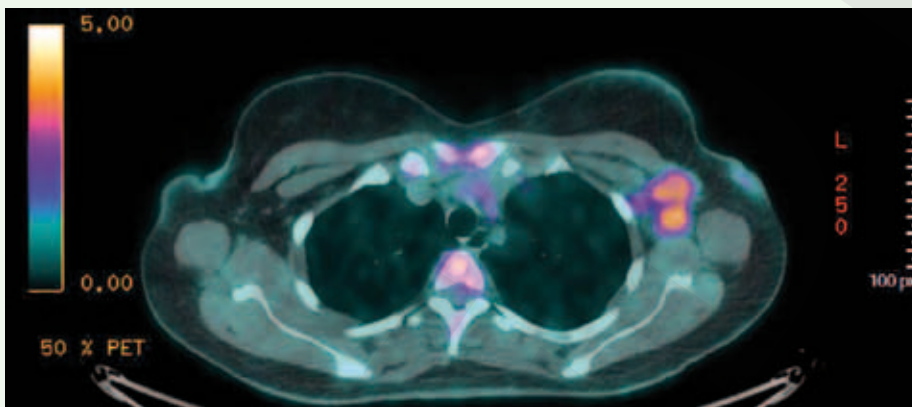


Fig. 1: TEP au moment du diagnostic

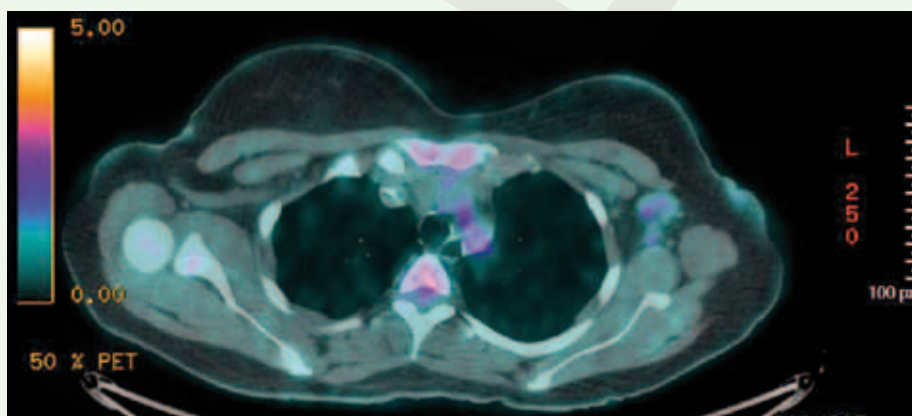


Fig. 2: TEP après 6 cycles de paclitaxel/bévacizumab

Commentaire: La patiente a très bien toléré le traitement par le bévacizumab sans présenter de complications ou d'effets indésirables. Certes, elle a présenté à plusieurs reprises une tension artérielle élevée, mais il s'agissait plutôt d'un effet «blouse blanche», le profil de la tension artérielle étant normal dans le cadre de l'autocontrôle. Il convient également de mentionner que le traitement par le bévacizumab a dû être interrompu pendant plusieurs semaines en raison de l'extraction des quatre dents de sagesse, sans autres complications.

* La responsabilité de ce cas incombe à la spécialiste.

En Suisse, le bévacizumab est homologué en association avec le paclitaxel pour le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2-négatif. Pour plus d'informations: www.swissmedicinfo.ch

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

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

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach