

Cancer du sein métastatique HER2-négatif

# Le bevacizumab en cas de tumeurs avec statut des récepteurs hormonaux positif

Le pronostic lors de cancer du sein métastatique (CSm) est hétérogène et dépend notamment du statut de HER2 et des récepteurs hormonaux (1). Néanmoins, ces dernières années, il semble avoir connu une amélioration globale grâce à de nouveaux principes actifs. Dans le cadre de leur nouvelle étude, Zeichner et coll. concluent que la survie médiane après la première récurrence (MSFSR, median survival after first relapse) a été prolongée de 26 mois à 33 mois au cours des quelques 20 dernières années. Avec 39 mois, la MSFSR observée dans le sous-groupe présentant un CSm avec expression des récepteurs des estrogènes (RE+) est nettement supérieure à la valeur globale (1).

Les progrès réalisés dans le traitement du CSm sont notamment liés à l'utilisation répandue de divers nouveaux principes actifs (1), parmi lesquels le bevacizumab, anticorps monoclonal (AcM) humanisé qui inhibe l'angiogenèse. L'angiogenèse est un processus clé dans le cadre de la progression des cancers du sein et le facteur de croissance VEGF (vascular endothelial growth factor) joue un rôle décisif à cet égard (2). Le bevacizumab se lie aux ligands du VEGF et réprime ainsi la formation de vaisseaux sanguins (2, 3). Le bevacizumab est homologué en Suisse en association avec le paclitaxel pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-négatif.

L'étude E2100, vaste étude randomisée de phase III menée sur le CSm HER2-négatif, a fourni les données pertinentes sur lesquelles repose l'homologation suisse (4). L'association paclitaxel plus bevacizumab a prolongé de manière significative la durée médiane de la survie sans progression en traitement de première ligne, par comparaison avec le paclitaxel en monothérapie (11,8 vs 5,9 mois; HR: 0,60;  $p < 0,001$ ). La survie globale était comparable entre les deux groupes (26,7 vs 25,2 mois; HR: 0,88;  $p = 0,16$ ). Des effets indésirables, p. ex. hypertension de grade 3/4 (14,8%), pro-

téinurie (3,6%), céphalées (2,2%), ischémie cardiovasculaire (1,9%) et infections (9,3%), sont apparus plus fréquemment dans le groupe recevant le traitement associé (4).

Le bevacizumab s'est imposé pour le traitement des tumeurs ayant une évolution agressive (tumeurs triple-négatives, statut des récepteurs hormonaux positif avec multiples métastases, troubles symptomatiques, etc.) (5). Le bevacizumab peut également être bénéfique pour les patientes atteintes d'un CSm avec statut des récepteurs hormonaux positif (RH+) (6). L'étude de Robert et coll. a montré une prolongation significative de la durée médiane de la survie sans progression chez des patientes atteintes d'un CSm RH+ recevant le bevacizumab, que ce soit dans la cohorte traitée par la capecitabine\* (9,2 vs 6,2 mois; HR: 0,69; IC à 95%: 0,55-0,87) ou dans celle traitée par taxanes et anthracyclines\* (10,3 vs 8,2 mois; HR: 0,61; 0,48-0,77) (6). L'étude E2100 avait déjà établi une PFS significativement plus longue chez les patientes RH+ (4). Ces résultats d'études indiquent clairement que le bevacizumab peut améliorer de manière significative l'efficacité d'une monothérapie cytostatique dans différents sous-groupes de personnes atteintes de CSm HER2-négatif (4-6)

## Références:

1. Zeichner SB et al. Defining the Survival Benchmark for Breast Cancer Patients with Systemic Relapse. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 9(4769-BCBCR-Defining-the-Survival-Benchmark-for-Breast-Cancer-Patients-with-System.pdf)2015:9-17
2. 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
3. Kim A et al. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. J Exp Clin Cancer Res 2012;31:14
4. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357(26):2666-76
5. 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
6. Robert NJ et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1252-60

\* En Suisse, le bevacizumab est uniquement homologué en association avec le paclitaxel.

## 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/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 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 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, 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 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 neuropathies 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 alfa-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](http://www.swissmedinfo.ch). Mise à jour décembre 2014.

Cas du Dr Cornelia Leo, privat-docent, et du Dr Nik Hauser, privat-docent, Centre sénologique interdisciplinaire de l'Hôpital cantonal de Baden

# Cancer du sein avec métastases pulmonaires



Dr Cornelia Leo



Dr Nik Hauser

Profil de la patiente	
Age	34 ans
Diagnostic	Carcinome canalaire invasif multicentrique au sein droit, RE/RP-positif, HER2-négatif avec métastases pulmonaires
Traitement	Paclitaxel / bevacizumab
Réponse	Actuellement asymptomatique et régression des marqueurs tumoraux

**Contexte:** En février 2012, un carcinome canalaire invasif multicentrique au niveau du sein droit, de stade pT2 (m), pN1a (3/43), MO, G2, L1, RE: 95%, RP: 60%, HER2-négatif, a été diagnostiqué chez la patiente. Après ablation chirurgicale de la tumeur et lymphadénectomie axillaire (niveaux 1 et 2), la patiente a reçu trois cycles de FEC et 3 cycles de Taxotere, suivis d'un traitement endocrinien par analogue de la GnRH et tamoxifène, et d'une radiothérapie adjuvante incluant les vaisseaux lymphatiques sous-claviculaires et sus-claviculaires. En septembre 2014, un scanner thoracique et abdominal a été effectué du fait de douleurs thoraciques.

Le scanner a mis en évidence un résultat suspect au niveau des côtes à gauche ainsi que de multiples nodules de nature incertaine au niveau du poumon droit. Une tomographie par émission de positons (TEP) a renforcé la suspicion de carcinose pleurale étendue avec signe d'épanchement pleural. Des cellules d'adénocarcinome, compatibles avec le cancer du sein préalablement diagnostiqué, y ont été détectées. Par ailleurs, des manifestations tumorales ont été observées au niveau du lobe supérieur droit et du lobe central et il y avait également une suspicion de métastases ganglionnaires au niveau coeliaque de même que potentiellement au niveau du médiastin postérieur du côté droit, ainsi qu'une suspicion de métastase osseuse au niveau latéral de la 8e côte gauche avec fracture pathologique. D'autres métastases n'étaient pas exclues étant donné l'accumulation focale suspecte au niveau du deltoïde gauche.

**Traitement:** Depuis décembre 2014, la patiente est traitée en contexte palliatif par l'association paclitaxel/bevacizumab (paclitaxel à raison de 80 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines; bevacizumab à raison de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines).

**Evolution:** La patiente répond bien au traitement sur le plan biochimique. Le marqueur tumoral Ca 15-3 est en régression constante.

**Situation actuelle:** La radiographie thoracique effectuée le 6 mai 2015 montre un épanchement inchangé à droite. La diminution de la transparence avoisinante est moins marquée, ce qui correspond à une meilleure ventilation. La circulation pulmonaire est compensée et le poumon gauche a un aspect normal. La patiente est asymptomatique sur le plan clinique et présente un bon état général.

**Commentaire:** Chez cette patiente jeune, une chimiothérapie à base de taxanes en traitement de première ligne du cancer du sein avec métastases pulmonaires représente une option efficace et bien tolérée. Etant donné le jeune âge de la patiente, le schéma de formation des métastases et la rapidité de la récurrence après le traitement primaire, le comité sur les tumeurs a recommandé l'association à base de bevacizumab.

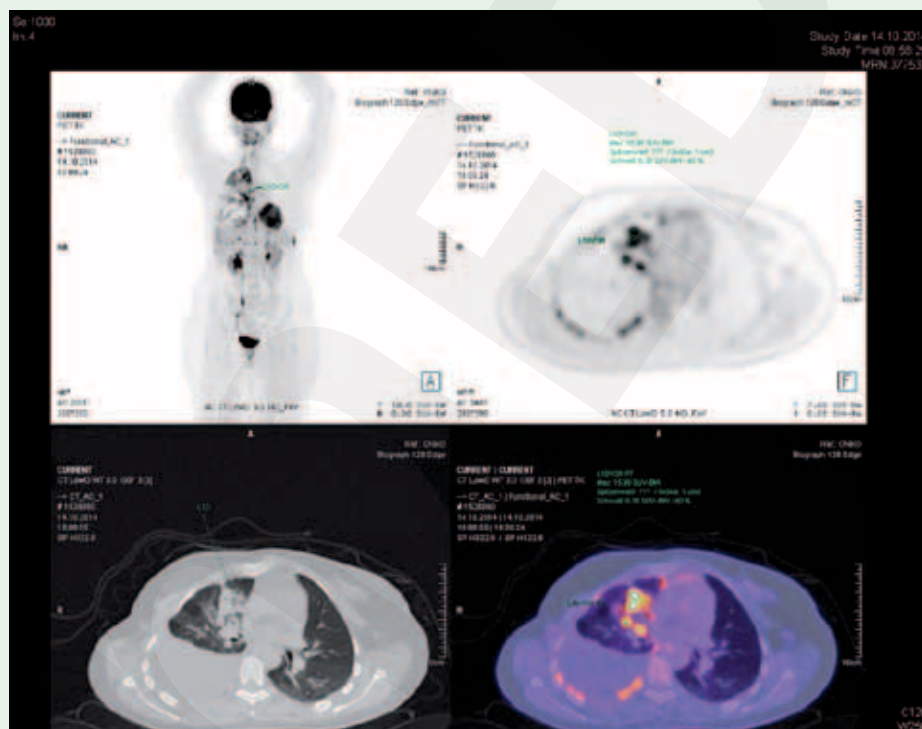


Abb. 1: TEP daté d'octobre 2014

Ca 15-3	Date
170.3 kU/l	12.12.2014 (avant le début du traitement)
156.2 kU/l	16.01.2015
139.0 kU/l	13.02.2015
105.3 kU/l	06.03.2015
91.8 kU/l	27.03.2015
74.7 kU/l	17.04.2015
65.1 kU/l	08.05.2015

Evolution du marqueur tumoral Ca 15-3 dans le cadre du traitement par l'association bevacizumab/paclitaxel

La responsabilité de ce cas incombe aux spécialistes. En Suisse, le bevacizumab est homologué en association avec le paclitaxel pour le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2-négatif. De plus amples informations sur le bevacizumab sont disponibles à l'adresse [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).