

**UNIVERSITE PARIS SUD  
FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY**

ANNEE : 2012

DES N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté devant le Jury Interrégional

Le 04 mai 2012

Par **M. FINZI Jonathan**

**TITRE DU MEMOIRE :**

**INTERET DU BEVACIZUMAB ASSOCIE A UNE CHIMIOETHERAPIE COMBINANT LE FLUORO-  
URACILE ET LA VINORELBINE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE CHEZ DES  
FEMMES PREALABLEMENT TRAITEES PAR UN TAXANE.**

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Christine FERNANDEZ

Membres : Dr Sylvie GIACCHETTI

Dr Stéphane GIBAUD

Dr Isabelle MADELAINE



# Remerciements

---

A Madame Isabelle Madelaine, Pharmacien à l'hôpital Saint-Louis, Paris

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse tout d'abord et m'avoir aidé dans ce travail ensuite. J'ai apprécié votre vision de la pharmacie hospitalière. Ces deux semestres ont été riches et plaisants à la fois.

A Madame Sylvie Giacchetti, Médecin oncologue à l'hôpital Saint-Louis, Paris

Pour m'avoir accompagné dans ce travail. Veuillez accepter mes remerciements et ma profonde gratitude d'avoir bien voulu partager un peu de vos connaissances avec moi.

A toutes les deux, je vous témoigne ma sympathie la plus sincère.

A Madame Christine Fernandez, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris XI et pharmacien à l'hôpital de Saint-Antoine, Paris

Merci d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse.

A Monsieur Stéphane Gibaud, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy et pharmacien au Centre Hospitalier de Neufchâteau

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A l'équipe d'Oncologie médicale de l'Hôpital Saint-Louis, Fougère 6 et le Centre des maladies du sein, je vous remercie tous et toutes de m'avoir fait une place parmi vous : cette année aura été une expérience forte, sur un plan professionnel et humain. J'ai beaucoup appris grâce à vous.

Au Dr. Hamy tout particulièrement, pour son aide, sa disponibilité et sa gentillesse.

Aux cardiologues et aux scientifiques rencontrés à l'INSERM U937 et à l'USIC de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

À toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueilli pendant mon internat :

- au service d'évaluation médicale de la Haute Autorité de Santé
- au service de pharmacie de l'hôpital Saint-Louis, Paris
- aux services de rhumatologie de l'hôpital Cochin, Paris
- au service de pharmacie de l'hôpital Broca, Paris
- au service de pharmacie de l'Hôtel-Dieu, Paris
- au service des dispositifs médicaux de l'Hôtel-Dieu de Toulouse.

Je suis heureux d'avoir eu l'occasion de travailler à vos côtés.

A tous ceux que j'ai rencontrés pendant mon internat, je vous remercie de m'avoir encouragé ou au contraire de m'avoir confronté. J'espère ne pas vous avoir déçu dans les deux cas.

A mes parents,

A ma sœur, mon beau frère, ma nièce et mon neveu,

Au reste de ma famille,

A mes amis,

A Régis,

Si le domaine du médicament occupe une part importante de ma vie et me passionne, je préfère passer mon temps avec vous.

# Table des Matières

---

<b>Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>Partie I : Le cancer du sein – Notions générales .....</b>	<b>11</b>
1. Epidémiologie des cancers du sein .....	11
2. Anatomopathologie .....	12
3. Carcinogénèse .....	13
4. Facteurs pronostiques.....	14
4.1. Classification TNM.....	14
4.2. Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) .....	15
4.3. Récepteurs hormonaux.....	15
4.4. Récepteurs HER2.....	16
4.5. Tumeurs triples négatives.....	16
5. Traitements du cancer du sein.....	17
5.1. Traitements locorégionaux .....	18
5.1.1. Chirurgie	
5.1.2. Radiothérapie	
5.2. Hormonothérapie.....	19
5.3. Trastuzumab et lapatinib .....	20
5.4. Bévacizumab.....	21
5.5. Traitements cytotoxiques.....	22
5.5.1. Traitements cytotoxiques adjuvants/néo-adjuvants	
5.5.2. Traitements cytotoxiques des métastases	
6. Suivi et évaluation de la réponse aux traitements .....	31

<b>Partie II : Bévacizumab et cancer du sein métastatique .....</b>	<b>33</b>
1. Angiogénèse et cancer .....	33
2. Développement clinique du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique.....	34
2.1. Rappels sur les critères d’efficacité utilisés dans les essais de phase III, dans le cancer du sein en situation métastatique.....	35
2.2. Etude Miller.....	36
2.3. Etude AVADO.....	37
2.4. Etude RIBBON-1.....	38
3. Revue de la littérature sur l’utilisation clinique du bévacizumab en oncosénologie .....	40
4. Conclusions des principales institutions qualifiées dans l’évaluation des stratégies de santé sur l’utilisation du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique .....	46
<b>Partie III : Evaluation d’un protocole associant Fluorouracile, Vinorelbine et Bévacizumab dans le traitement du cancer du sein métastatique .....</b>	<b>52</b>
1. Résumé.....	52
2. Rationnel de l’étude .....	53
3. Méthodes .....	57
4. Résultats.....	59
5. Discussion.....	68
<b>Conclusion .....</b>	<b>71</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>70</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>78</b>

# Illustrations et Tableaux

---

## Figures

Figure 1 : Anatomie interne du sein.

Figure 2 : Gain de survie apporté par une chimiothérapie adjuvante de 3<sup>ème</sup> génération estimé par le logiciel Adjuvant ! online.

Figure 3 : Survie globale est survie sans progression de la population traitée par FUN dans l'étude de V. Dieras *et al.* (1996).

Figure 4 : Courbes de survie sans progression, estimées selon la méthode de Kaplan Meier.

## Tableaux

Tableau 1 : Stadification de la maladie carcinomateuse mammaire en fonction du score TNM.

Tableau 2 : Synthèse des études cliniques évaluant le bévacizumab dans le cancer du sein métastatique et indexées dans Pubmed.

Tableau 3 : Caractéristiques des patientes.

Tableau 4 : Description des traitements administrés dans le groupe FUN et le groupe FUN-Bv.

Tableau 5a : Effets indésirables de grade III/IV relevés dans le groupe FUN-Bv.

Tableau 5b : Effets indésirables de grade I/II relevés dans le groupe FUN-Bv.

Tableau 6 : Données d'efficacité, évaluées par la survie sans progression, exprimée en jours, des protocoles FUN seul et FUN-Bv.

## Annexes

Annexe 1 : Classification TNM, d'après le Guide ALD n°30, Cancer du sein (Haute Autorité de Santé).

Annexe 2 : fiche d'observations médicales (Hôpital de jour, Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis, Paris).

# Abréviations

---

5FU : Fluoro-uracile  
ADCC : Cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante  
AJCC : American Joint Committee on Cancer  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
Beva : Bévacizumab  
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use  
CISH : Chromogenic In Situ Hybridisation  
EGFR : Epidermal growth factor receptor  
EMA : European Medicines Agency  
FDA : Food and Drug Administration  
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization  
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2  
IHC : Immunohistochimie  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
NCCN : National Comprehensive Cancer Network  
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence  
ODAC : Oncologic Drugs Advisory Committee  
QALY : Quality Adjusted Life Years  
RE : Récepteur aux oestrogènes  
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
RP : Récepteur à la progestérone  
SBR : Scarff Bloom and Richardson  
SG : Survie Globale  
SMR : Service Médical Rendu  
SSP : Survie Sans Progression  
TNM : Tumor Node Metastasis  
VEGF-(R) : Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)  
VNB : Vinorelbine

# Introduction

---

Le cancer du sein au stade métastatique est une maladie de très mauvais pronostic mais qui bénéficie aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique important, en perpétuelle évolution, résultat d'une recherche clinique qui reste très active dans ce domaine. Le bévacizumab fait partie des traitements disponibles pour les patients souffrant d'un carcinome métastatique d'origine mammaire. Bien que sa mise à disposition soit effective depuis 2007, sa place dans la prise en charge du cancer du sein métastatique soulève encore des interrogations et ne fait pas consensus dans la communauté médicale. L'autorisation de mise sur le marché du bévacizumab précise qu'il est seulement indiqué « en association au paclitaxel, (...) en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique » et « en association à la capécitabine, (...) en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine ». Jusqu'en 2011, il était aussi indiqué en association avec un autre taxane, le docétaxel, en première ligne d'un cancer du sein métastatique. Cette indication a fait l'objet d'un retrait d'autorisation de mise sur le marché.

Au sein de notre établissement, lorsque l'utilisation d'un taxane n'est pas considéré comme une option thérapeutique appropriée, notamment chez les patients ayant déjà bénéficié d'un taxane, dans le cadre d'un traitement adjuvant par exemple, un protocole alternatif combinant le fluorouracile et la vinorelbine peut être proposé. Pour ce protocole, nous disposons des résultats d'une étude antérieure ayant évalué son efficacité et sa tolérance dans cette situation et un recul d'utilisation de plusieurs années. Depuis la commercialisation du bévacizumab, celui-ci a été systématiquement proposé chez les patients traités par l'association fluorouracile - vinorelbine, au même titre que chez ceux recevant une chimiothérapie par taxane. Le bévacizumab fait partie des médicaments onéreux remboursés en sus de la tarification à l'activité. De ce fait et conformément au contrat de bon usage du

médicament, il est nécessaire que les indications dites de groupe IV, c'est-à-dire les indications pour lesquelles le niveau de preuve scientifique est insuffisant, soient justifiées. L'évaluation de l'association du bévacizumab au protocole de chimiothérapie associant le fluorouracile et la vinorelbine comme traitement d'un cancer du sein métastatique s'inscrit dans ce contexte. Cette évaluation est le résultat d'une coopération entre le service de Pharmacie et le Centre des Maladies du Sein.

Ce travail s'articule en trois parties distinctes. Les notions générales sur le cancer du sein et sa prise en charge sont tout d'abord rappelées de façon non exhaustive. Le développement clinique du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique a ensuite été développé sous la forme d'une analyse critique des études pivots et d'une synthèse bibliographique. Enfin, l'étude évaluant l'apport thérapeutique du bévacizumab associé à notre protocole alternatif aux taxanes est présentée sous la forme d'un article scientifique.

# Partie I : Le cancer du sein – Notions générales

---

## 1- Epidémiologie des cancers du sein

Le cancer du sein est un problème de santé majeur en France. Son étude épidémiologique et celle des cancers en général s'inscrit dans le plan cancer 2009-2013, sous la responsabilité de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

En 2005, d'après les données observées dans les registres de l'InVS, les cancers du sein infiltrants étaient estimés à 49 814 nouveaux cas. Le taux d'incidence français standardisé sur la population mondiale était de 101,5 pour 100 000 personnes années. Il s'agissait de la 2<sup>ème</sup> cause de cancer et représentait alors 36,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme avec un taux d'évolution de 2,1% par an entre 2000 et 2005.

L'incidence varie avec l'âge : elle est faible avant 30 ans et maximale chez la femme dont l'âge est compris entre 60 et 69 ans (1). 75 % environ des cas incidents de cancer du sein surviennent après l'âge de 50 ans. L'âge médian du diagnostic était de 61 ans en 2000. Le risque de cancer du sein est de 2,3 % entre 0 et 49 ans, de 7,1 % entre 50 et 74 ans, et de 1,0 % à partir de 75 ans. Le cancer du sein représente environ 50 % des cancers de la femme avant 50 ans, et 20 % des cancers de la femme après 75 ans (2).

En 2005, le cancer du sein était au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez la femme avec 11 201 décès par an soit 18,9 % des décès tous cancers considérés. Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale s'élevait à 17,7 pour 100 000 personnes années (3). La survie moyenne à 5 ans est estimée à près de 85 %.

En 2010, les prévisions de l'InVS estiment à 52 588 le nombre de nouveaux cas et à 11 289 le nombre de décès. Le taux d'incidence et le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale sont estimés respectivement à 100,0 et 16,2 cas pour 100 000 personnes années soit une tendance à la baisse pour les deux indicateurs par rapport à 2005 (4).

Le cancer du sein reste à ce jour un problème de santé publique majeur car fréquent et toujours grevé d'une forte mortalité dans la population féminine. Le cancer du sein chez l'homme est une entité pathologique rare et ne sera pas développé dans ce travail.

## 2- Anatomopathologie (1,2)

Le sein est essentiellement constitué d'un tissu conjonctif adipeux, de ligaments et en plus faible proportion d'un tissu glandulaire responsable de la production exocrine de lait. La glande mammaire est constituée de lobules appelés *acini* qui sont drainés par des canaux galactophores débouchant séparément au niveau du mamelon (figure 1). Le cancer du sein se développe principalement au dépend de ce tissu glandulaire qui, avec le tissu conjonctif, compose le sein. L'origine des cellules tumorales détermine la nature du carcinome qui est alors dit « canalaire » ou « lobulaire » selon qu'elles proviennent des canaux ou des *acini* lobulaires. Ce sont les deux entités histologiques les plus importantes et elles représentent respectivement 80 % et 10 % des cas de cancer du sein. Lorsque la prolifération tumorale ne se développe plus uniquement dans la lumière du tissu glandulaire et que l'intégrité de la membrane basale n'est plus respectée, le cancer est dit « infiltrant ». Dans le cas où la prolifération tumorale se limite à la lumière des canaux, le cancer est dit « *in situ* ».

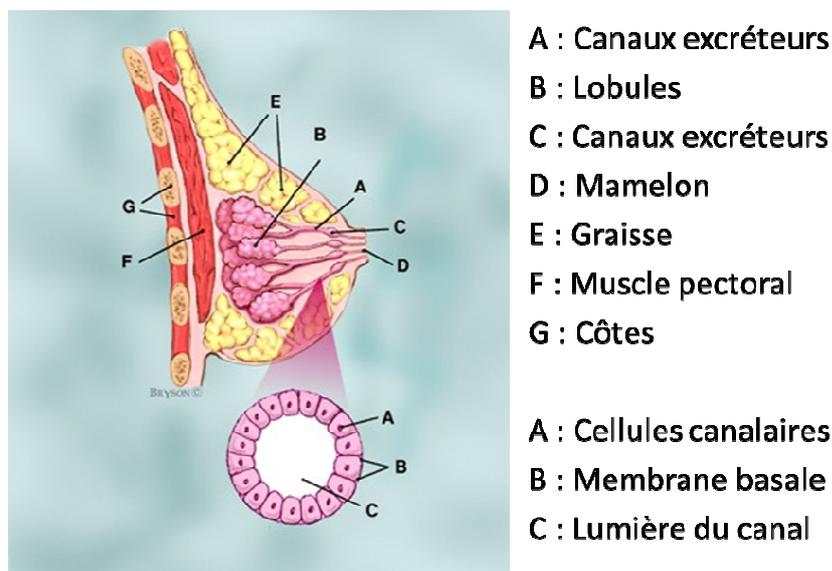


Figure 1 : Anatomie interne du sein, d'après la banque d'images Adjuvant online !

### 3- Carcinogénèse (2,5)

La carcinogénèse désigne le processus de transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale. Cette transformation est le résultat de plusieurs anomalies génétiques, qui s'additionnent les unes aux autres. Elles sont le plus souvent somatiques c'est-à-dire présentes uniquement dans la lignée cellulaire tumorale. Les altérations génétiques observées au cours de la transformation maligne sont diverses : délétions chromosomiques, translocations, amplifications et réarrangement géniques, duplications ou pertes de chromosomes entiers et mutations ponctuelles. Sur le plan fonctionnel, il peut s'agir d'une activation d'un oncogène, une inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, une dysrégulation d'un acteur moléculaire impliqué dans le maintien de l'intégrité génomique ou une dysrégulation épigénétique. D'un point de vue histologique, la cancérogénèse n'apparaît pas subitement mais s'effectue par plusieurs étapes successives, en fonction du nombre d'anomalies moléculaires « cumulées » dans la cellule. Chaque étape est associée à une lésion histologique, d'abord bénigne puis intermédiaire comme l'hyperplasie atypique et enfin carcinomateuse *in situ* puis infiltrante. Le cancer du sein est dans 90 % des cas sporadique, survenant chez des femmes qui n'avaient *a priori* pas de risque génétique particulier.

A l'inverse, il existe des femmes prédisposées au cancer du sein, porteuses d'anomalies génétiques germinales. Ces anomalies sont héréditaires. Les gènes BRCA 1 et 2 sont les deux gènes les plus impliqués. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs, à transmission autosomale dominante. Une mutation BRCA 1 ou BRCA 2 est retrouvée chez 5 % des patientes, très majoritairement chez des femmes ayant développé leur cancer avant 50 ans. Parmi les cancers du sein hérités, 60 % sont mutés pour BRCA 1 ou 2. Les caractéristiques cliniques associées les plus fréquemment retrouvées sont : un âge jeune, des antécédents familiaux de cancer du sein multiples, la bilatéralité du carcinome mammaire, un cancer ovarien associé. Les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2 sont à plus haut risque de cancer du sein. Elles ont entre 40 % et 85 % de risque de développer un cancer du sein sur l'ensemble de leur vie.

D'autres mutations peuvent être en cause : syndrome de Li-Fraumeni (mutation p53), maladie de Cowden (mutation PTEN)...

#### **4- Facteurs pronostiques**

Les facteurs pronostiques permettent d'apprécier la gravité de la maladie et d'estimer la probabilité de rechute ou de guérison. Ils orientent la stratégie thérapeutique la plus adéquate à mettre en œuvre. Ils sont cliniques, histologiques ou biologiques.

##### **4.1 Classification TNM (6,7)**

La classification TNM est un outil standardisé, régulièrement actualisé par *l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, qui permet de caractériser la maladie de façon standardiser et de stadifier la maladie tumorale. L'évaluation prend en compte la tumeur primitive notée T, les adénopathies régionales notées N, et les métastases à distance notées M. En fonction de la présence et des caractéristiques de chacun de ces trois éléments, un score TNM est attribué à la maladie. Cette évaluation peut être clinique auquel cas le score TNM est précédé d'un « c » ou alors histopathologique, basée sur la pièce opératoire et l'exploration ganglionnaire, auquel cas le score TNM est précédé d'un « p ». Lorsque le score n'est précédé d'aucune lettre, on considère par défaut qu'il est évalué sur la clinique. La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse et au minimum la technique du ganglion sentinelle (Annexe 1 : classification TNM du sein).

Les scores TNM ont été regroupés en stade en fonction du pronostic de survie associé à chacun (tableau 1). Le facteur pronostique le plus péjoratif est la présence de métastase, puis l'envahissement ganglionnaire et enfin la taille de la tumeur primitive. A dix ans, il y a 76 % de survivants pour un cancer de stade II, 50 % pour un cancer de stade III et 18 % pour un cancer de stade IV.

Tableau 1 : Stadification de la maladie carcinomateuse mammaire en fonction du score TNM.

STADE	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Tous	N3	M0
IV	Tous	Tous	M1

#### **4.2 Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) (8)**

Le grade histopronostique SBR, modifié par Elston et Ellis, distingue trois grades allant de I à III. La gradation repose sur trois critères : la différenciation des structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Les cancers dont l'aspect du tissu est très proche du tissu normal sont dits de faible grade. Le grade aide à préciser la stratégie thérapeutique et à évaluer le pronostic de la maladie. Un grade élevé correspond à un cancer de plus mauvais pronostic. Il a tendance à évoluer et à s'étendre plus rapidement.

#### **4.3 Récepteurs hormonaux (9)**

Les récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes [RE] et récepteurs de la progestérone [RP]) sont des cibles cellulaires sur lesquelles les hormones, œstrogènes et progestérone, viennent se fixer. Ils ont été les premiers paramètres biologiques mesurés dans les tumeurs du sein. Leur dosage permet de déterminer la probabilité de réponse à un traitement hormonal. Si la tumeur possède des RE

et/ou des RP dans plus de 10 % des cellules cancéreuses mesurée en immunohistochimie, il s'agit d'une tumeur hormono-dépendante. Une telle tumeur a une grande probabilité de répondre à un traitement hormonal. Si la tumeur ne possède ni RE, ni RP, elle est hormono-indépendante et dans ce cas, il n'est pas recommandé de prescrire au malade un traitement hormonal.

Sur l'ensemble des cancers du sein, environ deux tiers présentent des récepteurs hormonaux.

#### **4.4 Récepteurs HER2 (10,11)**

HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) est une protéine transmembranaire. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu ou erbB2. Ce gène a été identifié au niveau du chromosome 17q21. HER2 appartient à la famille HER, qui code quatre récepteurs transmembranaires appelés HER1, HER2, HER3 et HER4. Toutes ces protéines sont une sous-famille de récepteurs de facteurs de croissance épidermique (ErbB), eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule.

Plusieurs études ont montré que le gène erbB2 était amplifié dans près de 30 % des cancers du sein infiltrants et que cette amplification était corrélée à une surexpression de la protéine sur les cellules tumorales. L'amplification du gène est mise en évidence par la technique FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) tandis que la surexpression de la protéine est révélée par marquage immunohistochimique.

En l'absence de traitement spécifique dirigé contre la protéine HER2, comme le trastuzumab ou le lapatinib, les cancers infiltrants mammaires surexprimant HER2 tendent à être plus agressifs. A l'inverse, l'utilisation d'un traitement anti HER2, en adjuvant ou dans des formes avancées, est particulièrement efficace chez ces patientes.

#### **4.5 Tumeurs triples négatives (12,13)**

On estime que 15 à 20 % des cancers du sein sont des cancers « triple négatifs ». Elles regroupent les tumeurs mammaires qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux, ni aux œstrogènes ni à la progestérone, et qui ne surexpriment pas le récepteur HER2. Ces cancers sont caractérisés par un profil moléculaire unique, un

comportement agressif, des profils métastatiques particuliers et ne sont pas sensibles aux traitements hormonaux ou anti-HER2. Les cancers du sein triple négatif ont un pronostic particulièrement sombre au stade métastatique, avec une survie sans progression qui ne dépasse pas 4 mois et une survie globale médiane à 13 mois. Les tumeurs triples négatives bénéficient de ce fait d'une recherche clinique particulièrement active.

#### **4.6 Autres facteurs pronostiques**

Un âge jeune, un aspect inflammatoire du sein, un index de prolifération tumorale Ki67 élevé... sont autant d'autres paramètres qui signent un mauvais pronostic de la maladie.

### **5- Traitements du cancer du sein**

La prise en charge médicale du cancer du sein est conditionnée principalement par la présence ou non de métastases. En cas de cancer localisé au sein et éventuellement aux aires ganglionnaires, le traitement est curatif et repose sur les traitements locorégionaux +/- un traitement systémique qualifié d'«adjuvant». Les modalités de mise en œuvre de chacun sont conditionnées par les facteurs histopronostiques de la tumeur (stade TNM, grade SBR, index mitotique), l'expression de récepteurs hormonaux et HER2, et les caractéristiques de la patiente (présence ou non de contre-indications à une des thérapies). Un traitement systémique adjuvant est un traitement médicamenteux, donné en complément du traitement chirurgical pour la prise en charge d'un cancer du sein non métastatique, afin de diminuer le taux de rechute, localement ou à distance, ainsi que la mortalité, en éliminant les cellules tumorales résiduelles qui auraient été laissées par les traitements locorégionaux, source potentielle d'une reprise de la prolifération maligne. Les molécules utilisées sont des cytotoxiques, des anti-hormones et le trastuzumab.

En présence de métastases, les traitements locorégionaux sur le sein et les aires ganglionnaires ne sont plus au centre de la stratégie thérapeutique. Le traitement repose essentiellement sur l'administration systémique d'une chimiothérapie cytotoxique +/- thérapie ciblée ou d'une hormonothérapie.

## 5.1 Traitements locorégionaux

### 5.1.1 Chirurgie (2)

La chirurgie est à ce jour le seul traitement curatif du cancer du sein localisé. La radiothérapie et la chimiothérapie en sont des traitements complémentaires dont l'objectif est de diminuer le taux de rechute du cancer mammaire, localement ou à distance du site opéré.

Dans la mesure du possible, la tumorectomie, le plus souvent associée à une radiothérapie, est préférée à une mammectomie totale. En effet, une chirurgie conservatrice est souvent moins traumatisante pour les patientes sur un plan psychologique. En France, ce sont presque 75 % des patientes qui peuvent bénéficier d'une telle approche chirurgicale. Il existe cependant des limites au traitement conservateur. Ces limites sont de trois ordres : liées à la tumeur (taille, type histologique, multifocalité, localisation), liées à la patiente (âge, mutation du gène BRCA, volume du sein, présence de contre-indications à la radiothérapie, demande de la patiente), et liées à l'équipe médicale.

A la chirurgie du sein proprement dite, s'associe une chirurgie des aires ganglionnaires de type « curage axillaire » ou de type « ganglion sentinelle ». Les ganglions enlevés sont analysés pour déterminer la présence ou l'absence de cellules tumorales. Le curage axillaire est une exérèse large de plusieurs ganglions se situant sur la chaîne de drainage lymphatique de la glande mammaire. Cette chirurgie lourde est grevée d'une forte morbidité post opératoire à type de lymphœdème du membre supérieur et dysesthésie. Pour limiter les séquelles du curage, il a été développé la technique du ganglion sentinelle. Elle consiste à injecter un produit traçable (coloré et/ou radioactif) soit autour de la tumeur, soit en périphérie de l'aréole. Le produit chemine des lymphatiques du sein vers le premier ganglion de l'aisselle qui draine la glande mammaire. Le ganglion détecté est prélevé et étudié de façon extemporanée. En cas d'absence de cellules tumorales, l'intervention est arrêtée à ce niveau. En cas d'envahissement, un curage classique est réalisé. Cette technique moins invasive a été développée pour les tumeurs qui sont le plus souvent sans envahissement ganglionnaire : de petite taille, unifocale, jamais traitée, sans ganglion cliniquement palpable associé. La technique du ganglion sentinelle permet d'épargner aux patientes les effets indésirables du curage axillaire classique.

### 5.1.2 Radiothérapie (14)

La radiothérapie postopératoire, dite « adjuvante », sur la totalité du sein diminue le risque de récurrence locale et la mortalité. L'irradiation des aires ganglionnaires comporte l'irradiation des zones axillaires, sus-claviculaires, et de la chaîne mammaire interne mais leur intérêt est moins évident que la radiothérapie complète du sein après tumorectomie. En cas de mammectomie, l'irradiation des aires ganglionnaires comporte en plus une irradiation de la paroi.

Au stade métastatique, la radiothérapie permet le traitement des symptômes et le contrôle de la maladie.

### 5.2 Hormonothérapie (15)

L'hormonothérapie des cancers du sein regroupe un certain nombre de médicaments qui sont des antihormones ou des inhibiteurs de synthèse d'hormones capables de bloquer la formation ou l'action des hormones oestrogéniques. L'objectif d'un traitement par hormonothérapie est d'empêcher l'activation des récepteurs présents sur les cellules tumorales hormono-dépendantes. Les deux principales classes de médicaments les plus utilisés actuellement sont les inhibiteurs d'aromatase et les anti-œstrogènes.

L'aromatase est une enzyme qui joue un rôle clé dans la maladie tumorale chez la femme ménopausée. Cette enzyme est exprimée de façon ubiquitaire au niveau des tissus périphériques normaux. A la ménopause, lorsque l'ovaire cesse son activité de synthèse oestrogénique, les œstrogènes circulants proviennent de la conversion d'androgènes surrénaliens et ovariens en œstrogènes, sous l'effet de l'aromatase tissulaire. Les anti-aromatases sont répartis en deux sous-groupes selon la nature stéroïdienne ou non de leur formule chimique. L'exémestane est un anti-aromatase stéroïdien, analogue structurel de l'androstènedione, qui se fixe de façon irréversible au site actif de l'enzyme aromatase, conduisant à son inactivation. L'anastrozole et le létrozole sont des anti-aromatases non stéroïdiens, qui se fixent sur l'hème de l'aromatase dont ils inhibent sur un mode compétitif l'activité de conversion des androgènes en œstrogènes.

Les anti-œstrogènes sont des antagonistes des récepteurs oestrogéniques. Le tamoxifène et le torémifène agissent en tant qu'antagonistes des œstrogènes au niveau mammaire et comme agonistes pour d'autres tissus. Ils appartiennent au sous-groupe des SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulator*). Le fulvestrant

est un antioestrogène pur, sans activité agoniste associée. Au niveau tumoral, ils s'opposent tous à l'action des œstrogènes par un mode compétitif. Le tamoxifène et le torémifène sont utilisables chez la femme non ménopausée à l'inverse des anti-aromatases. Chez la femme ménopausée, ils sont utilisés en traitement adjuvant séquentiels avec les anti-aromatases ou en deuxième intention, après les anti-aromatases dans les formes avancées. Le fulvestrant est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, uniquement chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogènes.

### **5.3 Trastuzumab et lapatinib (16)**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression. Ce médicament ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2, déterminé par une analyse précise et validée. La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés. L'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (*Fluorescence In Situ Hybridisation*) ou par CISH (*Chromogenic In Situ Hybridisation*) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par trastuzumab, s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH. Une surexpression de HER2 s'observe dans 10 à 15 % des cancers primitifs du sein.

Ce médicament est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2, en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie sauf contre-indication.

En association avec le paclitaxel ou le docétaxel, le trastuzumab est alors indiqué en première ligne métastatique, si un traitement pas anthracyclines ne peut pas être envisagé. Enfin, il peut être utilisé en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

En situation adjuvante, dans le traitement du cancer du sein toujours avec surexpression tumorale de HER2 ou amplification du gène HER2, le trastuzumab est indiqué après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ainsi qu'en monothérapie après l'arrêt de tous les cytotoxiques et de la radiothérapie.

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase encore appelé « petite molécule ». Il s'agit, au même titre que le trastuzumab, d'une thérapie ciblée. Le lapatinib est un inhibiteur des domaines intracellulaires des récepteurs EGFR (ErB1) et HER2 (ErbB2). Il est indiqué, en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein lorsque celui-ci surexprime HER2 et qu'il est en phase avancée ou métastatique. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant le trastuzumab en situation métastatique.

#### **5.4 Bévacicumab (17)**

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse<sup>1</sup>, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, à la surface des cellules endothéliales. La

---

<sup>1</sup> La vasculogénèse est définie par la différenciation d'une cellule souche embryonnaire, précurseur de la cellule endothéliale et l'angiogénèse par l'extension de l'arbre vasculaire à partir de vaisseaux préexistants.

neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

La pharmacocinétique du bévacicumab est linéaire aux doses allant de 1 à 10 mg/kg. La valeur caractéristique du volume du compartiment central des patients est de 2,73 L pour les femmes et de 3,28 L pour les hommes, dans l'intervalle des valeurs rapportées pour les IgGs et les autres anticorps monoclonaux. La valeur caractéristique du volume du compartiment périphérique est de 1,69 L pour les femmes et de 2,35 L pour les hommes lorsque le bévacicumab est administré avec des agents cytotoxiques. Le métabolisme et l'élimination du bévacicumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps, y compris les cellules endothéliales, et ne sont pas intrinsèquement liés à une élimination rénale et hépatique. La valeur de la clairance des patients est en moyenne égale à 0,188 L/jour chez la femme et à 0,220 L/jour chez l'homme. La demi-vie d'élimination de référence est de 18 jours pour une femme et de 20 jours pour un homme.

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de ce médicament seront présentées dans la deuxième partie de ce travail relative au développement clinique.

## **5.5 Traitements cytotoxiques**

Les agents cytotoxiques sont des molécules capables d'interagir avec le matériel génétique, bloquant ainsi la réplication, ce qui à terme conduira à la mort cellulaire. Ainsi, les cytotoxiques n'ont pas une cible moléculaire spécifique contrairement aux thérapies ciblées<sup>2</sup>. Ils agissent aussi bien sur les cellules malignes que sur les cellules saines, expliquant le nombre important et la gravité des effets indésirables liés à leur utilisation. Ils sont cependant plus actifs sur les lignées cellulaires ayant un fort taux de division : ce sont les lignées cancéreuses (effet thérapeutique

---

<sup>2</sup> Le terme de thérapie ciblée est un terme générique qui regroupe les anticorps et les inhibiteurs de tyrosine kinase. La cible moléculaire du bévacicumab, le VEGF, est un médiateur ubiquitaire de la vascularisation. Ainsi, le terme de thérapie ciblée ne signifie pas nécessairement que la cible du médicament est uniquement localisée dans les cellules tumorales.

recherché) mais aussi les cellules hématopoïétiques, les cellules de la muqueuse intestinale, les phanères... (effets indésirables).

Parmi les cytotoxiques efficaces sur les cellules mammaires tumorales, on peut citer la classe des anthracyclines, les taxanes, les antimétabolites, les vinca-alkaloïdes... Ils sont utilisés en situation (néo)adjuvante ou métastatique.

### 5.5.1 Traitements cytotoxiques adjuvants/néo-adjuvants (18,19)

#### 5.5.1.1 Chimiothérapie adjuvante

Il est recommandé de débiter le traitement adjuvant dans le mois qui suit la chirurgie. Les référentiels oncologiques recommandent d'utiliser préférentiellement des protocoles de chimiothérapies associant une anthracycline, un taxane et un alkylant +/- le trastuzumab en fonction du statut HER2. Ce sont des protocoles dits de troisième génération.

L'utilisation de cytotoxiques chez les patientes n'est cependant pas sans risque. Les effets indésirables graves, conduisant à une hospitalisation et/ou menaçant le pronostic vital, à court et moyen terme sont fréquents. A plus long terme, il existe un sur-risque de cancer secondaire, leucémies aiguës principalement. Ainsi, une chimiothérapie adjuvante n'est pas systématiquement proposée à toutes les patientes opérées pour un cancer du sein. Chez les femmes les moins à risque de rechute, qui sont aussi celles qui bénéficient *a priori* le moins d'une telle stratégie, le standard est de ne pas faire de chimiothérapie adjuvante. Ce sont les femmes de plus de 35 ans avec une tumeur sans envahissement ganglionnaire, inférieure à 1 cm, de bas grade avec un index de prolifération faible, hormonosensible et sans surexpression de HER2, sans embols vasculaires (18). Pour les autres, une chimiothérapie adjuvante est indiquée.

Adjuvant ! online est un logiciel disponible pour les professionnels de santé en libre accès sur internet (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>) qui permet d'estimer pour chaque patiente, le bénéfice potentiel offert par un traitement adjuvant (chimiothérapie, hormonothérapie ou les deux). Ces estimations sont faites sur les renseignements donnés sur les patientes, sur leur tumeur et sur le traitement envisagé. Le bénéfice est exprimé en réduction de mortalité toutes causes et de mortalité liée au cancer ainsi qu'en réduction du risque de rechute.

D'après une simulation faite avec ce logiciel (version 8.0), une patiente de 45 ans sans comorbidités associées ayant un cancer du sein opéré hormonosensible, de grade 2, de taille comprise entre 0,1 et 1 cm, sans envahissement ganglionnaire a une probabilité d'être en vie à 10 ans de 95,1 %. Le bénéfice d'un traitement adjuvant par une chimiothérapie considérée comme optimale puis une hormonothérapie se traduit par un gain absolu en survie de 2,1 % (figure 2 haut).

Chez une même patiente, mais avec une tumeur plus agressive (envahissement ganglionnaire, taille tumorale comprise entre 2 et 3 cm, grade 3), la probabilité d'être en vie à 10 ans n'est plus que de 53,9 %. Le bénéfice d'un même traitement adjuvant est alors à 27,8 % supplémentaire dans cette situation, amenant le taux de survie à 10 ans des femmes traitées en adjuvant à 81,7 % (figure 2 bas).

Pour exemple, nous pouvons citer le protocole séquentiel EC - T en dose dense, utilisé à l'hôpital Saint-Louis en situation adjuvante, dans la prise en charge médicale des cancers du sein.

Il s'agit d'une administration de 3 ou 4 cycles d'épirubicine et de cyclophosphamide suivis par le même nombre de cycles de docétaxel selon les modalités suivantes :

Epirubicine	75 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1

J1=J15

Docétaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
-----------	-----------------------	----	----

J1=J21

Si HER2 est surexprimé, le trastuzumab doit être commencé après l'arrêt de l'anthracycline (interaction médicamenteuse contre-indiquée en raison de l'addition de la cardiotoxicité) et peut être commencé dès la première perfusion de taxane. Il est poursuivi en monothérapie pendant 12 mois.

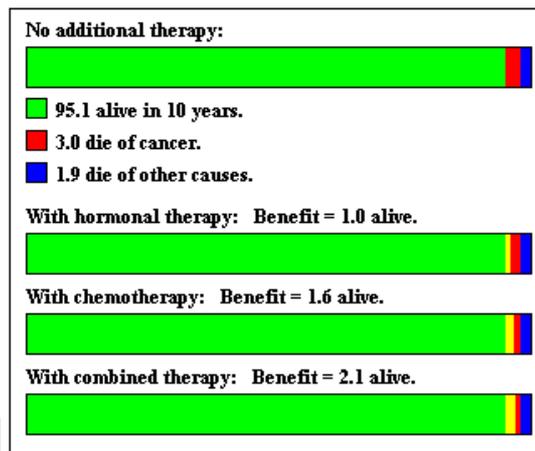
En cas d'hormonosensibilité, un relais par un agent antihormonal est entrepris après l'arrêt de la chimiothérapie adjuvante.

### Patient Information

Age: 45  
Comorbidity: Perfect Health  
ER Status: Positive  
Tumor Grade: Grade 2  
Tumor Size: 0.1 - 1.0 cm  
Positive Nodes: 0  
Calculate For: Mortality  
10 Year Risk: 3 Prognostic

### Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tamoxifen (Overview 2000)  
Chemo: 3rd Generation Regimens  
Hormonal Therapy: 32  
Chemotherapy: 55  
Combined Therapy: 69



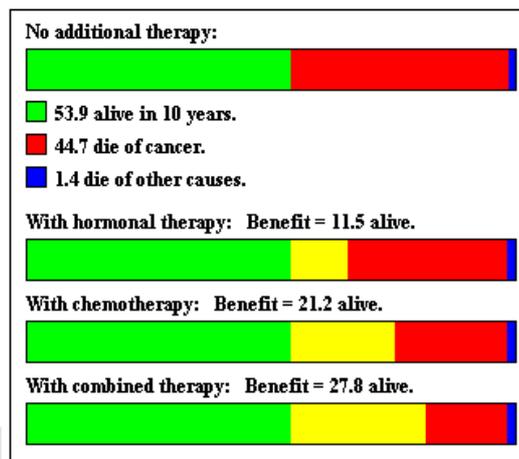
Print Results PDF Access Help and Clinical Evidence  
Images for Consultations

### Patient Information

Age: 45  
Comorbidity: Perfect Health  
ER Status: Positive  
Tumor Grade: Grade 3  
Tumor Size: 2.1 - 3.0 cm  
Positive Nodes: 1 - 3  
Calculate For: Mortality  
10 Year Risk: 45 Prognostic

### Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tamoxifen (Overview 2000)  
Chemo: 3rd Generation Regimens  
Hormonal Therapy: 32  
Chemotherapy: 55  
Combined Therapy: 69



Print Results PDF Access Help and Clinical Evidence  
Images for Consultations

Figure 2 : Effet sur la mortalité d'une chimiothérapie adjuvante de 3<sup>ème</sup> génération estimé par le logiciel Adjuvant ! online. Les deux séquences correspondent à un même profil de patiente, seules les caractéristiques de la tumeur primitive varient. En haut : taille < 1,0 cm, pas de ganglions envahis, grade SBR II. En bas : taille comprise entre 2,1 cm et 3,0 cm, envahissement ganglionnaire, grade SBR III.

### 5.5.1.2 Chimiothérapie néoadjuvante

Les traitements néoadjuvants sont réalisés avant un geste chirurgical d'exérèse. Ce sont les mêmes cytotoxiques qu'en situation adjuvante qui sont utilisés. Ils permettent d'augmenter le taux de conservation mammaire en réduisant la taille tumorale, rendant alors possible la mise en œuvre d'une tumorectomie. Elle est donc indiquée dans les carcinomes infiltrants non accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée, dans les tumeurs inopérables d'emblée et les tumeurs inflammatoires (18). Enfin, une chimiothérapie utilisée en néo-adjuvant permettra de connaître la chimiosensibilité d'une tumeur donnée en fonction de la réponse obtenue mesurée. En cas de rechute, c'est un élément qui sera pris en compte dans la discussion thérapeutique. Cette chimiosensibilité n'est pas appréciable en situation adjuvante puisque par définition, la tumeur a été enlevée avant l'administration de la chimiothérapie.

### 5.5.2 Traitements cytotoxiques des métastases

Les cytotoxiques ont un rôle majeur dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques, au même titre que les autres traitements systématiques. L'objectif n'est plus d'obtenir la guérison mais de mettre en rémission la maladie ou à défaut de ralentir sa progression. Les protocoles de chimiothérapies sont plus volontiers des bithérapies que des monothérapies. Les cliniciens choisiront le protocole le plus efficace pour un patient donné et, à efficacité égale, celui qui sera le moins toxique possible.

Après la mise en route d'un traitement métastatique par chimiothérapie, celle-ci est continuée jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable. En cas d'intolérance, le ou les produits qui sont les plus toxiques peuvent être arrêtés, les autres produits restant administrés sur le principe d'une chimiothérapie de maintenance. Lorsque le protocole associe des cytotoxiques et une thérapie ciblée, la maintenance est le plus souvent l'administration en monothérapie de la thérapie ciblée. En cas d'hormonosensibilité, après stabilisation de la maladie, une hormonothérapie peut être conduite entre deux protocoles de chimiothérapie.

Les médicaments cytotoxiques qui ont fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication « traitement du cancer du sein métastatique » ont le plus souvent été évalués en première ou deuxième ligne métastatique. Pourtant, les patientes pourront recevoir plusieurs lignes successives, à chaque nouvelle progression, à condition que leur état général demeure suffisamment bon, permettant ainsi de contrôler le plus longtemps possible la maladie. Cela suggère qu'il existe en pratique clinique des protocoles de chimiothérapie qui ne sont pas examinés formellement par les autorités sanitaires compétentes et/ou que les conditions dans lesquelles les médicaments cytotoxiques sont administrés (troisième ligne et plus, nature du médicament associé) ne satisfont pas aux critères qui ont permis l'obtention de l'AMM. Cependant, la communauté scientifique oncologique est très active dans le domaine de la recherche clinique et les publications sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des cytotoxiques sont nombreuses. Enfin, les recommandations de sociétés savantes comme la NCCN sont des arguments forts pour en justifier ou non l'utilisation (19).

#### *5.5.2.1 Place des anthracyclines et des taxanes en situation adjuvante et conséquences sur le traitement métastatique.*

Les anthracyclines et les taxanes sont les deux classes pharmacologiques majeures en termes d'efficacité qui sont utilisées en situation adjuvante ou néoadjuvante dans le cancer du sein. La tendance actuelle est l'utilisation de protocole contenant une molécule de chaque classe, utilisée de façon concomitante ou séquentielle. Il y a de ce fait de plus en plus de patientes qui sont exposées aux anthracyclines et aux taxanes en situation (néo)adjuvante. Cela pose le problème du meilleur choix pour le traitement de première ligne en cas de rechute à distance. Pour les anthracyclines, il existe une dose cumulée totale à ne pas dépasser en raison d'un risque accru de cardiotoxicité, de type insuffisance cardiaque, directement corrélée à la dose reçue.

De plus, il est logique de penser que les patientes qui rechutent malgré une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines et/ou de taxanes, et *a fortiori* si la rechute est précoce, ne sont pas celles qui bénéficieront le plus de ces composés utilisés à nouveau pour le traitement de leur maladie métastatique en première

ligne. La pression de sélection exercée par les cytotoxiques sur les cellules tumorales peut faire émerger des clones malins résistants à l'action pharmacologique des molécules. Certaines cellules sont capables de sur-exprimer des protéines d'efflux dont le rôle est d'extraire du cytosol des molécules telles que les anthracyclines ou les taxanes. D'autres cellules peuvent exprimer en quantité moindre ou avec une structure modifiée les cibles pharmacologiques des cytotoxiques : topoisomérase II pour les anthracyclines et molécules de tubuline pour les taxanes.

En raison de cette résistance d'emblée ou acquise aux cytotoxiques, l'utilisation en première ligne métastatique d'une chimiothérapie associant des molécules différant par leurs mécanismes d'action de celles déjà utilisées en (néo)adjuvant est intellectuellement satisfaisante. Ainsi, la place grandissante des anthracyclines et des taxanes dans la stratégie thérapeutique en adjuvant soulève des interrogations sur les thérapeutiques ultérieures à mettre en œuvre. Toutefois, il n'existe pas de standards validés par la communauté médicale internationale comme alternatives aux premières lignes métastatiques classiques chez ces patientes.

#### 5.5.2.2 Le protocole FUN

Le protocole FUN est un protocole sans anthracyclines ni taxanes, qui associe un anti-métabolite, le fluorouracile, et un vinca-alcaloïde, la vinorelbine. A l'hôpital Saint-Louis, le protocole FUN est utilisé en situation métastatique, chez les patientes ayant un cancer du sein et qui ont déjà bénéficié d'un traitement par anthracyclines et taxanes, ou pour lesquelles ces molécules ne sont pas indiquées.

Les modalités d'administration sont les suivantes :

Fluorouracile	750 mg/m <sup>2</sup> /jour	Perfusion continue	J1 à J5
Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> /jour	IV	J1 et J5

J1=J21

L'efficacité de ce protocole, en traitement du cancer du sein métastatique, a été démontrée lors d'une phase II ouverte et dont les résultats ont été publiés par V.

Dieras *et al* en 1996 (20). Les patientes étaient naïves de traitement pour leur maladie métastatique mais pouvaient avoir reçu des traitements adjuvants. L'étude a inclus 63 femmes d'âge moyen (55 ans en médiane [32-69]). Le statut des récepteurs à l'œstrogène était non documenté pour 44 % des patientes. Parmi celles dont le statut était connu, il était positif à 57 %. Leurs autres caractéristiques étaient un intervalle libre médian entre la date de premier diagnostic et la progression métastatique de 50,8 mois [0-245] ; une chimiothérapie adjuvante reçue chez 89 % des patients dont une anthracycline chez 54 % ; une hormonothérapie chez 32 %. Enfin, au moins deux sites métastatiques étaient objectivés pour 63 % des patientes.

La gestion des effets indésirables était prévue par le protocole. En cas de neutropénie et/ou thrombopénie, l'administration suivante était reportée d'une semaine. En cas de toxicité grave, de grade 3 ou 4, une réduction de 30 % était faite pour le fluorouracile, notamment s'il s'agissait d'une mucite, et/ou pour la vinorelbine, s'il s'agissait d'une toxicité hématologique ou neurologique.

Le temps médian sans progression était de 8,4 mois et la survie médiane de 23 mois (figure 3).

Les toxicités de grade 3 et 4 étaient principalement des neutropénies (90 % des patientes) et des mucites (37 %).

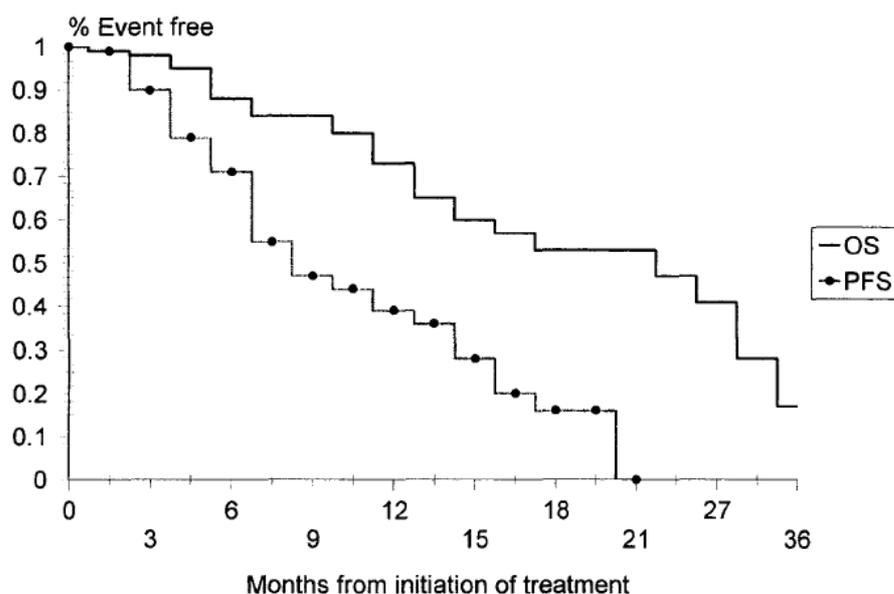


Fig 2. Overall (OS) and progression-free survival (PFS) of the treated population (N = 63).

Figure 3 : Survie globale (O.S.) est survie sans progression (P.F.S) de la cohorte traitée par FUN dans l'étude de V. Dieras *et al.* (1996).

Les auteurs ont conclu que le FUN était un protocole efficace, bien toléré comme traitement de première ligne du cancer du sein métastatique et qu'il était de ce fait une alternative aux anthracyclines quand les patientes ne pouvaient pas en recevoir.

Des études plus récentes ont également suggéré qu'une combinaison de fluorouracile et de vinorelbine était efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique chez les femmes prétraitées par taxanes (21–23).

### 5.5.2.3 Autres protocoles principalement utilisés à l'hôpital Saint-Louis en traitement du cancer du sein métastatique.

#### Monothérapies

Capécitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par 24h	PO	J1 à J14
--------------	---------------------------------------	----	----------

J1=J21

Association préférentielle à la dose de 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour avec le lapatinib utilisé à la dose de 1250 mg par jour, en cas de HER2 +++, *per os*, J1=J21

Docétaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
-----------	-----------------------	----	----

J1=J21

Association préférentielle avec le trastuzumab, à la dose de 8 mg/kg au premier cycle puis 6 mg/kg, en cas de HER2 +++, IV, J1=J21

Doxorubicine liposomale	75 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
-------------------------	----------------------	----	----

J1=J21

Paclitaxel hebdo	80 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1, J8, J15
------------------	----------------------	----	-------------

Association préférentielle avec le bévacizumab, à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, J1=J28

Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
-------------	----------------------	----	----

J1=J8

#### Bi ou poly-thérapies

Epirubicine	75 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1

J1=J15

Docétaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
Capécitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par 24 h	PO	J1 à J14

J1 = J21

Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1

J1 = J21

Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1, J8, J15
Capécitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par 24 h	PO	J1 à J14

J1 = J21

Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1, J8
Oxaliplatine	85 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1

J1 = J21

## **6- Suivi et évaluation de la réponse aux traitements (2,19)**

L'évaluation de la réponse aux traitements repose avant tout sur l'évaluation clinique des patients : disparition, persistance ou aggravation des symptômes liés à la maladie. La réponse clinique, c'est-à-dire la disparition des symptômes, est facilement évaluable et n'est pas génératrice de coûts.

La réponse morphologique est évaluée par des examens d'imagerie médicale adaptés à la localisation des métastases. La comparaison de deux examens de même type réalisés avant et après traitement permet d'objectiver selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) une réponse, partielle ou complète, une stabilité ou une progression de la maladie métastatique. Il paraît légitime de ne pas multiplier les examens radiologiques dans un contexte de maladie incurable où l'on préfère réserver la mise en route des thérapeutiques dont on dispose, de plus en plus nombreuses mais cependant limitées, aux seules situations qui ont une répercussion clinique avérée.

Les marqueurs biologiques tel que le CA 15-3, s'ils sont contributifs, permettent de guider le clinicien pour continuer ou non un traitement, mais ne sont pas suffisants à eux seuls.

# Partie II : Bévacicumab et cancer du sein métastatique

---

## 1- Angiogenèse et cancer (24–26)

L'angiogenèse définit l'ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires qui aboutissent à la néoformation de vaisseaux sanguins dans l'organisme, à partir d'un réseau sanguin déjà existant. Il s'agit d'un processus biologique complexe qui, de façon physiologique, se déroule en deux phases : une *phase d'activation* qui correspond à la formation du nouveau vaisseau et une *phase de maturation* qui correspond à sa stabilisation. La première phase implique la destruction de la membrane basale autour du vaisseau préexistant, la migration et la prolifération des cellules endothéliales, la formation d'un cordon de cellules endothéliales puis d'une lumière dans ce néo-vaisseau, et le raccordement à un autre vaisseau. La seconde phase permet la stabilisation du vaisseau par reconstruction d'une membrane basale et recrutement de péricytes à leur contact.

La phase d'activation est sous la dépendance du VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor*, communément appelé VEGF) alors que la phase de maturation fait intervenir d'autres acteurs physiologiques (PDGF, Angiopoïétines, TGF $\beta$ , etc...). Le VEGF-A est un facteur de croissance spécifique de l'endothélium vasculaire capable de se lier au domaine extracellulaire de deux récepteurs à tyrosine kinase : le VEGFR-1 et le VEGFR-2. Le VEGFR-2 est le récepteur assurant la majorité des effets biologiques du VEGF sur la cellule endothéliale alors que le VEGFR-1 module l'activité du VEGF par « séquestration ».

Au cours de l'angiogenèse tumorale, les cellules cancéreuses produisent du VEGF en réponse à une hypoxie. En effet, lorsque la tumeur commence à grandir sous l'influence de signaux autocrines et paracrines, les cellules tumorales formées sont alors de plus en plus éloignées du réseau vasculaire existant et se retrouvent dans un état transitoire d'hypoxie. La production tumorale de VEGF est alors activée, principalement par la voie du facteur de transcription HIF (*Hypoxia Inducible Factor*). Le VEGF est libéré et se fixe sur ses récepteurs transmembranaires de

type tyrosine kinase situés à la surface de vaisseaux péri-tumoraux conduisant ainsi à la formation de nouveaux vaisseaux. Contrairement à l'angiogénèse physiologique, la néo-vascularisation tumorale est désorganisée, instable, sans phase de maturation et sa survie dépend du VEGF. Le nouveau réseau vasculaire a pour rôle d'apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à la croissance des cellules malignes. L'angiogénèse est de ce fait un élément clé dans la progression de la pathologie tumorale. Un blocage de l'angiogénèse permettrait de bloquer la progression tumorale : c'est à partir de cette hypothèse que le bévacizumab a été développé en thérapeutique.

## **2- Développement clinique du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique**

Le bévacizumab (Avastin®) est indiqué dans le cancer du sein métastatique. Il a initialement obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché européenne en mars 2007 comme traitement de première ligne associé au paclitaxel, sur les résultats de l'étude pivot MILLER (E2100). En juillet 2009, les premiers résultats de l'étude AVADO (BO1778) qui étudiait le bénéfice clinique de l'Avastin® en association avec le docétaxel dans cette même situation ont abouti à une extension d'indication de l'AMM. Cependant, avec plus de recul, le bénéfice du bévacizumab utilisé avec le docétaxel sur la survie sans progression a été confirmé comme très modeste dans cette indication. De plus, le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) qui est en charge de l'évaluation clinique des dossiers d'AMM au niveau européen a conclu ne pas pouvoir écarter l'hypothèse d'un effet délétère de l'association bévacizumab-docétaxel. Au regard du faible bénéfice clinique du bévacizumab dans cette stratégie et d'un doute sur une surmortalité, la balance bénéfice / risque a été jugée défavorable et l'AMM retirée pour cette association. Plus récemment, l'étude RIBBON-1, dont l'objectif était d'évaluer le gain amené par le bévacizumab à une chimiothérapie à base de taxanes, d'anthracyclines ou de capécitabine a justifié un avis positif de l'autorité compétente européenne pour l'utilisation du bévacizumab avec la capécitabine lorsqu'une chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes n'était pas envisageable en première ligne métastatique dans le cancer du sein.

Ces trois études justifient l'utilisation de l'Avastin® faite en pratique clinique dans le cancer du sein métastatique et méritent d'être détaillées.

## **2.1 Rappels sur les critères d'efficacité utilisés dans les essais de phase III, dans le cancer du sein en situation métastatique (27–29)**

Les essais de phase III ont pour objectif de démontrer l'efficacité thérapeutique d'une molécule qui permettra par la suite l'obtention d'une AMM. La population inclus dans l'essai doit être représentative des malades qui sont les plus à même de bénéficier du traitement en « vie réelle », de façon à garantir la transposabilité des résultats. Le nombre de malade doit être suffisamment important pour obtenir la puissance statistique nécessaire pour démontrer le bénéfice clinique attendu. La minimisation optimale des biais passe par un schéma d'étude randomisée, double aveugle, et multicentrique. Le critère de jugement principal pour l'efficacité qui est le plus robuste et le plus pertinent est la survie globale. Elle est définie comme le temps entre la randomisation et la survenue du décès. C'est le critère d'efficacité qui est accepté de façon universelle par la communauté médicale. Il a l'avantage d'être pertinent, objectif et évaluable même chez les perdus de vue grâce aux données administratives. Pour autant, démontrer un gain sur la survie peut nécessiter des essais de grande taille, avec un suivi important. La survie globale (SG) ou *overall survival* (OS) peut être affectée par les *cross-overs* et par les lignes de traitements ultérieures. La survie sans progression (SSP) ou *progression-free survival* (PFS) est un autre critère d'efficacité utilisé dans les essais de phase III. Il s'agit du délai entre la randomisation et la survenue de la progression de la maladie (tumeur primitive ou métastase) ou le décès quelle qu'en soit la cause. Par rapport à la survie globale, ce critère nécessite moins de patients avec un temps de suivi plus court. Il s'agit d'une mesure directe de l'effet de la ligne de traitement étudiée qui n'est pas affectée par les traitements postérieurs (27,28). Cependant, la nature de la progression est sujette à un biais d'évaluation et sa mesure n'est pas continue dans le temps car évaluée uniquement lors des examens d'imagerie. A ce jour, la survie sans progression est un critère clinique pertinent mais considéré comme insuffisant (critère dit intermédiaire) car imparfaitement corrélé à la survie globale dans le cancer du sein métastatique (29).

## 2.2 Etude Miller (30,31)

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée multicentrique, contrôlée, ouverte évaluant l'efficacité de l'association bévacizumab + paclitaxel en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Les patientes incluses étaient des femmes de plus de 18 ans avec un diagnostic de carcinome mammaire confirmé par l'histologie ou la cytologie. Les traitements adjuvants ou néoadjuvants préalablement reçus étaient autorisés, y compris les taxanes à la condition que l'intervalle libre (temps sans métastases) dépassait les 12 mois. Cette condition était un préalable jugé nécessaire pour pouvoir proposer aux patientes une chimiothérapie à base de paclitaxel. De façon remarquable, les patientes avec une surexpression HER2 pouvaient rentrer dans l'étude si elles étaient en échec d'un traitement par trastuzumab ou si elles avaient une contre-indication au trastuzumab. L'absence de métastases cérébrales était aussi un critère d'inclusion, inhérent à la sécurité d'emploi de l'anti-angiogénique. Enfin, les patientes devaient avoir un bon état général défini par un indice de performance de 0 ou 1 et des fonctions organiques non altérées.

Le bras comparateur de cette étude était du paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> IV, 1 fois par semaine, 3 semaines sur 4. Le bras expérimental associait au paclitaxel, utilisé selon le même schéma, du bévacizumab à 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Dans le bras expérimental, en cas d'arrêt précoce du paclitaxel, l'anti-VEGF était maintenu jusqu'à progression ou toxicité.

722 femmes ont été incluses dans cette étude sur une période de 29 mois : 354 ont reçu le paclitaxel seul et 368 l'association. La médiane de survie sans progression, le critère principal de l'essai, a été significativement plus longue dans le bras paclitaxel + bévacizumab que dans le bras paclitaxel seul: 11,8 mois *versus* 5,9 mois, avec une réduction relative du risque de progression de la maladie ou de décès de 40 % (HR : 0,60 [0,51-0,70]). La médiane de survie globale a été plus

longue de 1,5 mois (26,7 vs. 25,2 mois) dans le groupe bévacizumab mais de façon non significative ( $p=0,16$ ).

Des études secondaires ont été réalisées dans cette étude, notamment pour évaluer l'effet du bévacizumab dans des sous-groupes de patients qualifiés de « cliniquement pertinents » tel que les patients ayant reçu un taxane en situation adjuvante. Dans cette sous population, l'effet du bévacizumab par rapport au groupe placebo a été le plus important : la médiane de survie sans progression a été de 12,0 mois dans le groupe traité par bévacizumab alors qu'elle n'a été que de 3,0 mois dans le groupe sous placebo, avec une diminution relative du risque de 54%. Avec plus de recul, les données ont également suggéré que dans cette population de patients pré-traités par taxane en adjuvant, la survie globale a été allongée avec le bévacizumab : la survie médiane a été de 17,6 mois chez les patients traités par le paclitaxel seul et de 26,3 mois chez les patients traités par paclitaxel et bevacizumab (HR : 0,67 [0,45-0,99]).

### **2.3 Etude AVADO (31,32)**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, multicentrique, double aveugle, contrôlée *versus* placebo, à trois bras, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association bévacizumab + docétaxel, selon deux schémas de dose du bévacizumab, dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique ou en rechute locale, HER2 négatif, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Les critères d'éligibilité des patientes étaient sensiblement identiques à ceux de l'étude Miller à l'exception du statut HER2 qui devait être obligatoirement non surexprimé.

Le bras comparateur de cette étude était du docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> + placebo IV toutes les 3 semaines. Les bras expérimentaux associaient du bévacizumab à la dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg selon le bras, toutes les 3 semaines. Le docétaxel était donné pour un maximum de 9 cycles et le bévacizumab ou son placebo étaient continués jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

736 femmes ont été incluses dans cette étude en 13 mois : 241 ont reçu le docétaxel sans bévacizumab, 248 avec le bévacizumab à 7,5 mg/kg et 247 avec le bévacizumab à 15 mg/kg. La médiane de survie sans progression, le critère principal de l'essai, a été significativement plus longue dans le groupe docétaxel + bévacizumab 15mg/kg, que dans le groupe placebo : 10,1 mois *versus* 8,2 mois, avec une réduction relative du risque de progression de la maladie ou de décès de 23 % (HR : 0,48 [0,64-0,93]). La survie globale ne différait pas de façon significative dans les deux bras : 31,7 *versus* 28,1 mois (p=0,86).

Des analyses secondaires ont montré une réduction maximale du risque de progression de la maladie avec le bévacizumab par rapport au placebo, quelle que soit la dose utilisée, chez les patients ayant déjà reçu un taxane en situation adjuvante (réduction relative du risque de 54%).

#### **2.4 Etude RIBBON-1 (31,33)**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée multicentrique, contrôlée *versus* placebo, à 4 bras, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association bévacizumab + capécitabine ou l'association bévacizumab avec une chimiothérapie à base de taxanes ou d'anthracyclines dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

L'originalité de cette étude est d'avoir évalué le bévacizumab avec une chimiothérapie autre qu'un taxane, qui jusque-là était la seule famille cytotoxique à être autorisée en association avec l'anticorps.

Les critères d'inclusion sont les mêmes que dans l'étude Miller. Les critères d'exclusion sont plus nombreux et intègrent les contre-indications aux anthracyclines et les pathologies sous-jacentes pour lesquelles le bévacizumab n'est pas recommandé telles que les perforations digestives, les abcès intra-abdominaux, les chocs anaphylactiques... Ces précautions d'emploi ont été identifiées par la pharmacovigilance dans l'intervalle de temps qui séparent les

deux études, expliquant le nombre de critères d'exclusion plus important dans l'étude la plus récente.

Deux cohortes étaient prévues par le protocole : une cohorte capécitabine +/- bévacizumab et une cohorte taxane ou anthracycline +/- bévacizumab. L'investigateur choisissait *a priori* la cohorte dans laquelle il voulait inclure la patiente en fonction de la stratégie thérapeutique qui lui semblait la plus adéquate. La randomisation portait ensuite sur l'attribution du bévacizumab ou du placebo. La capécitabine était donnée à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> *per os*, 2 fois par jour, tous les jours pendant 2 semaines sur un cycle de 3 semaines. Les taxanes étaient donnés en monothérapie aux doses de 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> pour le docétaxel et 260 mg/m<sup>2</sup> pour le paclitaxel lié à l'albumine sérique (nab-paclitaxel) toutes les 3 semaines. Les protocoles autorisés à base d'anthracyclines, administrés toutes les 3 semaines, étaient les suivants :

- Fluoro-uracile 500 mg/m<sup>2</sup> - Epirubicine 90 à 100 mg/m<sup>2</sup> - Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>
- Fluoro-uracile 500 mg/m<sup>2</sup> - Doxorubicine 50 à 60 mg/m<sup>2</sup> - Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>
- Epirubicine 90 à 100 mg/m<sup>2</sup> - Cyclophosphamide 500 à 600 mg/m<sup>2</sup>
- Doxorubicine 50 à 60 mg/m<sup>2</sup> - Cyclophosphamide 500 à 600 mg/m<sup>2</sup>

Le bévacizumab était donné à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.

Les anthracyclines étaient données pour un maximum de 8 cycles. Les autres traitements étaient donnés jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le bévacizumab était prévu pour un maximum de 48 mois.

Dans cette étude, 1 237 femmes ont été incluses en 21 mois : 622 dans la cohorte taxanes / anthracyclines, dont 415 qui ont reçu le bévacizumab, et 615 dans la cohorte capécitabine, dont 409 qui ont reçu le bévacizumab. Le critère principal était la médiane de survie sans progression. Elle était significativement allongée dans le bras bévacizumab, quelque soit la cohorte. Dans la cohorte capécitabine, elle était de 8,6 mois *versus* 5,7 mois, soit une réduction relative du risque de 31 % (HR : 0,48 [0,56-0,84]). Dans la cohorte taxanes / anthracyclines, elle était de 9,2 mois *versus* 8,0 mois, soit une réduction relative du risque de 36 % (HR : 0,64 [0,52-0,80]).

### **3- Revue de la littérature sur l'utilisation clinique du bévacizumab en oncosénologie**

Une recherche bibliographique, menée dans la base Pubmed en utilisant les items MeSH (*Medical Subject Headings*) : « Breast Neoplasm » AND « Bévacizumab », a retrouvé 288 documents (à la date du 1<sup>er</sup> mars 2012). Une limitation aux études cliniques conduites chez l'humain a restreint le résultat à 45 documents. Seules les études originales, ayant évalué l'efficacité du bévacizumab en association à au moins une molécule cytotoxique (les thérapies ciblées et les hormonothérapies utilisées seules n'ont pas été retenues), dans le cancer du sein métastatique ou localement avancé au moyen de la survie sans progression et/ou de la survie ont été retenues. Au final, 19 publications correspondaient à ces critères. Le tableau 2 résume les principales données extraites de cette synthèse bibliographique (30,32–49).

On note 7 études de phase III (dont 3 études pivots), 1 étude de phase IV et 13 études de phase II. Le bévacizumab a été le plus souvent utilisé en première ligne métastatique (12 études). Pour plus de la moitié des études, le bévacizumab a été systématiquement associé à un taxane. Les survies sans progression les plus longues semblent d'ailleurs avoir été obtenues en association à cette classe pharmacologique. La PFS obtenue avec l'association paclitaxel-bévacizumab dans l'étude pivot E2100 de Miller *et al* (30) (11,8 mois) et qui a conduit à l'AMM, a été du même ordre de grandeur que celle retrouvée récemment dans l'étude de Martin *et al* (34) avec la même association (11,5 mois). Il est intéressant de noter que les survies sans progression des deux groupes comparateurs ont par contre été différentes : 5,9 mois pour le groupe paclitaxel de l'étude Miller et 9,0 mois pour le groupe paclitaxel de l'étude Martin. Ainsi, le bénéfice clinique relatif du bévacizumab par rapport à une stratégie sans bévacizumab est plus important dans la première étude (HR : 0,48 [0,40-0,59]) que dans la deuxième (HR : 0,79 [0,53-1,17]).

Plus récemment, l'étude RIBBON-2 (47) a étudié le bévacizumab dans le cancer du sein métastatique utilisé comme traitement de deuxième ligne. Il s'agit d'une étude randomisée de phase III, multicentrique, menée en double aveugle et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bévacizumab, en association à une chimiothérapie, comme traitement de deuxième ligne chez les patientes avec un

cancer du sein métastatique non HER2. L'étude a permis l'inclusion de 684 patientes, avec une randomisation 2:1 en faveur du bévacizumab, naïves de traitement antiangiogénique. Le bévacizumab était prescrit avec un taxane, de la gemcitabine, de la capécitabine ou de la vinorelbine en monothérapie. La survie sans progression a été de 7,2 mois en médiane dans le groupe bévacizumab et de 5,1 mois dans le groupe sans bévacizumab (HR : 0,78 [0,64 -0,93]). Une analyse du sous-groupe des patientes porteuses d'une tumeur triple négative a été présentée sur 159 patientes soit 23 % de la population incluse, sachant que le statut des récepteurs hormonaux était un facteur de stratification à l'entrée de l'essai. Cette analyse a montré un bénéfice plus important que dans la population globale en survie sans progression (6,0 *versus* 2,7 mois ; HR = 0,49 [0,33-0,74] ; p =0,0006). On a également observé un bénéfice en survie globale à la limite de la significativité sur une analyse intermédiaire (17,9 *versus* 12,6 mois ; p = 0.0534). Ces résultats suggèrent que les patientes ayant une tumeur triple négative bénéficient plus du bévacizumab en deuxième ligne que la population globale (50).

**Tableau 2** : Synthèse des études cliniques évaluant le bévacizumab dans le cancer du sein métastatique et indexées dans Pubmed.

Publication	Auteur	P h a s e	Description du traitement avec Bévacizumab	Description du traitement sans Bévacizumab	Nb de lignes méta reçues	Nombre de patientes	% HER2 +++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer.	Brufsky AM.	III	<b>bévacizumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours ou 15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours)  + <b>capécitabine</b> (1 000 mg/m <sup>2</sup> per os 2 fois par jour de J1 à J14, cycle de 21 jours ; ou <b>docétaxel</b> (75 to 100 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours) ou <b>nab-paclitaxel</b> (260 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours) ou <b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15, cycle de 28 jours ou 175 mg/m <sup>2</sup> à J1, cycle de 21 jours); ou <b>gemcitabine</b> (1 250 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8, cycle de 21 jours) ; ou <b>vinorelbine</b> (30 mg/m <sup>2</sup> à J1, cycle de 21 jours)	<b>placebo</b> + <b>capécitabine</b> (1 000 mg/m <sup>2</sup> per os 2 fois par jour de J1 à J14, cycle de 21 jours ; ou <b>docétaxel</b> (75 to 100 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours) ou <b>nab-paclitaxel</b> (260 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours) ou <b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15, cycle de 28 jours ou 175 mg/m <sup>2</sup> à J1, cycle de 21 jours); ou <b>gemcitabine</b> (1 250 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8, cycle de 21 jours) ; ou <b>vinorelbine</b> (30 mg/m <sup>2</sup> à J1, cycle de 21 jours)	1	béva : n=459  placebo : n=225	0,0 %	23,2 %	béva: 7,2 mois (IC 95 % : 6,5 - 7,6)  placebo : 5,1 mois (IC 95 % : 4,1 - 6,0)  (HR 0,78; IC95 % 0,64-0,93; log-rank P= 0,0072).	béva : 18,0 mois  placebo : 16,4 mois  Non significatif
A randomized phase II study of paclitaxel and bevacizumab with and without gemcitabine as first-line treatment for metastatic breast cancer.	Brufsky AM.	II	<b>paclitaxel</b> 90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 + <b>bévacizumab</b> 10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours  <b>paclitaxel</b> 90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; + <b>bévacizumab</b> 10 mg/kg à J1 et J15 + <b>gemcitabine</b> 1500 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J15 ; cycles de 28 jours.	-	0	pacli + beva : n= 94  pacli + beva + gemcitabine : n= 93	3,2 %	nc	pacli+beva : 8,8 mois (IC 95 % : 8,1 - 10,4 mois)  pacli + beva + gem : 11,3 mois (IC 95 % : 9,7 - 12,7 mois)  Non significatif	pacli + beva : 25,0 mois  pacli + beva + gemcitabine : 24,3 mois  Non significatif

Publication	Auteur	Phase	Description du traitement avec Bévacicumab	Description du traitement sans Bévacicumab	Nb de lignes métastases	Nombre de patientes	% HER2+++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial.	Robert NJ.	III	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>sunitinib</b> (25 à 37,5 mg par jour)	0	pacli + beva : n= 243  pacli + sunitinib: n= 242	0,0 %	21,0 %	pacli+beva : 9,2 mois pacli+suni : 7,4 mois  (HR : 1,63 [1,18 - 2,25])  Arrêt prématuré de l'étude	médiane non atteinte
Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study.	Martin M.	III	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>motesanib</b> (125 mg <i>per os</i> 1 fois par jour)  <b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>placebo</b> <i>per os</i>	0	pacli + béva: n=97;  pacli + mosatanib: n= 91;  pacli + placebo: n=94	0,0 %	0,2 %	paclitaxel + bevacizumab : 11,5 mois (IC 95 % :9,3–15,4)  paclitaxel + mosatinib : 9,5 mois (IC 95 % :8,4 - 12,1)  paclitaxel + placebo : 9,0 mois (IC 95 % : 7,4-12,4)  (HR vs motesanib 0,75 [50–1,12]; p=0,15; HR vs placebo 0,79; [0,53–1,17]; p=0,24).	médiane non atteinte

Publication	Auteur	Phase	Description du traitement avec Bévécizumab	Description du traitement sans Bévécizumab	Nb de lignes métastatiques	Nombre de patientes	% HER2+++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
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.*	Robert NJ.	III	<b>bévécizumab</b> (15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours) associé au choix à : <b>capécitabine</b> (1 000 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14 <i>per os</i> , cycle de 21 jours; ou <b>docétaxel</b> (75 to 100 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours) ou <b>nab-paclitaxel</b> (260 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours); ou <b>FEC</b> ; ou <b>FAC</b> ; ou <b>AC</b> ; ou <b>EC</b> , (cycle de 21 jours)	<b>Placebo</b> associé au choix à : <b>capécitabine</b> (1,000 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14 <i>per os</i> , cycle de 21 jours; ou <b>docétaxel</b> (75 to 100 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours) ou <b>nab-paclitaxel</b> (260 mg/m <sup>2</sup> , cycle de 21 jours); ou <b>FEC</b> ; ou <b>FAC</b> ; ou <b>AC</b> ; ou <b>EC</b> , (cycle de 21 jours)	0	cape + beva : n=409;  cape + placebo : n=206;  tax/anthra + beva : n= 415;  tax/anthra + placebo: n=207	2,8 %	19,2 %	cohorte capécitabine placebo : 5,7 mois béva : 8,6 mois  (HR : 0,69 [0,56-0,84]; log-rank P < 0,001).  cohorte tax/anthra placebo : 8,0 mois béva : 9,2 mois  (HR : 0,64; [0,52-0,80]; log-rank P< 0,001).	pas de différence entre les groupes, données non montrées.
Salvage treatment in metastatic breast cancer with weekly paclitaxel and bevacizumab	Polyzos A.	II	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévécizumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	-	≥ 1	n=40	0,0 %	22,0 %	4,8 mois (IC95 % :0,5–26,1).	13,0 mois (IC95 %:0,5–31,9)
First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients.	Smith IE.	I V	<b>bévécizumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours ou 15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours) associé à une <b>chimiothérapie</b> .	-	0	n=2 251	2,8 %	nc	9,5 mois (IC95 % : 9,1–9,9)	médiane non atteinte

Publication	Auteur	Phase	Description du traitement avec Bévécizumab	Description du traitement sans Bévécizumab	Nb de lignes métastatiques	Nombre de patientes	% HER2+++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
A phase II trial of docetaxel with bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (TORI B01)	Hurvitz SA.	II	<b>bévécizumab</b> (15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours) + <b>docétaxel</b> (75 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; cycle de 21 jours)	-	0	n=67	0,0 %	nc	9,3 mois	26,3 mois
Combination of bevacizumab and 2-weekly pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. A multicenter, single-arm phase II trial (SAKK 24/06)	Rochlitz C.	II	<b>doxorubicine liposomale pégylée</b> (20 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J15; cycle de 28 jours) + <b>bévécizumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	-	0	n=43	0,0 %	21,0 %	5,7 mois (IC 95 % : 4,6–8,1)	15,9 mois (IC95 %: 14,0–21,5)
Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer	Lobo C.	II	<b>gemcitabine</b> (1 500 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J15 ; cycle de 28 jours) + <b>nab-paclitaxel</b> (150 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévécizumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	-	0	n=29	0,0 %	44,8 %	10,4 mois (IC 95 % : 5,6–15,2)	médiane non atteinte

Publication	Auteur	Phase	Description du traitement avec Bévacicumab	Description du traitement sans Bévacicumab	Nb de lignes méta reçues	Nombre de patientes	% HER2 +++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer*	Miles DW.	III	<b>docétaxel</b> (100 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; cycle de 21 jours) + <b>bévacicumab</b> (7,5 mg/kg ou 15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours)	<b>docétaxel</b> (100 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; cycle de 21 jours) + <b>placebo</b>	0	béva 7,5mg/kg: n=248;  béva 15mg/kg: n=247;  placebo : n=241	0,0 %	21,5 %	docétaxel + placebo : 8,2 mois  docétaxel + beva 7,5mg/kg : 9,0 mois  docétaxel + beva 15mg/kg : 10,1 mois	docétaxel + placebo : 31,9 mois  docétaxel + beva 7,5 mg/kg : 30,8 mois  docétaxel + beva 15 mg/kg : 30,2 mois
SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer	Mayer EL.	II	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)  +/-  <b>sunitinib</b> (25 mg <i>per os</i> par jour)	-	0	pacli + béva n=23; pacli + béva + sunitib n=23	0,0 %	25,6 %	arrêt prématuré de l'étude pour toxicité majeure dans le bras trithérapie	arrêt prématuré de l'étude pour toxicité majeure dans le bras trithérapie
North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N0432: phase II trial of docetaxel with capecitabine and bevacizumab as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer	Perez EA.	II	<b>bévacicumab</b> (15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours) + <b>docétaxel</b> (75 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; cycle de 21 jours) + <b>capécitabine</b> (825 mg/m <sup>2</sup> <i>per os</i> 2 fois par jour de J1 à J14, cycle de 21 jours)	-	0	n=45	0,0 %	nc	11,1 mois (IC 95 % : 8,0–14,3)	28,4 mois (IC 95 % : 20,2-?)

Publication	Auteur	P h a s e	Description du traitement avec Bévacicumab	Description du traitement sans Bévacicumab	Nb de lignes méta reçues	Nombre de patientes	% HER2+++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy	Burstein HJ.	II	<b>vinorelbine</b> (25 mg/m <sup>2</sup> par semaine) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	-	≤ 2	n=56	nc	nc	5,5 mois	-
Bevacizumab in combination with metronomic chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-refractory breast cancer *	Garcia-Saenz JA.	II	<b>cyclophosphamide</b> (50 mg per os par jour) + <b>méthotrexate</b> (1 mg/kg i.v. à J1 et J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)  +/- <b>trastuzumab</b> si HER2+++	-	> 1	n=22	nc	nc	7,5 mois	13,6 mois
Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer	Dellapasqua S.	II	<b>cyclophosphamide</b> (50 mg per os par jour) + <b>capécitabine</b> (500 mg 3 fois par jour) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours).	-	≤ 3	n=46	2,0%	nc	42 semaines soit 10,5 mois (IC 95 % : 6,5 - 18)	-

Publication	Auteur	Phase	Description du traitement avec Bévacicumab	Description du traitement sans Bévacicumab	Nb de lignes méta reçues	Nombre de patientes	% HER2 +++	% Triple Négatif	Temps médian sans progression	Survie médiane
Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*	Miller K.	III	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 ; cycle de 28 jours)	0	pacli + béva : n=347;  pacli : n= 326	1,3 %	nc	paclitaxel + béva : 11,8 mois  paclitaxel seul : 5,9 mois  (HR : 0,60; p<0,001)	paclitaxel + béva : 26,7 mois  paclitaxel seul : 25,2 mois  (HR : 0,88; p<0,16)
Phase II trial of bevacizumab in combination with weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients	Ramaswamy B.	II	<b>docétaxel</b> (35mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, et J15 ; cycle de 28 jours) + <b>bévacicumab</b> (10 mg/kg à J1 et J15 ; cycle de 28 jours)	-	≤ 1	n=27	7,0%	nc	7,5 mois (IC 95 % : 6,2-8,3)	-
Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer	Miller K.	III	<b>capécitabine</b> (1 250 mg/m <sup>2</sup> <i>per os</i> 2 fois par jour de J1 à J14; cycle de 21 jours) + <b>bévacicumab</b> (15 mg/kg à J1 ; cycle de 21 jours)	<b>capécitabine</b> (1 250 mg/m <sup>2</sup> <i>per os</i> 2 fois par jour de J1 à J14; cycle de 21 jours)	1 ou 2	capé+béva : n = 232;  capé : n=230	23,4 %	nc	capécitabine + béva : 4,9 mois  capécitabine : 4,2 mois	capécitabine + béva : 15,1 mois  capécitabine : 14,5 mois

Les études suivies par (\*) font référence aux études pivots de l'Avastin®.

Abréviations : HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de Confiance ; nc = non connu.

#### **4- Conclusions des principales institutions qualifiées dans l'évaluation des stratégies de santé sur l'utilisation du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique.**

Jusqu'en 2011, en Europe et aux Etats-Unis, le bévacizumab était indiqué en association au paclitaxel et au docétaxel dans le traitement du cancer du sein en première ligne métastatique. Suite à une réévaluation des données cliniques avec plus de recul, l'AMM du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique a été retirée par les autorités sanitaires compétentes : décision de retrait complet aux Etats Unis par la *Food Drug Administration* (FDA)<sup>3</sup> et décision de retrait partiel en Europe par l'*European Medicines Agency* (EMA)<sup>4</sup>. En effet, la balance bénéfice/risque du bévacizumab associé au paclitaxel reste favorable selon l'EMA contrairement à celle de bévacizumab-docétaxel tandis que la FDA a jugé défavorable l'utilisation du bévacizumab quel que soit le taxane associé. La décision de l'agence américaine est cohérente avec ses conclusions lors de l'enregistrement initial de la molécule dans ces indications. Pour mémoire, lorsque le bévacizumab a initialement obtenu son AMM dans le cancer du sein auprès des deux autorités compétentes, l'efficacité n'avait été évaluée que dans un seul essai (E2100) et sur la survie sans progression, qui n'était alors pas un critère clinique reconnu comme suffisamment corrélé à la survie globale dans le cancer du sein métastatique. Le comité consultatif des médicaments en oncologie (*Oncologic Drugs Advisory Committee* ou ODAC) a jugé la taille de l'effet observé suffisamment important pour recommander une procédure d'autorisation accélérée, sous réserve que cet effet soit confirmé dans des essais ultérieurs tant sur la survie sans progression que sur la survie globale. Avec plus de recul, le bénéfice sur la survie globale n'a pas été établi et le niveau du gain en termes de survie sans progression a été moins important dans les deux essais confirmatoires (AVADO et RIBBON-1). Toutefois, la FDA et l'EMA n'ont pas pris les mêmes mesures. L'EMA a malgré tout considéré que le gain de 2,9 mois en survie sans progression observé dans une analyse en sous-groupe de l'étude RIBBON-1, chez les patients qui ont été traités par le nab-paclitaxel + bévacizumab par rapport à ceux traités par le nab-paclitaxel seul, était un argument qui pouvait justifier de

---

<sup>3</sup> FDA. Memorandum to the File. BLA 125085 Avastin (bevacizumab). Décembre 2010.

<sup>4</sup> EMA. Assessment report for AVASTIN, Procedure No. EMEA/H/C/582/A-20/038. Février 2011.

conserver l'indication, bien que ce bénéfice clinique soit plus petit que l'effet observé dans l'étude E2100 et même non significatif.

Les résultats de l'étude RIBBON-1 ont de plus motivé une autorisation européenne pour l'extension d'indication de l'Avastin® « en association à la capécitabine, (...) en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine ».

La Commission de la transparence, qui évalue l'intérêt des médicaments pour l'accès au remboursement en France, a réévalué en mars 2011 le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de l'Avastin® dans le « traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel » suite aux décisions de la FDA et l'EMA<sup>5</sup>. En décembre 2007, cette même commission avait alors qualifié le SMR du bévacizumab dans cette situation d' « important » et l'ASMR de « modérée » (niveau III). Les données concernant l'association du bévacizumab au docétaxel n'avaient pas été déposées par le laboratoire auprès de la Commission de la transparence. Lors de la réévaluation, les données d'efficacité et de tolérance des trois études pivots (E2100, AVADO et RIBBON-1) ont été examinées. La commission a constaté que l'ampleur de l'amélioration de la survie sans progression observée dans l'essai E2100 n'a pas été observée dans les deux autres études, la survie globale n'a jamais été augmentée chez les patients traités par le bévacizumab par rapport à ceux traités par la chimiothérapie seule et que l'incidence des événements indésirables graves était plus importante lorsque le bévacizumab était associé à la chimiothérapie. Au vu de ces éléments, le SMR du bévacizumab en association au paclitaxel a été requalifié de « faible » et son ASMR d' « absente » (niveau V). Pour les experts sollicités par la Commission de la transparence, la place du bévacizumab dans la stratégie thérapeutique ne serait limitée qu'aux patientes triples négatives,

---

<sup>5</sup> Avis de la transparence. Avastin 25 mg/ml. 25 Mai 2011.

situation pour laquelle l'hormonothérapie n'a pas d'indication et la chimiothérapie est peu efficace.

Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), qui évalue l'intérêt thérapeutique et économique des médicaments en vue de leur prise en charge en Angleterre, a publié en février 2011 ses recommandations relatives au « bévacizumab en association à un taxane comme traitement de première ligne pour le cancer du sein métastatique »<sup>6</sup>. Parmi ses conclusions, le comité d'évaluation a reconnu qu'il existait un besoin thérapeutique important notamment pour les cancers du sein triple négatif et les cancers en rechute aux taxanes donnés en adjuvant. L'amélioration de la survie sans progression, critère de jugement principal des études, est un objectif réel de traitement pour les cliniciens : la stabilisation de la maladie se traduit par une plus grande autonomie des patients et une meilleure qualité de vie. Le comité d'évaluation a estimé que les effets indésirables du bévacizumab pouvaient être facilement pris en charge. Cependant, il a jugé qu'il était probable que la survie sans progression soit augmentée chez les patients traités par paclitaxel et bévacizumab par rapport aux patients traités par bévacizumab seul mais qu'il n'y avait pas de démonstration scientifique robuste pour conclure à un effet bénéfique sur la survie globale. De plus, le NICE considère que si l'effet du bévacizumab diffère dans une sous-population, il n'existe aucun argument pour dire que les patients ayant des tumeurs triples négatives en bénéficient plus que la population globale, ce qui s'oppose aux conclusions de la Commission de la transparence. La démonstration d'un bénéfice sur la survie globale dans le sous-groupe des patients prétraités par un taxane en adjuvant, même si il est statistiquement significatif, a été considérée méthodologiquement trop faible. Enfin, le coût incrémental de la stratégie bévacizumab-paclitaxel par rapport au paclitaxel seul a été estimé entre £110 000 et £259 000 par QALY supplémentaire correspondant à une stratégie dite « non coût-efficace ». En conclusion, le NICE n'a pas recommandé l'utilisation du bévacizumab en traitement de première ligne d'un cancer du sein métastatique.

---

<sup>6</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Nice technology appraisal guidance 214. February 2011.

# Partie III : Evaluation d'un protocole associant Fluorouracile, Vinorelbine et Bévacicumab dans le traitement du cancer du sein métastatique

---

## RESUME

**Introduction** Le bévacizumab (Beva) est indiqué en association avec les taxanes en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique. Son efficacité et sa tolérance en association avec d'autres agents cytotoxiques sont sous-évaluées. Face à l'utilisation grandissante des taxanes dans le traitement (néo)adjuvant du cancer du sein depuis le milieu des années 2000, des interrogations demeurent sur leur place comme chimiothérapie de première ligne au stade métastatique, notamment chez les patients prétraités par taxane. Le but de cette étude a été d'évaluer l'ajout de Beva à un protocole sans taxane.

**Patients et méthodes:** De 05/2006 à 02/2011, nous avons rétrospectivement identifié dans notre base de données tous les patients traités pour un carcinome mammaire métastatique par un protocole FUN (fluorouracile [5FU] 750 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5 et vinorelbine [VNB] 25 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5 toutes les 3 semaines) dans le service des Maladies du Sein. Depuis 2007, la plupart des patients ont également reçu du bévacizumab en plus de leur chimiothérapie. Tous les patients avaient déjà reçu des anthracyclines et des taxanes en situation métastatique ou en adjuvant et du trastuzumab en cas de surexpression de HER2. Le critère principal était la survie sans progression. Nous avons également relevé les données de tolérance pour le groupe FUN-Beva.

**Résultats:** 81 femmes (FUN seul n = 40, FUN-Beva, n = 41) ont été analysées. Les caractéristiques des patientes étaient bien équilibrées entre les deux groupes, sauf pour la surexpression de HER2, plus fréquente dans le groupe FUN (5 vs 1, p = 0,066) et le suivi médian des patientes plus long dans le groupe FUN (4,63 ans

(1,63-8,36) vs. 2,4 ans (0,45-4,21) pour FUN-Beva). L'âge médian a été de 51,3 ans (30,5 à 76,1) vs. 49,0 (28,9 à 69,9) pour les groupes FUN et FUN-Beva respectivement ; 17 femmes (42,5%) vs. 18 (43,9%) avaient des tumeurs triples négatives, le temps sans métastases était < 24 mois pour 19 malades (47,5%) vs. 13 (31,7%) ; 13 (32,5%) vs. 15 (36,6%) avaient deux sites métastatiques ou plus ; 29 (72,5%) vs. 30 (73,2%) avaient une localisation viscérale. La chimiothérapie était un traitement de 1ère ligne chez plus de patientes dans le bras FUN-Beva que dans le bras FUN (21 premières lignes contre 31,  $p = 0,028$ ). Les patientes ont reçu une médiane de 8,8 (1-32) vs. 7,1 (1-23) cycles de 5-FU et de 10,8 (1-32) vs. 10,4 (1-24) cycles de VNB dans les groupes de FUN et FUN-Beva respectivement ( $p = \text{NS}$ ), avec des réductions de dose chez 40,5% des femmes vs. 56,1% (NS) pour le 5FU et chez 24,3% vs. 19,5% (NS) pour la VNB. Dans le groupe FUN-Beva, le nombre d'injections de l'anticorps a été de 11,6 (1-34). La médiane de survie sans progression a été de 298 jours [221-375] avec FUN vs. 321 jours [294-348] ( $p = 0,21$ ) avec FUN-Beva (HR 0,71 [0,42 à 1,20]). L'analyse du sous-groupe des 1<sup>ères</sup> lignes métastatiques a donné des résultats similaires. FUN-Beva a été bien toléré. Nous avons relevé un arrêt du traitement en raison d'une toxicité chez 3 femmes (7,3%). Les effets indésirables de grade 3 / 4 les plus fréquemment observés ont été une neutropénie fébrile chez 29 patientes (70,7%) et une mucite chez 12 patientes (29,3%).

**Conclusion:** Nos données ne mettent pas en évidence de bénéfice avec l'adjonction de bévacizumab à un schéma FUN dans le cancer du sein métastatique, mais notre étude est limitée par sa conception. Toutefois, une tendance à une survie sans progression plus longue dans le groupe FUN-Beva, bien que non significative, pourrait justifier des études complémentaires. Avec la généralisation des taxanes en situation adjuvante dans le cancer du sein, et la place du bévacizumab récemment restreinte par les autorités compétentes dans le cancer du sein métastatique, l'association bévacizumab à des protocoles sans taxanes devrait être évaluée dans le cadre d'études prospectives, notamment chez des femmes préalablement traitées par paclitaxel ou docétaxel en situation adjuvante.

## **SUMMARY**

**Background** Bevacizumab (Beva) is indicated in combination with taxanes in first line treatment of metastatic breast cancer (MBC). Its efficacy and tolerance in combination with other cytotoxic agents are undervalued. With the increasing use of taxanes in (neo) adjuvant setting for breast cancer since the mid-2000s, questions remain about their place as first-line metastatic chemotherapy especially in patients pretreated with taxanes. The purpose of this study is to evaluate the addition of Beva to a protocol without taxane.

**Patients and Methods:** From 05/2006 to 02/2011 we retrospectively identified in our databases all patients with MBC treated by FUN regimen (fluorouracile (5FU) 750 mg/m<sup>2</sup>/d from D1 to D5 and vinorelbine (VNB) 25 mg/m<sup>2</sup> at D1 and D5 q 3 weeks) in our breast care unit. Since 2007, most of the patients also received bevacizumab in addition to chemotherapy. All the patients previously received anthracyclins and taxanes in metastatic or adjuvant setting and trastuzumab if HER2 ++++. The primary endpoint was the progression-free survival. We also recorded safety data for the FUN-Beva group.

**Results:** 81 women (FUN alone n=40, FUN-Beva, n=41) were analyzed. Patients characteristics were well balanced between the two groups except for HER2 overexpression more frequent in the FUN group (5 vs. 1; p = 0.066) and a higher median follow up in the FUN group (4.63 years (1.63-8.36) vs. 2.4 years (0.45-4.21) with FUN-Beva). Median age was 51.3 years (30.5-76.1) vs. 49.0 (28.9-69.9) in FUN and FUN-Beva group respectively; 17 women (42.5%) vs. 18 (43.9%) had triple negative tumors; the time without metastasis was <24 months in 19 (47.5%) vs. 13 (31.7%); 13 (32.5%) vs. 15 (36.6%) had 2 metastatic sites or more; 29 (72.5%) vs. 30 (73.2%) had a visceral localization. The FUN treatment was a 1st-line treatment in more patients in the FUN-Beva arm than in the FUN arm (21 first-line therapy vs. 31, p = 0.028). The patients received a median of 8.8 (1-32) vs. 7.1 (1-23) cycles of 5FU and 10.8 (1-32) vs. 10.4 (1-24) cycles of VNB in the FUN and FUN-Beva groups respectively (p=NS), with dose reductions in 40.5% vs. 56.1% women (NS) for the 5FU and 24.3% vs. 19.5% (NS) for the VNB. In FUN-Beva, the number of antibody injections was 11.6 (1-34). Median PFS was 298 days [221-375] in FUN vs. 321 days [294-348] (p=0.21) in FUN-Beva arm (HR 0.71 [0.42-1.20]). The subgroup analysis of 1st-line metastatic gave very similar results. FUN-Beva was well tolerated. Disruption

of treatment due to toxicity occurred in 3 women (7.3%). The most frequently grade 3/4 observed AEs were the febrile neutropenia in 29 (70.7%) and the mucositis in 12 patients (29.3%).

**Conclusion:** Our data do not suggest any benefit of the addition of bevacizumab to a FUN regimen in MBC, but might be limited by the design of our study. However, a trend to a longer PFS in the FUN-Beva group, though not significant, may warrant further investigations.

With the widespread use of taxanes in adjuvant setting for breast cancer, and the recently restricted role of bevacizumab by the competent authorities in metastatic breast cancer, the combination of bevacizumab to taxane-free protocols should be evaluated in prospective studies, in particular in women pretreated with paclitaxel or docetaxel.

## Rationnel de l'étude

Le bévacizumab allonge la survie sans progression en traitement de première ligne d'un cancer du sein métastatique lorsqu'il est utilisé en association à un taxane, notamment le paclitaxel(17,30). Des analyses en sous-groupe faites à partir des données de l'essai E2100 et réalisées spécifiquement chez les patients qui avaient été prétraités par taxane en adjuvant, ont même suggéré une diminution statistiquement significative de la mortalité dans cette population: la survie globale médiane a été de 17,6 mois chez les patients traités par le paclitaxel seul et de 26,3 mois chez les patients traités par paclitaxel et bevacizumab (HR : 0,67 [0,45-0,99]). Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) a considéré que ces analyses exploratoires ne pouvaient pas permettre de conclure avec certitude sur l'apport thérapeutique du bévacizumab chez les patients métastatiques préalablement traités par taxane en raison d'une faiblesse méthodologique, mais a cependant reconnu qu'il existait un réel besoin thérapeutique dans cette population, considérée comme un sous-groupe de plus mauvais pronostic. L'efficacité des taxanes dans le traitement adjuvant du cancer du sein a été bien démontrée par plusieurs essais thérapeutiques randomisés (51–54) et le nombre de patients prétraités par taxane est devenu depuis de plus en plus important.

Une chimiothérapie sans taxane combinant un anti-métabolite, le fluorouracile, et un alcaloïde la pervenche, la vinorelbine (protocole FUN) est une alternative proposée dans le centre des maladies du sein de l'hôpital Saint-Louis (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France) comme traitement des rechutes métastatiques chez les femmes ayant reçu un taxane en traitement adjuvant. L'efficacité et le profil de tolérance du protocole FUN ont été décrits il y a plus d'une quinzaine d'années, et il a été depuis largement utilisé. Suite à la mise à disposition du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique, les patientes qui ont reçu le protocole FUN ont également pu bénéficier de cet agent anti-angiogénique, sauf contre-indications.

Bien que l'effet le plus important du bévacizumab ait été observé en association au paclitaxel, d'autres combinaisons ont également fait la démonstration d'un allongement de la survie sans progression. Une récente étude, RIBBON-1, a montré que l'ajout du bévacizumab à la capécitabine, un antimétabolite proche du fluorouracile, en première ligne métastatique chez des femmes ayant un carcinome

mammaire et ne pouvant pas recevoir des taxanes ou des anthracyclines, est plus efficace que la capécitabine seule. Une extension d'indication dans cette situation a d'ailleurs été intégrée dans l'autorisation européenne de mise sur le marché du bévacizumab, fin 2011.

L'association du bévacizumab au protocole FUN permet théoriquement d'additionner le bénéfice clinique attendu du bévacizumab à celui du protocole FUN, notamment chez des patientes ayant déjà été traitées par un taxane en situation adjuvante ou métastatique, mais doit faire l'objet d'une évaluation tant sur le plan de l'efficacité que celui de la tolérance. Cette triple association, qui n'est ni validée par l'autorisation de mise sur le marché du bévacizumab, ni par des études publiées, n'a été utilisée qu'accompagnée d'un protocole d'évaluation.

L'objectif de ce travail est de décrire l'efficacité et la toxicité qui sont associées à l'utilisation du protocole FUN plus bévacizumab (FUN-Bv) chez des femmes traitées pour un cancer du sein métastatique. Le bénéfice clinique spécifiquement apporté par le bévacizumab au sein de cette association a été estimé par une comparaison indirecte avec un groupe de femmes ayant reçu le protocole FUN sans bévacizumab et dont la survie sans progression a été mesurée avec la même méthodologie.

## **Méthodes**

Il s'agit d'une étude mono-centrique, rétrospective et systématique de toutes les patientes traitées par FUN plus bévacizumab (groupe FUN-Bv). Le protocole FUN est une combinaison de fluorouracile (5FU) à la dose de 750 mg/m<sup>2</sup>/j administré en continu de J1 à J5 et de vinorelbine (VNB) à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion courte à J1 et à J5, toutes les 3 semaines. Le bévacizumab associé est utilisé conformément à sa posologie usuelle soit 15 mg/kg toutes les 3 semaines avec une administration au J1 du protocole FUN. Parallèlement, un deuxième groupe de patientes traitées uniquement par FUN a été identifié pour permettre l'analyse comparative. L'identification des patientes ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie de type FUN-Bv a été faite à partir de trois bases de données: la base Middlecare regroupant les compte-rendu de « réunion de concertation pluridisciplinaire pour le cancer du sein métastatique », la base des

« chimiothérapies par patient » mise à jour par l'infirmière de coordination du service, et la base « Phédra » regroupant les indications de prescription du bévacizumab nécessaire au remboursement des médicaments onéreux en sus de la tarification à l'activité. Nous avons considéré que l'utilisation concomitante de ces trois bases indépendantes les unes des autres nous a permis d'atteindre l'exhaustivité. Les patientes du groupe FUN sont issues d'une ancienne base de recherche clinique.

Toutes les patientes devaient avoir déjà reçu des anthracyclines et des taxanes en situation métastatique ou en adjuvant et du trastuzumab si le statut HER2 était connu comme surexprimé. Les patientes qui avaient déjà reçu du bévacizumab ou un autre anti-angiogénique n'ont pas été incluses dans l'étude.

Les dossiers médicaux des patientes ont été analysés de façon standardisée, au moyen d'une fiche de recueil préalablement testée et validée en interne.

Les caractéristiques considérées ont été : l'âge au moment de l'administration du premier cycle de FUN +/- bévacizumab, le statut ménopausique au moment de l'entrée dans la maladie, le type histologique, le statut des récepteurs hormonaux et HER2, le grade SBR de la tumeur primitive ainsi qu'une atteinte du sein controlatéral. Le stade TNM considéré a été préférentiellement celui fait sur les pièces opératoires de la tumeur primitive et à défaut celui fait sur la clinique. Les traitements reçus pour la maladie localisée (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie adjuvante et hormonothérapie) ont aussi été relevés.

Les traitements cytotoxiques pour la maladie métastatique ont été identifiés et la sensibilité des patientes aux molécules reçues a été scorée comme « réponse » en cas de stabilité ou d'amélioration, « résistant » en cas de progression dans les six mois suivants l'arrêt de la chimiothérapie et « réfractaire » en cas de progression sous chimiothérapie. L'hormonothérapie qui a été donnée chez les femmes hormonosensibles en traitement du cancer du sein métastatique n'a pas été comptabilisée dans le nombre de lignes métastatiques reçues. Le nombre de sites métastatiques connus avant l'administration du premier cycle par FUN +/- bévacizumab a été apprécié.

La date de premier diagnostic est la date de la première biopsie ou chirurgie retrouvant des cellules tumorales mammaires. La date de première métastase et la date de progression de la maladie métastatique correspondent à la date du premier examen d'imagerie médicale anormal. Le temps sans métastase est l'intervalle de temps entre la date de premier diagnostic et la date de première métastase. Le

temps sans progression est l'intervalle entre la date de première métastase et la date de progression. Le recul est l'intervalle entre la date de premier diagnostic et la date d'analyse (01/06/2011).

Le nombre de cycles et les doses administrées ont été obtenus en consultant les « cahiers de chimiothérapies » mis à jour par les équipes soignantes et médicales de l'hospitalisation de jour.

La tolérance du protocole FUN-Bv a été relevée de façon prospective. A chaque venue des patientes, un relevé systématique des effets indésirables, gradé selon la 3<sup>ème</sup> version de la classification NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) est fait par le médecin. Les effets indésirables sont catégorisés par sphère d'organe. Chaque type d'effet indésirable est gradé de 0 à 4, la définition clinique correspondant au score est rappelée pour chacun des items permettant ainsi de minimiser la variabilité inter et intra-évaluateur (fiche d'observations médicales « toxicité du traitement » en annexe 2). Ce relevé standardisé des effets indésirables n'était pas encore systématiquement fait au moment où la grande majorité des femmes de la cohorte FUN sans bévacizumab ont été traitées, aussi la tolérance n'a pas été mesurée dans ce groupe.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 15.0 for Windows. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-deux et les variables quantitatives par un test de Student. Les données de survies ont été obtenues par la méthode de Kaplan Meier. Les survies sans progression des deux groupes ont été comparées par un test de Cox.

Les données continues sont présentées sous la forme : médiane (valeur minimale – valeur maximale) ou médiane [intervalle de confiance à 95 %]. Les données discontinues sont présentées sous la forme : taille de l'échantillon (pourcentage).

## **Résultats**

Au total, 81 patientes ont été analysées : 40 femmes ont reçu le protocole FUN seul et 41 femmes ont reçu le protocole FUN associé au bévacizumab.

Les deux groupes de patientes ont été prises en charge à deux périodes différentes. Le recul médian du groupe de patientes qui ont été traitées par FUN seul était de

4,63 années (1,63-8,36) alors qu'il était de seulement 2,04 années (0,45 – 4,21) pour le groupe de patientes traitées par FUN et bévacicumab.

Les patientes avaient en moyenne 51,3 ans (30,5-76,1) dans le groupe FUN et 49,0 ans (28,9-69,9) dans le groupe FUN-Bv. Elles étaient ménopausées au moment du diagnostic initial pour 45,0 % des femmes du groupe FUN et 34,1 % du groupe FUN-Bv. Les caractéristiques de la tumeur mammaire primitive étaient très similaires dans les deux groupes. L'histologie retrouvait un carcinome canalaire infiltrant chez 87,7 % des femmes et un carcinome lobulaire infiltrant, parfois associée a une composante canalaire, chez 12,3%. Quel que soit le groupe de traitement, la tumeur au premier diagnostic était plus fréquemment supérieure à 2 cm (82,5 % dans le groupe FUN vs. 80,5 % dans le groupe FUN-Bv), associée à un envahissement ganglionnaire (57,5 % vs. 61,0 %) et de grade SBR II ou III (95 % vs. 97,5 %). La maladie était d'emblée métastatique chez 4 femmes (10,0 %) du groupe FUN et chez 2 femmes (4,9 %) du groupe FUN-Bv. Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez la majorité des patientes : RE positif chez 57,5 % vs. 48,8 % ; RP positif chez 65,0 % vs. 48,8 % des groupes FUN et FUN-Bv respectivement. Une surexpression de HER2 existait chez 5 femmes (12,5 %) vs. 1 (2,4 %). Elles étaient toutes en situation d'échec de traitement par trastuzumab. Le nombre de femmes avec une tumeur « triple négative » était comparable entre les deux groupes : 42,5 % dans le groupe FUN et 43,9 % dans le groupe FUN-Bv.

Parmi les traitements qui avaient été utilisés pour le cancer mammaire au stade localisé, le pourcentage de femmes ayant reçu de la chimiothérapie (97,6 % dans le groupe FUN vs. 100 % dans le groupe FUN-Bv) et le pourcentage de femmes ayant reçu de la radiothérapie (75 % vs. 87,2 %) n'étaient pas statistiquement différent entre les deux groupes. En revanche, il y avait plus de femmes qui ont reçu de l'hormonothérapie dans le groupe FUN-Bv que dans le groupe FUN (48,7 % vs. 22,2 %) en dépit d'une hormonosensibilité similaire dans les deux groupes. Le pourcentage de chirurgie, chez les femmes non métastatiques d'emblée, était aussi plus important dans le groupe FUN-Bv que le dans le groupe FUN (100 % vs. 88,9 %).

Malgré ces traitements adjuvants, toutes les femmes ont développé des métastases à un moment donné. Le temps passé sans métastase était de 754 jours (0-5924) en moyenne dans le groupe FUN et de 1 057 jours (0-9347) dans le groupe FUN-Bv. Le pourcentage de femmes avec un temps sans métastase inférieur à 24 mois était de

47,5 % vs. 31,7 %. Le nombre de sites métastatiques et la localisation des métastases ne variaient pas dans les deux groupes : 67,5 % des femmes du groupe FUN vs. 63,4 % des femmes du groupe FUN-Bv avaient une localisation métastatique unique. L'atteinte métastatique se limitait à l'os chez 27,5 % vs. 26,8 % des patientes du groupe FUN et FUN-Bv respectivement.

Le FUN-Bv a été utilisé plus précocement que le FUN dans l'histoire thérapeutique des patientes. Il s'agissait d'une première ligne chez 75,6 % des femmes vs. 52,5 % et d'une deuxième ligne chez 24,4 % vs. 30,0 % (tableau 3).

Parmi les trois agents, le bévacizumab a été administré en moyenne plus longtemps que la vinorelbine et que le fluorouracile. Le nombre moyen de cycles administrés contenant du fluorouracile a été de 8,8 (1-32) dans le groupe FUN et de 7,1 (1-23) dans le groupe FUN-Bv. Le nombre moyen de cycles administrés contenant de la Vinorelbine a été de 10,8 (1-32) dans le groupe FUN et de 10,4 (1-24) dans le groupe FUN-Bv. Le nombre moyen de cycles de bévacizumab administrés a été de 11,6 (1-34). Parmi les patientes du groupe FUN-Bv, une maintenance par bévacizumab en monothérapie a été faite chez 7 patientes. La durée moyenne de l'intercycle était de 20,7 jours (13,6-28) dans le groupe FUN et de 22,6 jours (17,9-42) dans le groupe FUN-Bv.

A la date d'analyse, 5 patientes du groupe FUN-Bv étaient toujours en cours de traitement et aucune dans le groupe FUN.

**Tableau 3** : Caractéristiques des patientes.

	Toutes	FUN	FUN + Bevacizumab	p
Nombre de patientes	81	40	41	
<b>Age (années)</b>	50,6 (28,9 - 76,1)	51,3 (30,5 -76,1)	49,0 (28,9 - 69,9)	0,508
<b>Statut ménopausique</b>				
pré-ménopause	46 (56,8%)	21 (52,5%)	25 (61%)	0,357
post-ménopause	32 (39,5%)	18 (45,0%)	14 (34,1%)	-
non connu	3 (3,7%)	1 (2,5%)	2 (4,9%)	-
<b>Taille tumeur</b>				
T1 (<2cm)	10 (12,3%)	4 (10,0%)	6 (14,6%)	0,209
T2 à T4 (>2cm)	66 (81,4%)	33 (82,5%)	33 (80,5%)	-
Non connu	5 (6,2%)	3 (7,5%)	2 (4,9%)	-
<b>Envahissement ganglionnaire</b>				
N0	28 (34,6%)	15 (37,5%)	13 (31,7%)	0,443
N1 à N3	48 (59,3%)	23 (57,5%)	25 (61,0%)	-
Non connu	5 (6,2%)	2 (5,0%)	3 (7,3%)	-
<b>Métastatique d'emblée</b>	6 (7,4%)	4 (10,0%)	2 (4,9%)	0,396
<b>Histologie</b>				
CCI	71 (87,7%)	35 (87,5%)	36 (87,8%)	0,967
CLI +/- CCI	10 (12,3%)	5 (12,5%)	5 (12,2%)	-
non connu	0	0	0	-
<b>Grade SBR</b>				
SBR I	1 (1,2%)	1 (2,5%)	0	0,239
SBR II	41 (50,6%)	17 (42,5%)	24 (58,5%)	-
SBR III	37 (45,7%)	21 (52,5%)	16 (39,0%)	-
non connu	2 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,4%)	-
<b>RE</b>				
positif	43 (53,1%)	23 (57,5%)	20 (48,8%)	0,327
négatif	37 (45,7%)	17 (42,5%)	20 (48,8%)	-
non connu	1 (1,2%)	0	1 (2,4%)	-
<b>RP</b>				
positif	46 (56,8%)	26 (65,0%)	20 (48,8%)	0,175
négatif	34 (42,0%)	14 (35,0%)	20 (48,8%)	-
non connu	1 (1,2%)	0	1 (2,4%)	-
<b>HER2 surexprimé</b>				
positif	6 (7,4%)	5 (12,5%)	1 (2,4%)	0,066
négatif	70 (86,4%)	31 (77,5%)	39 (95,1%)	-
non connu	5 (6,2%)	4 (10,0%)	1 (2,4%)	-
<b>Triple négatifs</b>	35 (43,2%)	17 (42,5%)	18 (43,9%)	0,846
<b>Sein controlatéral</b>				
oui	13 (16%)	5 (12,5%)	8 (19,5%)	0,39
non	68 (84%)	35 (87,5%)	33 (80,5%)	-

Tableau 3 (suite): Caractéristiques des patientes.

	Toutes	FUN	FUN + Bevacizumab	p
Nombre de patientes	81	40	41	
<b>Traitements du cancer localisé</b>				
Chirurgie	71 (94,7%)	32 (88,9%)	39 (100%)	0,032
Chimiothérapie	74 (98,7%)	35 (97,6%)	39 (100%)	0,295
Radiothérapie	61 (81,3%)	27 (75%)	34 (87,2%)	0,176
Hormonothérapie	27 (36,0%)	8 (22,2%)	19 (48,7%)	0,017
<b>Temps sans métastases (jours)</b>				
Temps sans métastases < 24 mois	828 (0 -9346)	754 (0 -5924)	1057 (0-9346)	0,308
	32 (39,5%)	19 (47,5%)	13 (31,7%)	0,146
<b>Nombre de sites métastatiques</b>				
1	53 (65,4%)	27 (67,5%)	26 (63,4%)	0,765
≥2	28 (34,6%)	13 (32,5%)	15 (36,6%)	-
<b>Localisation métastatiques</b>				
Os seulement	22 (27,2%)	11 (27,5%)	11 (26,8%)	0,946
Viscères +/- Os	59 (72,8%)	29 (72,5%)	30 (73,2%)	-
<b>Nombre de lignes de chimiothérapie reçues pour le traitement de la maladie métastatique</b>				
0	52 (64,2%)	21 (52,5%)	31 (75,6%)	0,028
1	22 (27,2%)	12 (30%)	10 (24,4%)	-
≥2	7 (8,6%)	7 (17,5%)	0	-
<b>Sensibilité aux lignes de chimiothérapie métastatique</b>				
<b>Anthracyclines seules</b>				
Réponse	0	0	0	-
Resistant ou réfractaire	4 (4,9%)	3 (7,5%)	1 (2,4%)	-
Non évaluable	1 (1,2%)	1 (2,5%)	0	-
<b>Taxanes seules</b>				
Réponse	9 (11,1%)	6 (15%)	3 (7,5%)	-
Resistant ou réfractaire	11 (13,6%)	7 (17,5%)	4 (10%)	-
Non évaluable	3 (3,7%)	3 (7,5%)	0	-
<b>Anthracycline + Taxane</b>				
Réponse	5 (6,2%)	3 (7,5%)	2 (5,0%)	-
Resistant ou réfractaire	1 (1,2%)	1 (2,5%)	0	-
Non évaluable	0	0	0	-

Tableau 4 : Description des traitements administrés dans le groupe FUN et dans le groupe FUN-Bv.

	FUN	FUN + Bévacicumab	p
Nombre de patientes	40	41	
Nombre moyen de cycles 5 FU	8,8 (1-32)	7,1 (1-23)	0,16
Nombre moyen de cycles VNB	10,8 (1-32)	10,4 (1-24)	0,81
Nombre moyen de cycles Béva	0	11,6 (1-34)	
Intervalles moyens (jours/nb cycles)	20,7 [13,6 – 28,0]	22,6 [17,9 – 42,0]	0,07

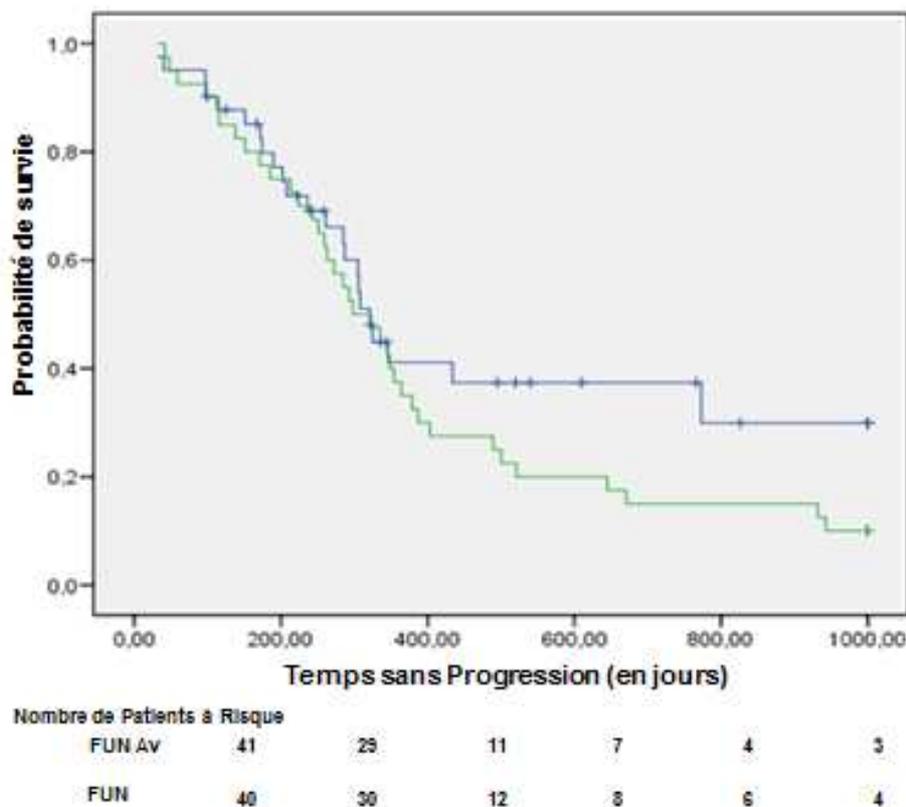
Concernant l'efficacité, la médiane de survie sans progression a été de 298 jours [221-375] dans le groupe FUN et de 321 jours [294-348] dans le groupe FUN plus bévacicumab. La différence, en faveur de l'utilisation de l'anticorps, n'a pas été significative au plan statistique (Hazard Ratio de 0,71 [0,42-1,20], p=0,21).

L'effet sur la mortalité n'a pas pu être évalué en raison de données de mortalité encore trop immatures dans le groupe FUN-Bv, étant donné le faible recul.

Des analyses exploratoires ont été faites sur deux sous-groupes d'intérêt : les patientes traitées en première ligne métastatique et les patientes dont la tumeur était « triple négatives ». Dans le groupe FUN, 21 femmes ont reçu cette chimiothérapie en première ligne métastatique contre 31 dans le groupe FUN-Bv. Le nombre de patientes ayant une tumeur avec des caractéristiques « triple négatives » étaient respectivement pour le groupe FUN et le groupe FUN-Bv de 17/40 et 18/41 femmes. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée dans ces sous-groupes d'intérêt (tableau 5).

**Tableau 5** : Données d'efficacité, évaluée par la Survie sans Progression exprimée en jours, des protocoles FUN seul et FUN Bv.

	<b>FUN</b>	<b>FUN + Bévacicumab</b>	
Recul médian (années)	4,63 (1,63 -8,36)	2,04 (0,45-4,21)	
<b>Analyses sur la population entière</b>			
Nombre de patientes	40	41	
Nombre d'événements (%)	36 (90 %)	23 (56,1 %)	
Médiane SSP [IC95 %]	298 [221 - 375]	321 [294 - 348]	
Hazard Ratio	0,71 [0,42-1,20]		p=0,21
<b>Analyses en 1<sup>ère</sup> ligne méta</b>			
Nombre de patientes	21	31	
Nombre d'événements (%)	20 (95,2 %)	17 (54,8 %)	
Médiane SSP [IC95 %]	285 [156 -414]	325 [270-380]	
Hazard Ratio	0,66 [0,35-1,27]		p=0,21
<b>Analyses sur les triples négatifs</b>			
Nombre de patientes	17	18	
Nombre d'événements (%)	16 (94,1 %)	12 (66,7 %)	
Médiane SSP [IC95 %]	272 [190,0-354,0]	306 [244-368]	
Hazard Ratio	0,78 [0,37-1,64]		p=0,50



**Figure 4** : Courbes de survie sans progression, estimées selon la méthode de Kaplan Meier. La courbe bleue représente le SSP du groupe FUN-Bv et la courbe verte représente la SSP du groupe FUN seul.

Sur le plan de la tolérance, une réduction de posologie du fluorouracile a été réalisée chez 15/37 patientes (40,5 %) du groupe FUN et chez 23/41 patientes (56,1 %) du groupes FUN-Bv ( $p=0,17$ ). Une réduction de posologie de la vinorelbine a été moins souvent nécessaire qu'avec le fluorouracile, de façon similaire dans les deux groupes 9/37 (24,3 %) vs. 8/41 (19,5 %) dans le groupe FUN et FUN-Bv respectivement ( $p=0,61$ ). Des arrêts de traitements pour toxicité ont été observés uniquement dans le groupe FUN-Bv, chez 3 patientes (7,3 %) ( $p=0,09$ ).

Au total, 52 effets indésirables de grade III ou IV ont été relevés sur les 429 cycles perfusés. Il s'agissait de neutropénies fébriles (48,8 %), mucites (29,3 %), diarrhées (12,2 %), protéinuries (7,3 %), constipation (7,3 %), syndrome main-pied (7,3 %) et d'un angor (2,4 %) (tableau 5a).

Les effets indésirables cliniques (hors anomalies biologiques asymptomatiques excepté la protéinurie de grade 3 ou 4) liés à la chimiothérapie ont été analysés à partir d'un relevé de toxicité prospectif uniquement disponible pour les patientes du groupe FUN-Bv. Concernant la toxicité mineure (grade I ou II), 340 cycles (79,3 %) ont été analysés. Aucune toxicité n'a été retrouvée pour 19,8 % des cycles de chimiothérapie. Parmi tous les effets indésirables mineurs relevés, les plus fréquents ont été la constipation (19,1 %), les hémorragies de type épistaxis ou autres saignements mineurs (18,9 %), les mucites (16,6 %), les paresthésies (12,1 %) et les nausées/vomissements (10,3 %) (tableau 5b).

Le protocole FUN Bv a été peu alopeciant : alopecie grade I ou grade II pour 68 cycles (15,9 %), alopecie grade III ou IV pour 28 cycles (6,5 %).

Tableau 5a : Effets indésirables cliniques de grade III/IV relevés dans le groupe FUN-Bv.

Effets indésirables grade III/IV hors Alopecie	n (%)
<b>Nombre de patientes</b>	<b>41</b>
<b>Nombre de cycles administrés</b>	<b>429</b>
<b>Nombre d'EI grade III/IV</b>	<b>52 (12,1)</b>
<b>Nombre de patientes ayant présentés au moins un EI grade III/IV</b>	<b>29 (70,7)</b>
Neutropénies fébriles	20 (48,8)
Mucites	12 (29,3)
Diarrhées	5 (12,2)
Protéinurie	3 (7,3)
Constipations	3 (7,3)
Syndromes Main Pied	3 (7,3)
Angor	1 (2,4)

Tableau 5b : Effets indésirables cliniques de grade I/II relevés dans le groupe FUN-Bv.

Effets indésirables grade I/II hors Alopécie	n (%)
<b>Nombre de cycles administrés</b>	<b>429</b>
<b>Nombre de cycles évalués</b>	<b>340 (79,3)</b>
Aucune toxicité	85 (19,8)
Constipations	82 (19,1)
Diarrhées	37 (8,6)
Rashs cutanés	11 (2,6)
Hémorragies	81 (18,9)
Mucites	71 (16,6)
Nausées/Vomissements	44 (10,3)
Toxicités Unguéales	17 (4,0)
Paresthésies	52 (12,1)
Syndromes Main Pied	5 (1,2)

## **Discussion**

L'utilisation importante des taxanes en traitement adjuvant a permis de diminuer le taux de rechute des patientes ayant un cancer du sein localisé. Toutefois, il existe une proportion non négligeable de patientes qui développeront à distance des métastases de leur cancer du sein. Cependant, les taxanes sont aussi un standard de traitement du cancer du sein en première ligne métastatique. Dans cette situation, le bévacizumab, en association au paclitaxel, augmente la survie sans progression (30). Cependant, chez les patientes prétraitées par taxane en adjuvant, l'utilisation du paclitaxel peut ne pas être efficace, *a fortiori* en cas de rechute précoce, témoignant d'un possible mécanisme de résistance des cellules tumorales à cette classe pharmacologique. L'utilisation de protocoles sans taxane chez de telles patientes est une alternative thérapeutique. La combinaison d'un antimétabolite, le fluoro-uracile, à un vinca-alcaloïde, la vinorelbine, est une option. Il n'existe à ce jour pas d'arguments pharmacologiques pour penser que l'effet anti-angiogénique du bévacizumab serait modulé par le type de cytotoxique utilisé en association. Il a de plus démontré un bénéfice clinique en association à un autre antimétabolite, la capécitabine, prodrogue du fluoro-uracile, en première ligne métastatique (33). Par ailleurs, le bévacizumab a un profil de tolérance particulièrement intéressant qui

permet de l'associer à des protocoles de chimiothérapies sans avoir à réduire les doses des cytotoxiques (36,55). C'est ainsi que dans notre établissement, 41 femmes ont bénéficié de l'association du bévacizumab à une combinaison de type FUN pour le traitement de leur cancer du sein métastatique.

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif d'une part, et par le faible nombre de patientes analysées, d'autre part. Les deux groupes de patientes analysées ont été traitées à deux époques différentes, schématiquement avant et après la mise à disposition du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique. Il s'agit d'une autre faiblesse méthodologique de notre étude. Cependant, notre travail reste original en ce sens où il étudie la faisabilité et l'apport thérapeutique du bévacizumab en association à une chimiothérapie combinant le fluorouracile et la vinorelbine, en traitement d'un cancer métastatique mammaire chez des femmes qui avaient toutes préalablement reçu un taxane.

Nos résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative sur le contrôle de la maladie carcinomateuse mammaire métastatique entre un protocole de chimiothérapie de type FUN utilisé seul ou en association avec le bévacizumab, bien que les femmes du groupe FUN-Bv aient eu une survie sans progression plus longue que celle du groupe FUN. La médiane de survie sans progression a été de 9,8 mois dans le groupe FUN et de 10,5 mois dans le groupe FUN plus bévacizumab (HR : 0,71 [1,20 -0,42]).

Les médianes de survie sans progression mesurées dans nos deux groupes se situent dans la fourchette haute des résultats d'efficacité obtenus dans de grands essais cliniques (30,32,33). Cela est d'autant plus remarquable que cette étude se place dans des conditions de soins « en vie réelle », moins favorables que les conditions expérimentales des essais, qui incluent le plus souvent des patients moins graves, au début de leur maladie métastatique. La survie sans progression de 10,5 mois que nous avons observé avec le FUN plus bévacizumab est à mettre en perspective avec la survie sans progression du paclitaxel plus bévacizumab de l'étude E2100 qui a été de 11,5 mois et celle de la capécitabine plus bévacizumab de l'étude RIBBON-1 qui n'a été que de 8,6 mois. Le protocole FUN semble donc être bien une alternative intéressante au paclitaxel et peut être plus que la capécitabine seule.

La tolérance du protocole FUN plus bévacizumab semble par ailleurs acceptable et l'utilisation concomitante de trois molécules permet une gestion des effets

indésirables en diminuant ou arrêtant l'agent cytotoxique le moins bien supporté. En effet, les patientes ont toutes reçu en début de traitement la triple association fluorouracile, vinorelbine et bévacizumab. En fonction de la tolérance, il a été d'usage d'alléger le protocole en diminuant les doses administrées (réduction de dose du fluorouracile chez 56,1% des patientes et de la vinorelbine chez 19,5% des patientes du groupe FUN-Bv) ou en n'administrant qu'un seul agent cytotoxique +/- le bévacizumab. Le cytotoxique le plus souvent maintenu a été la vinorelbine, l'administration du fluorouracile étant plus souvent associée à une toxicité majeure. Le bévacizumab a pu être utilisé en monothérapie, comme traitement de maintenance chez quelques femmes.

Malgré ces résultats satisfaisants en termes de survie sans progression et de tolérance, la différence d'efficacité observée entre les groupes FUN et FUN-Bv apparaît comme modeste. Au vu des résultats des essais cliniques de phase II / III publiés, si le bévacizumab permet d'augmenter la survie sans progression obtenue par un protocole FUN, il est très probable que le gain mesuré sur une population de malades non sélectionnées soit faible, mesurable en quelques semaines voire quelques mois, et la démonstration d'un tel effet nécessite une puissance statistique importante. Une récente méta-analyse (56) a estimé la réduction relative du risque de progression de la maladie à partir des résultats de cinq essais soit 3 841 patients au total. Le *hazard ratio* dans cet étude a été de 0,68 [0,56-0,81] soit proche de celui estimé à partir de nos données (HR : 0,71). Cette méta-analyse a estimé la diminution absolue du risque à 8,4%.

L'effet modeste du bévacizumab dans une population non sélectionnée pose alors la question de l'existence d'un sous-groupe de patientes qui bénéficieraient le plus de l'adjonction du bévacizumab à leur chimiothérapie. Les tumeurs « triple négatives » ont été évoquées (44) mais nos résultats ne semblent pas particulièrement soutenir cette hypothèse.

Au final, nos résultats encouragent de continuer l'utilisation du FUN mais sans y associer le bévacizumab. La triple association ne génère pas un surcroît de toxicité important pour les patients mais la modeste efficacité observée s'accompagne d'un surcoût important, notamment en raison du prix élevé de l'anticorps.

Seule une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de bonne réponse au bévacizumab pourrait éventuellement faire reconsidérer son utilisation.

# Conclusion

---

Le fardeau du cancer du sein métastatique est lourd, en raison d'une incidence encore élevée et de sa gravité. Les objectifs d'un traitement du cancer du sein métastatique sont d'obtenir à court terme la rémission ou la stabilisation de la maladie et à plus long terme d'allonger la survie des patientes. Le traitement repose principalement sur la chimiothérapie. Les protocoles sont administrés jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. Le bévacizumab est une alternative thérapeutique dans le cancer du sein métastatique. En théorie, son action inhibitrice sur l'angiogenèse prive la tumeur d'un environnement favorable à sa croissance. Il est utilisable en association à un cytotoxique et peut être continué en monothérapie après arrêt de celui-ci, comme traitement de maintenance. La balance bénéfique / risque du bévacizumab a été jugée favorable en première ligne métastatique, principalement en association au paclitaxel.

Son bon profil de tolérance et son mécanisme d'action original ont probablement été responsables de sa large utilisation dans les indications prévues par l'autorisation de mise sur le marché mais aussi dans des indications dites de groupe IV, c'est-à-dire pour lesquelles le niveau de preuve est faible. Les indications de l'AMM sont une transposition exacte des conditions expérimentales qui ont été utilisées pour faire la démonstration de l'efficacité d'un médicament, condition nécessaire pour garantir une « médecine fondée sur les preuves » (*evidence based medicine*). Les indications qui n'entrent pas dans ce périmètre sont laissées à l'appréciation des cliniciens mais le remboursement des médicaments onéreux, dont fait partie le bévacizumab, est alors conditionné par le « bon usage des médicaments » qui prévoit au minimum une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire et une justification de la prescription.

L'utilisation faite du bévacizumab dans notre établissement, en association au protocole FUN, en traitement du cancer du sein métastatique chez des femmes ayant déjà reçu un taxane, s'inscrit dans ce contexte. Une validation en RCP a systématiquement été faite et le rationnel pour cette utilisation a reposé principalement sur une étude ayant évalué l'efficacité et la tolérance du protocole

FUN (V. Dieras, 1996) ainsi que l'absence d'antagonisme connu entre le bévacizumab et le fluorouracile ou la vinorelbine. Compte tenu du nombre grandissant de patientes ayant reçu FUN plus bévacizumab, les cliniciens prescripteurs de cette triple association ont souhaité pouvoir évaluer plus précisément leurs pratiques. Ce travail est une coopération entre le service de pharmacie et celui du centre des maladies du sein. Nous avons analysé rétrospectivement l'efficacité et la tolérance chez 41 patientes ayant reçu le protocole FUN plus bévacizumab. Une cohorte plus ancienne de patientes ayant été traitées uniquement par du FUN a aussi été analysée, selon la même méthodologie, pour estimer le bénéfice apporté spécifiquement par le bévacizumab. Au total, nous avons confirmé que le FUN était une alternative intéressante en traitement du cancer du sein métastatique chez des femmes ayant déjà reçu un taxane mais cependant, l'ajout du bévacizumab, même s'il est bien toléré, n'a pas apporté un gain d'efficacité cliniquement pertinent. Dans notre étude la survie sans progression médiane a été allongée de façon non significative de 3 semaines environ avec le bévacizumab par rapport aux patientes du groupe FUN seul. Ces résultats et probablement la remise en cause de l'apport thérapeutique du bévacizumab dans le cancer du sein, ont motivé un arrêt total de cette pratique que l'on peut qualifier de non efficiente. En effet, dans un système de santé où les moyens sont mutualisés, la consommation importante de ressources financières engendrée par le bévacizumab se fait forcément au détriment d'autres stratégies de santé. En l'absence d'une quantité d'effet suffisante démontrée, l'addition du bévacizumab au protocole FUN ne paraît plus justifiée.

Une telle étude, bien que méthodologiquement discutable, est peu coûteuse à réaliser, facile à mettre en œuvre et présente plusieurs intérêts. Elle nous a permis tout d'abord de documenter précisément le rationnel d'une indication hors AMM, notamment par une revue bibliographique du sujet. Ensuite, nous avons pu quantifier le nombre de patients concernés dans notre établissement. L'objectif de cette étude était de décrire l'efficacité et la tolérance du protocole FUN plus bévacizumab et il a été atteint. Une estimation du gain apporté par le bévacizumab nous a enfin permis de ne plus recommander cette pratique. Ce type de démarche devrait être systématiquement entrepris face à toutes les stratégies thérapeutiques relevant d'un faible niveau de preuve scientifique, d'un coût important et d'un nombre de patients non négligeable. Elle contribue à la qualité et l'efficacité des soins.

**ANNEXE 1 : Classification TNM, d'après le Guide ALD n°30, Cancer du sein**  
(Haute Autorité de Santé).

## **Annexe 2. Classification TNM du cancer du sein, 6<sup>e</sup> édition, 2002, et stade UICC**

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique postchirurgical noté « pTNM ».

### **Tumeur Primaire T**

---

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

---

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
  - Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
  - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
  - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
  - NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
- 

**T1** : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

---

**T1mic** : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
  - T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
  - T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- 

**T2** : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

---

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

---

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

## Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mo-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mo+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire  $> 2$  mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

#### **Métastases à distance (M)**

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

#### **Classification par stade UICC**

<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>I</b>	T1 N0 M0
<b>IIA</b>	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
<b>IIB</b>	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
<b>IIIA</b>	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
<b>IIIB</b>	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
<b>IIIC</b>	Tous T N3 M0
<b>IV</b>	Tous T Tous N M1

**ANNEXE 2 : fiche d'observations médicales, recto** (Hôpital de jour, Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis, Paris)



n°6

Centre des maladies du sein - Unité de soins externes  
Tel : 01.42.49.95.45

**Observations Médicales**

Médecin Référent : Dr .....	Date évaluation clinique: ___/___/200__
Interne/Assistant : Dr .....	Etiquette Patient
Protocole chimiothérapie: .....	
Jour / Cycle : J..../C.....	

**1. Toxicité du traitement (à entourer)**

Général	0	1	2	3	4
<b>Statut OMS</b>	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler.	Alité moins de 50 % de son temps.	Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
<b>Asthénie</b>	aucune	légère, perte 1 point de PS	modérée, perte 2 pts de PS	sévère, perte 3 pts de PS	-
<b>Anorexie</b>	aucune	Perte appétit sans changement habitudes	Diminution apports sans perte poids-compléments oraux	Perte poids, malnutrition-alimentation parentérale	Dénutrition sévère-pronostic vital en jeu
<b>Gastro-intestinal</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Nausées, vomissements</b>	Aucun	Nausées, 1 épisode sur 24h	Diminution apport alimentaire, 2-5 épisodes/24h	Alimentation quasi nulle, 6-10 épisodes/24h	>10 épisodes/24h, déshydratation ou alimentation parentérale
<b>Mucite</b>	aucune	Erythème, ulcères indolores	Erythème, ulcères, oedèmes, possibilité de manger	Ulcères douloureux, alimentation impossible	Nécrose, déshydratation, nécessité alimentation parentérale
<b>Diarrhée</b>	Aucune	2-3 selles/j	4-6 selles/j, diarrhée nocturne	6-9 selles/j-incontinence-malabsorption	>10 selles/j, diarrhée glaireuse ou sanglante, déshydratation, réhydratation parentérale
<b>Constipation</b>	Aucune	occasionnelle-intermittente	persistante-utilisation régulière de laxatifs	constipation invalidante-évacuation manuelle	Occlusion
<b>Hémo</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Hémorragie</b>	Aucune	Pétéchies, hématomes. Pas de transfusion	Importante, transfusion 1-2 culots	Importante, transfusion 3-4 culots	Massive, >4CG
<b>Dermato</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Alopécie</b>	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée- en plaque	Alopécie complète	-
<b>Toxicité unguéale</b>	Aucune	décoloration, stries	Perte partielle ou complète de l'ongle, douleur matrice unguéale	toxicité interférant avec les activités quotidiennes	-
<b>Eruption</b>		Erythème-macule-papule	idem+prurit ou desquamation <50% SC	éruption sévère, généralisée ou desquam° >50%	-
<b>Acné</b>	Aucune	pas de ttt requis	acné nécessitt ttt	douleur desquamation	-
<b>Sd main/pied</b>	Aucun	Erythème indolore	saignement, oedèmes, desquamation, douleurs SANS impotence fonctionnelle	ulcérations-douleurs AVEC impotence fonctionnelle	-
<b>Système nerveux</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Neuropathie périphérique</b>	Aucun signe	Paresthésies <8j, pas de retentissement fonctionnel	idem +/- hypoesthésies, entre 8 et 14 j	idem >14j	Paresthésies ou hypoesthésies avec impotence fonctionnelle +/- signe de Lhermitte

**ANNEXE 2 : fiche d'observations médicales, verso** (Hôpital de jour, Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis, Paris)

2. Evènements indésirables / Evènements intercurrents				
3. Traitements concomittants et examens complémentaires prescrits				
Traitements en cours				
Nom médicament	dose	posologie	date début traitement	date fin traitement
<b>Examens complémentaires prescrits</b>				
4. Examen clinique				
Poids :				
<b>Ex. clinique :</b>				
examen cardio pulmonaire :	normal	si anormal :		
examen abdominal :	normal	si anormal :		
examen aires ganglionnaires :	normal	si anormal :		
Etat cutané :	normal	si anormal :		
<b>Examen local (si néoadj ou récidive loco régionale) :</b>	<b>Remarques, commentaires:</b>			
5. Biologie et marqueurs			6. Conclusion	
ACE :				
CA 15.3 :				
Autres :				
Prochain RDV (rappel : évaluation toutes les 2 cures) :				

# Références bibliographiques

---

1. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Cancer du sein: Questions et réponses au quotidien. Elsevier Masson; 2009.
2. Namer M, Hery M. Cancer du sein.: Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, Saint-Paul-de-Vence 2007. Springer; 2007.
3. InVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr);
4. InVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr);
5. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2010 déc;85(12):1111–20.
6. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002 sept 1;20(17):3628–36.
7. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J. Clin. Oncol.* 2003 sept 1;21(17):3244–8.
8. Institut National du Cancer. Cancer du sein. Available de: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/references>
9. EUROPA DONNA. hormones et cancer du sein. 3ème édition. 2010.
10. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007 oct 4;26(45):6469–87.
11. Hicks DG, Kulkarni S. HER2+ breast cancer: review of biologic relevance and optimal use of diagnostic tools. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008 févr;129(2):263–73.
12. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin. Breast Cancer.* 2009 févr;9(1):29–33.
13. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant

recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008 nov 15;113(10):2638–45.

14. Hennequin C, Romestaing P, Maylin C. Irradiation des aires ganglionnaires dans le cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2008 nov;12:559–64.

15. Trédaniel J. *Les Médicaments du Cancer*. 2009.

16. EMEA. Assessment report for HERCEPTIN. Procedure No. EMEA/H/C/000278 -II/0056. 2011.

17. Résumé des Caractéristiques du Produit Avastin®. 2011.

18. ONCORIF. Référentiel régional de prise en charge des cancers du SEIN [Internet]. 2010. Available de: [www.oncorif.fr](http://www.oncorif.fr)

19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer - Version 2.2011 [Internet]. 2011. Available de: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

20. Dieras V, Extra JM, Bellissant E, Espie M, Morvan F, Pierga JY, et al. Efficacy and tolerance of vinorelbine and fluorouracil combination as first-line chemotherapy of advanced breast cancer: results of a phase II study using a sequential group method. *J. Clin. Oncol*. 1996 déc;14(12):3097–104.

21. Oliva C, Bergnolo P, Inguì M, Bianco L, Pochettino P, Cutin SC, et al. Vinorelbine and fluorouracil plus leucovorin combination (ViFL) in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2010 mars;136(3):411–7.

22. Razis E, Kosmidis P, Aravantinos G, Bakoyiannis C, Janinis J, Timotheadou H, et al. Second line chemotherapy with 5 fluorouracil and vinorelbine in anthracycline and taxane pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(1):10–5.

23. Zambetti M, Mariani G, Demicheli R, Verderio P, Potepan P, Garbagnati F. Five-day infusion fluorouracil plus vinorelbine in women with breast cancer previously treated with anthracyclines and paclitaxel. *Breast Cancer Res. Treat*. 2000 juill;62(2):135–9.

24. Robert J. *L'angiogénèse*, Collection Application Médicale du GENE. 2009.

25. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer*. 2003 juin;3(6):401–10.

26. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 1:2–10.
27. EMEA. Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2005.
28. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19–21.
29. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück H-J, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008 avr 20;26(12):1987–92.
30. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2007 déc 27;357(26):2666–76.
31. EMEA. Assessment report for AVASTIN. Procedure No. EMEA/H/C/582/A-20/038. 2011.
32. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010 juill 10;28(20):3239–47.
33. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, 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 avr 1;29(10):1252–60.
34. Martin M, Roche H, Pinter T, Crown J, Kennedy MJ, Provencher L, et al. Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Oncology*. 2011 avr;12:369–76.
35. Polyzos A, Kalbakis K, Kentepozidis N, Giassas S, Kalykaki A, Vardakis N, et al. Salvage treatment in metastatic breast cancer with weekly paclitaxel and bevacizumab. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2011 juill;68(1):217–23.
36. Smith IE, Pierga J-Y, Biganzoli L, Cortés-Funes H, Thomssen C, Pivot X, et al. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. *Ann. Oncol*. 2011 mars;22(3):595–602.

37. Hurvitz SA, Allen HJ, Moroose RL, Chan D, Hagenstad C, Applebaum SH, et al. A phase II trial of docetaxel with bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (TORI B01). *Clin. Breast Cancer*. 2010 août 1;10(4):307–12.
38. Rochlitz C, Ruhstaller T, Lerch S, Spirig C, Huober J, Suter T, et al. Combination of bevacizumab and 2-weekly pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. A multicenter, single-arm phase II trial (SAKK 24/06). *Ann. Oncol.* 2011 janv;22(1):80–5.
39. Lobo C, Lopes G, Baez O, Castellon A, Ferrell A, Higgins C, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010 sept;123(2):427–35.
40. Mayer EL, Dhakil S, Patel T, Sundaram S, Fabian C, Kozloff M, et al. SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010 déc;21(12):2370–6.
41. Perez EA, Hillman DW, Dentchev T, Le-Lindqwister NA, Geeraerts LH, Fitch TR, et al. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N0432: phase II trial of docetaxel with capecitabine and bevacizumab as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010 févr;21(2):269–74.
42. Burstein HJ, Chen Y-H, Parker LM, Savoie J, Younger J, Kuter I, et al. VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2008 déc 1;14(23):7871–7.
43. García-Sáenz JA, Martín M, Calles A, Bueno C, Rodríguez L, Bobokova J, et al. Bevacizumab in combination with metronomic chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-refractory breast cancer. *J Chemother.* 2008 oct;20(5):632–9.
44. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, Campagnoli E, Scarano E, Torrisi R, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008 oct 20;26(30):4899–905.
45. Ramaswamy B, Elias AD, Kelbick NT, Dodley A, Morrow M, Hauger M, et al. Phase II trial of bevacizumab in combination with weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2006 mai 15;12(10):3124–9.
46. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005 févr 1;23(4):792–9.

47. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 nov 10;29(32):4286–93.
48. Brufsky A, Hoelzer K, Beck T, Whorf R, Keaton M, Nadella P, et al. A randomized phase II study of paclitaxel and bevacizumab with and without gemcitabine as first-line treatment for metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2011 août;11(4):211–20.
49. Robert NJ, Saleh MN, Paul D, Generali D, Gressot L, Copur MS, et al. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial. *Clin. Breast Cancer.* 2011 avr;11(2):82–92.
50. Brufsky A. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple-negative breast cancer (TNBC): Analysis of RIBBON-2. *J Clin Oncol.* 29(suppl):abstr 1010.
51. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010 déc 2;363(23):2200–10.
52. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005 juin 2;352(22):2302–13.
53. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Normal, Node-Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011 oct 10;29(29):3877–84.
54. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006 déc 1;24(34):5381–7.
55. Hamilton EP, Blackwell KL. Safety of bevacizumab in patients with metastatic breast cancer. *Oncology.* 2011;80(5-6):314–25.
56. Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, Puglisi F, Fabi A, Sperduti I, et al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2011;30:54.



**TITRE : INTERET DU BEVACIZUMAB ASSOCIE A UNE COMBINAISON CYTOTOXIQUE DE FLURO-URACILE ET DE VINOELBINE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE CHEZ DES FEMMES PREALABLEMENT TRAITEES PAR UN TAXANE.**

**RESUME :** Le bévacizumab est indiqué en association avec les taxanes en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique mais face à l'utilisation grandissante de cette classe dans le traitement adjuvant du cancer du sein, des interrogations demeurent sur leur place comme chimiothérapie de première ligne au stade métastatique, notamment chez les patients prétraités par taxane. Par ailleurs, deux études pivots ont suggéré que les patients ayant déjà reçu un taxane bénéficiaient plus du bévacizumab que la population globale. Le but de notre étude a été d'évaluer l'apport thérapeutique du bévacizumab associé à un protocole alternatif sans taxane. Nous avons rétrospectivement identifié dans notre base de données tous les patients traités pour un carcinome mammaire métastatique par un protocole FUN (fluorouracile [5FU] 750 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5 et vinorelbine [VNB] 25 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5 toutes les 3 semaines).

Au total 81 femmes (FUN seul n = 40, FUN-Beva, n = 41) ont été analysées. La médiane de survie sans progression a été de 298 jours [221-375] avec FUN vs. 321 jours [294-348] (p = 0,21) avec FUN-Beva (HR 0,71 [0,42 à 1,20]). La tolérance du FUN-Beva a été acceptable. Nos données ne mettent ainsi pas en évidence de bénéfice à associer le bévacizumab à un schéma FUN dans le cancer du sein métastatique, mais notre étude est limitée par sa conception. Avec la généralisation des taxanes en situation adjuvante dans le cancer du sein, et la place du bévacizumab récemment restreinte par les autorités compétentes dans le cancer du sein métastatique, son association à des protocoles sans taxanes devrait être évaluée dans le cadre d'études prospectives, notamment chez des femmes préalablement traitées par paclitaxel ou docétaxel en situation adjuvante.

**MOTS CLES :**

Cancer du sein métastatique, bévacizumab, fluorouracile, vinorelbine, anti-angiogénique, taxane

**LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :**

Laboratoire de  
Faculté de Pharmacie  
5, rue Jean-Baptiste Clément  
92296 CHATENAY-MALABRY CEDEX