

Cancer avancé du col de l'utérus

Une nouvelle approche de traitement systémique

Le cancer du col de l'utérus compte parmi les cancers les plus fréquents chez la femme. Avec une incidence de 252 nouveaux cas par an (1.5% des cancers féminins chaque année), il reste toutefois relativement rare en Suisse (1), principalement grâce aux examens réguliers de dépistage. Après l'introduction de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV), on peut supposer que le nombre de nouveaux cas va encore régresser dans le futur (2).

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend du stade de la maladie selon la classification de la FIGO (3) et est décrit dans les directives 2015 du NCCN (version 1.2015), les directives S3 2014 et les directives 2012 de l'ESMO (4-6). Il convient que le traitement soit interdisciplinaire et ait idéalement lieu dans un centre spécialisé doté d'un comité interdisciplinaire pour la prise en charge des tumeurs.

Traitement de première ligne

Aux stades précoces de la maladie (stades FIGO A à IIA1), l'intervention chirurgicale a souvent une visée curative (4-6). La patiente peut ensuite bénéficier d'une radiothérapie ou d'une radiochimiothérapie en situation adjuvante, en particulier lorsqu'il existe un risque de récurrence locale (4-6). A partir du stade FIGO IIB, il est recommandé dans les directives d'instaurer en première ligne une radiochimiothérapie à base de platine (4-6). A partir du stade FIGO IVB, on préconise en revanche une approche thérapeutique axée sur un traitement systémique palliatif (4-6). Les directives 2012 de l'ESMO et les directives S3 prévoient à cet égard une chimiothérapie systémique ou un traitement axé sur les symptômes impliquant de la chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie. Selon les directives 2015 du NCCN, la chimiothérapie systémique peut aussi être complétée par l'administration de bevacizumab (4).

Traitement du cancer métastatique ou récidivant du col de l'utérus

Lors de cancer du col de l'utérus en situation métastatique ou de récurrence, le traitement est nettement plus complexe, avec un rôle important joué par les associations à base de cisplatine dans le traitement systémique (4-6). En général, un traitement par l'association cisplatine/paclitaxel est préféré à un traitement par le cisplatine utilisé en association avec le topotecan, la gemcitabine ou la vinorelbine, car il offre une meilleure survie globale (OS) et présente une toxicité plus faible (4,6). De plus, les directives 2015 du NCCN et la directive S3 2014 recommandent de traiter les patientes atteintes de cancer métastatique ou récidivant du col de l'utérus par le bevacizumab et une chimiothérapie (4,5). Cette recommandation est basée sur l'étude GOG 240, qui a montré que le bevacizumab avait permis d'améliorer la survie globale (OS) médiane de 3,7 mois par rapport à la chimiothérapie seule (7). Après randomisation, 452 patientes ont reçu différentes chimiothérapies avec ou sans bevacizumab. L'OS médiane enregistrée avec la chimiothérapie associée au bevacizumab était de 17.0 mois (vs 13.3 mois sous chimiothérapie seule, HR=0.71, IC à 98%=0.54 à 0.95, p=0.004) et la survie sans progression de 8.2 mois (vs 5.9 mois, HR = 0.67, IC à 95% = 0.54 à 0.82). Le taux de réponse était de 48% sous bevacizumab, alors qu'il était de 36% sous chimiothérapie seule (probabilité relative

de réponse=1.35, IC à 95%=1.08 à 1.68, p=0.008). Le profil d'effets indésirables du bevacizumab était comparable à celui observé lors du traitement d'autres types de tumeurs.

Le bevacizumab utilisé en association avec une chimiothérapie s'impose donc comme une solide option thérapeutique supplémentaire pour le traitement systémique du cancer persistant, récidivant ou métastatique du col de l'utérus.

Références:

1. Krebsliga (Oktober 2014) Krebs in der Schweiz: Wichtige Zahlen. http://www.krebsliga.ch/de/uber_krebs/zahlen_zu_krebs2/
2. Günther A (2014) Behandlung in einem interdisziplinären Zentrum unerlässlich – Das Zervixkarzinom. [info@onkologie\(04\):9-14](mailto:info@onkologie(04):9-14)
3. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014 125(2):97-98
4. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2015. www.nccn.org
5. Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014. AWMF-Registernummer 032/0330L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom.75.0.html>
6. Colombo N, et al. (2012) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23(suppl 7):vii27-vii32
7. Tewari KS, et al. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 370(8):734-743

IMPRESSUM

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

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

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Avastin® (bevacizumab) **Indications:** Cancer colo-rectal (CRC): Combiné avec 5 fluorouracil/acide folinique ou 5 fluorouracil/acide folinique/irinotecan, administrées par voie intraveineuse, ou avec capecitabine/oxaliplatine (XE-LOX) dans le traitement de première ligne ou avec une chimiothérapie à base d'irinotecan ou d'oxaliplatine en deuxième ligne chez des patients ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan avec ou sans Avastin. Cancer du poulmon non à petites cellules (NSCLC): Traitement de première ligne du NSCLC non épidermoïde non opérable au stade avancé, métastatique ou récidivant, avec cisplatine ou gemcitabine. Cancer du sein (BC): Traitement de première ligne du cancer du sein HER2-négatif métastatique, avec paclitaxel. Carcinome rénal (RCC): Traitement de première ligne du carcinome rénal avancé et/ou métastatique avec interphéron alpha-2a. Glioblastome (GBM): Comme monothérapie dans le traitement des patients avec récurrence de glioblastome (grade IV selon l'OMS) après un traitement préalable par le témozolomide. Cancer de l'ovaire (OC): Avec carboplatine et paclitaxel pour le traitement de patientes non préalablement traitées atteintes de cancer de l'ovaire (FIGO stade III et IV), chez lesquelles une résection tumorale totale n'a pas été possible, et qui seraient susceptibles de ne pas profiter d'une nouvelle opération à la suite de la chimiothérapie. Avec carboplatine et gemcitabine pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes ou du cancer péritonéal primitif récurrent ou du cancer péritonéal primitif résistant au platine en situation de récurrence, préalablement traité par une ou deux chimiothérapies (non préalablement traité par des inhibiteurs du VEGF). Carcinome du col de l'utérus (CC): Combiné avec chimiothérapie pour le traitement du carcinome persistant, récidivant ou métastatique du col de l'utérus. **Posologie:** CRC: Dans le traitement de première ligne 5 mg/kg q2w ou 7.5 mg/kg q3w, dans le traitement de deuxième ligne 5 mg/kg ou 10 mg/kg q2w ou 7.5 mg/kg ou 15 mg/kg q3w, en perfusion jusqu'à progression. NSCLC: 7.5 mg/kg q3w en perfusion, en association avec cisplatine et gemcitabine, jusqu'à 6 cycles. Avastin est ensuite poursuivi jusqu'à progression. BC: 10 mg/kg q2w ou 15 mg/kg q3w, en perfusion jusqu'à progression. RCC et GBM: 10 mg/kg q2w en perfusion jusqu'à progression. OC: Patientes non préalablement traitées: 7.5 mg/kg q3w en perfusion intraveineuse avec carboplatine et paclitaxel jusqu'à 6 cycles. Avastin est ensuite administré pendant 15 mois ou jusqu'à progression, si celle-ci survient plus tôt. Récurrence sensible au platine: 15 mg/kg q3w en perfusion intraveineuse avec carboplatine et gemcitabine pendant 6 à 10 cycles. Avastin est ensuite administré jusqu'à progression. Récurrence résistante au platine: Avastin 10 mg/kg q2w en perfusion, avec paclitaxel, topotecan (administré une fois par semaine) ou doxorubicine liposomale pégylée. Avastin 15 mg/kg en perfusion q3w avec topotecan (J 1 à 5). CC: Avastin 15 mg/kg en perfusion q3w avec paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotecan. **Contre-indications:** Hypersensibilité au bevacizumab, aux produits à base de cellules CHO (ovaire de hamster chinois) ou à d'autres anticorps humains ou humanisés recombinants. Grossesse. **Précautions:** Avant le début du traitement, il convient de stabiliser de manière adéquate une hypertension préexistante. Arrêter le traitement en cas de protéinurie de grade 4 ou d'embolie pulmonaire de grade 4. Avastin peut compromettre la cicatrisation. L'incidence des thromboembolies artérielles et veineuses et le risque d'hémorragies sont plus élevés sous Avastin. Arrêter le traitement par Avastin en cas de thromboembolie veineuse de grade 4 et surveiller étroitement le patient lors de thromboembolie veineuse de grade ≤3. Le traitement par Avastin doit être définitivement arrêté en cas d'hémorragie de grade 3/4. Ne pas administrer Avastin à des patients avec antécédents récents d'hémorragie pulmonaire/d'hémoptysie. La prudence est conseillée chez des patients présentant des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque chronique. On observe davantage de neutropénies sévères chez des patients traités par des régimes de chimiothérapie myélotoxique et Avastin. Risque potentiellement accru de perforation gastro-intestinale et de formation de fistules. En cas de réaction grave due à la perfusion ou à une hypersensibilité, la perfusion sera interrompue. En combinaison avec chimioradiothérapie un taux d'infection plus élevé est possible. Avastin n'est pas homologué pour une administration par voie intra-vitréenne. **Effets indésirables:** Hypertension, fatigue ou asthénie, diarrhée, nausées, douleurs abdominales, modifications des valeurs de laboratoire (entre autres: neutropénie, leucopénie, protéinurie), troubles de la cicatrisation (incluant des complications graves de cicatrisation à issue fatale), thromboembolies artérielles (en particulier chez les patients de plus de 65 ans), thromboembolies veineuses (y compris embolies pulmonaires), insuffisance cardiaque chronique, perforations gastro-intestinales (y compris perforations de la vésicule biliaire), fistules, hémorragies y compris hémorragies pulmonaires (hémoptysies) et cérébrales, encéphalopathie hypertensive, syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible, hypertension pulmonaire, perforation du septum nasal, dysphonie, réactions d'hypersensibilité/réactions dues à la perfusion, ulcère gastro-intestinal, ostéonécrose de la mâchoire, insuffisance ovarienne, fasciite nécrosante. **Interactions:** Aucune interaction cliniquement importante avec la pharmacocinétique du bevacizumab lors de chimiothérapie administrée simultanément (IFL, 5-FU/LV, carboplatine-paclitaxel, capecitabine, doxorubicine, cisplatine/gemcitabine, irinotecan/SN38, interféron alfa-2a). L'association du produit avec sunitinib est déconseillée. **Présentation:** 100 mg de bevacizumab en flacon à 4 ml (25 mg/ml); 400 mg de bevacizumab en flacon à 16 ml (25 mg/ml). **Liste A. Admis par les caisses-maladie (L).** Pour toute information supplémentaire, consultez l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch. Mise à jour décembre 2014.

Cas du Dr Marcus Vetter et du
Pr Viola Heinzelmann-Schwarz, Bâle

Patiente de 41 ans atteinte de cancer récidivant du col de l'utérus



Dr Marcus Vetter



Pr Viola Heinzelmann-Schwarz

Profil de la patiente	
Age	41 ans (née en 1974)
Diagnostic	Récidive avec multiples foyers pulmonaires (tumeur primitive: carcinome épidermoïde du col utérin moyennement différencié de stade FIGO IIA1)
Traitement	Carboplatine/paclitaxel/ bévacizumab
Réponse	Stabilisation de la maladie sur le plan clinique et sur les clichés tomodensitométriques

Contexte: la patiente s'est vue diagnostiquer un carcinome épidermoïde du col utérin moyennement différencié (stade FIGO IIA1) en novembre 2012. Après une hystérectomie radicale sous laparoscopie, la patiente a reçu en situation adjuvante une radiothérapie associée

à une chimiothérapie à base de cisplatine. Auparavant, l'annexe droite avait été déplacée hors du champ d'irradiation sous laparoscopie.

Un an et demi plus tard, en mai 2014, une récurrence avec de multiples foyers pulmonaires a été constatée et attestée à partir d'une biopsie.

Traitement: de juillet à août, la patiente a reçu deux cycles de chimiothérapie de première ligne par l'association carboplatine-paclitaxel administrée toutes les semaines et le bevacizumab administré toutes les trois semaines. La patiente présentant une neutropénie et une thrombopénie sévères malgré l'administration d'une dose maximale de G-CSF (traitement de soutien), le traitement a été modifié pour consister en l'administration de paclitaxel une fois par semaine et de bevacizumab toutes les trois semaines.

Evolution: la patiente répond bien au traitement (stabilisation de la maladie).

Situation actuelle: la patiente est sous traitement d'entretien par le bevacizumab depuis janvier 2015. Avant l'anamnèse intermédiaire, la patiente va extraordinairement bien. Elle continue à n'indiquer absolument aucun trouble et notamment aucune toux ni aucune expectoration. Son état de santé est excellent. Indice de performance ECOG = 0.

L'examen d'imagerie récent (IRM du bassin du 19/05/2015) ne révèle aucune récurrence locale du carcinome épidermoïde du col utérin, ni aucune lymphadénopathie au niveau des sites de prédilection recensés.

Le scanner thoracique du 18/05/2015 ne met en évidence aucun nouveau foyer rond pulmonaire et laisse uniquement apparaître des deux côtés les multiples métastases pulmonaires connues avec un processus d'excavation, comme lors de l'examen précédent. On constate à ce jour une légère progression de l'épaississement de la paroi. Globalement, l'on part du principe que la maladie est stabilisée.

Evaluation et procédure

La chimiothérapie et le traitement par le bevacizumab administrés jusqu'ici ont permis de stabiliser la maladie. Les examens d'imagerie récents n'ont révélé aucune nouvelle métastase et les métastases pulmonaires connues sont globalement stables. Par conséquent, le traitement par le bevacizumab est poursuivi sans changements. En raison de l'excellent état général de la patiente et à la demande de celle-ci, une résection des métastases pulmonaires est prévue sous peu, malgré l'absence de publications en faveur de cette mesure.



Fig. 1: le scanner thoracique montre les métastases pulmonaires (flèches blanches) sous traitement d'entretien par Avastin. La meilleure réponse obtenue a été une stabilisation de la maladie selon les critères RECIST 1.1.

La responsabilité de ce cas incombe aux experts. Le bevacizumab est autorisé en Suisse en association avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique. Pour plus d'informations: www.swissmedinfo.ch.