

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Résultats des essais sur les antiangiogéniques en première ligne dans les cancers de l’ovaire

C. LHOMMÉ ¹, T. DE LA MOTTE ROUGE ², Y. TAZI ¹, S. GOUY ¹,
P. DUVILLARD ¹, C. BALLEYGUIER ¹, C. UZAN ¹, M. SIRE ³,
P. MORICE ¹, P. PAUTIER ¹
(Villejuif, Paris, Bordeaux)

Résumé

L'évaluation des thérapies ciblées est relativement récente pour les cancers de l'ovaire. Actuellement, c'est la voie de l'angiogenèse (inhibition VEGF, VEGFR) qui a été la plus étudiée. Le bevacizumab est la molécule dont le développement est le plus avancé. Deux essais de phase III ont évalué son impact (efficacité et toxicité) lors du traitement initial en association à la chimiothérapie, puis en maintenance (protocoles GOG 218, à 3 bras et ICON 7, à 2 bras). Le bevacizumab était soit associé à la chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel puis administré en maintenance, soit uniquement associé à la chimiothérapie (3^e bras du GOG 218), le bras témoin dans les 2 études associant carboplatine-paclitaxel (+ placebo dans le GOG 218). Les inclusions

- 1 - Institut Gustave Roussy - Comité multidisciplinaire de gynécologie-oncologique - 114 rue Paul Vaillant - 94800 Villejuif
- 2 - Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Service d'oncologie médicale - 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
- 3 - Institut Bergonié - Département d'oncologie médicale - 229 cours de l'Argonne - 33076 Bordeaux

Correspondance : lhomme@igr.fr

ont été closes récemment. Les résultats du protocole GOG 218 ont été présentés lors de l'ASCO 2010. Il a été observé un bénéfice en survie sans récurrence dans le bras associant carboplatine-paclitaxel-bevacizumab, puis bevacizumab seul en maintenance, et ce au prix d'une toxicité acceptable. Il n'y a pas de différence en survie globale entre les 3 bras mais le recul est beaucoup trop faible pour évaluer l'impact sur la SG de l'ajout du bevacizumab. Les résultats du protocole ICON 7 (2 bras) seront présentés à l'ESMO en octobre 2010. En fonction de l'ensemble des données, il est possible que le standard en première ligne devienne l'association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab, puis bevacizumab en maintenance. Cependant malgré ce progrès, les résultats restent encore modestes actuellement et de nombreux points restent à évaluer : comment utiliser au mieux ces trois molécules, par exemple, en association à la voie intrapéritonéale (GOG 252) ou à l'administration hebdomadaire du paclitaxel (GOG 262) ? Par ailleurs, d'autres antiangiogéniques sont en cours d'évaluation en première ligne dans des essais de phase III, soit en association à la chimiothérapie puis en maintenance (BIBF-1120, pazopanib), soit en maintenance seule (sorafenib). D'autres thérapies ciblées font aussi l'objet de protocoles. L'objectif à moyen terme vise à proposer à chaque patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire un traitement personnalisé, adapté à la biologie de sa tumeur. Les traitements comporteront sans doute prochainement l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée ou de thérapies ciblées entre elles.

Mots clés : cancers de l'ovaire, thérapies ciblées, antiangiogéniques, bevacizumab, chimiothérapie de première ligne

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Dr Catherine Lhommé, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le pronostic des cancers ovariens évolués demeure encore actuellement particulièrement péjoratif [1]. Bien qu'en première ligne les taux de réponse (TR) de l'association platine-paclitaxel soient

supérieurs à 75 % (dont 40 à 60 % de réponses complètes), la majorité des patientes rechutent dans un délai médian de 18 mois et très peu de guérisons sont obtenues en cas de récurrence. Il est donc particulièrement important de trouver de nouvelles modalités thérapeutiques pour améliorer le pronostic de ces tumeurs.

Depuis 15 ans, la chimiothérapie de référence des adénocarcinomes de l'ovaire évolués (et ceux de la trompe et du péritoine qui leur sont assimilés) associe carboplatine et paclitaxel par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Depuis les publications des essais démontrant sa supériorité sur l'association platine-cyclophosphamide, aucun progrès thérapeutique majeur n'a été publié. Les résultats des essais de l'introduction d'un troisième cytotoxique n'apportent pas de bénéfice et accroissent la toxicité. Il en est de même pour la chimiothérapie de consolidation ou de maintenance, tout en notant que certains essais ont été clos pour difficultés d'inclusion. Les explorations de levée de la résistance à la chimiothérapie menées à ce jour sont soit négatives (PSC 833) [2], soit en tout début d'exploration. L'administration intrapéritonéale de la chimiothérapie accroît son efficacité mais la toxicité observée dans le protocole publié par le Gynecologic Oncology Group (GOG) (GOG 172) [3], ses difficultés d'administration et la nécessité de ne pas avoir de maladie macroscopique résiduelle ont fait qu'elle n'est pas devenue un traitement de réalisation courante [4]. Seule l'administration hebdomadaire du paclitaxel associé au carboplatine toutes les 3 semaines semble apporter un bénéfice notable avec une toxicité acceptable (évitant même l'alopécie avec le casque réfrigérant). Dans l'essai de Katsumata, à durée de traitement égale il existe une diminution du risque de rechute (RR : 0,71 ; IC 95 : 0,58-0,88 ; $p = 0,015$) et un bénéfice en survie globale [5].

Les avancées dans la compréhension de la biologie du cancer et plus spécifiquement des voies de signalisation cellulaire ont permis d'identifier plusieurs cibles moléculaires potentielles, puis de développer de nouveaux agents dirigés contre ces cibles. L'évaluation des thérapies ciblées est relativement récente pour les cancers de l'ovaire. Actuellement, c'est la voie de l'angiogenèse (inhibition VEGF, VEGFR) qui a été la plus étudiée [6].

Le principal médiateur de l'angiogenèse, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), joue un rôle important dans les cancers ovariens. Le rationnel préclinique est important pour utiliser les antiangiogéniques dans le traitement des adénocarcinomes ovariens. Il existe une surexpression des récepteurs au VEGF (VEGFRs) au niveau des cellules tumorales ovariennes. L'expression du VEGF a une valeur pronostique indépendante [1]. L'activation des voies de signalisation

sous contrôle VEGF/VEGFR entraîne la prolifération tumorale et augmente le potentiel invasif de la tumeur. L'inhibition du VEGF-A dans des modèles précliniques de cancer de l'ovaire a une activité antitumorale et entraîne la disparition des ascites [7].

À partir de ces constatations, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées pour inhiber l'angiogenèse :

- 1) soit par action directe en utilisant des molécules liant le VEGF-A : soit avec un anticorps monoclonal anti-VEGF (bevacizumab), soit avec un récepteur soluble du VEGF (aflibercept),
- 2) soit en ciblant les récepteurs au VEGF : il s'agit alors de petites molécules inhibant la partie tyrosine-kinase du VEGFR. Souvent ces molécules ne sont pas uniquement spécifiques des VEGFRs et inhibent également d'autres récepteurs tyrosine-kinase potentiellement impliqués dans l'oncogenèse et/ou dans l'angiogenèse. Leurs profils d'efficacité et de toxicité sont donc différents de ceux des molécules ciblant le VEGF.

Les antiangiogéniques sont en cours d'évaluation dans des études de phases II ou III en première ligne ou en rechute. Ne seront abordés dans cet article que les protocoles de phase III menés en première ligne.

I. CIBLANT LE VEGF : LE BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Il n'y a pas de protocole de phase III en première ligne avec l'aflibercept dans les cancers de l'ovaire. Le bevacizumab est actuellement la thérapie ciblée pour laquelle nous avons le plus d'informations quant à son efficacité et sa toxicité chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire. Malgré des taux de réponse (TR) et des durées de survie sans progression (SSP) très encourageants observés lors des premières études de phase II (tumeurs prétraitées ou résistantes au platine) [8, 9], le pourcentage élevé de perforations digestives (11 %) survenues principalement chez les malades ayant une carcinose péritonéale importante a mis un frein au développement initial de cette molécule dans les cancers de l'ovaire [10]. En fait, en reprenant l'ensemble des données des études de phase II et des séries historiques, il a été mis en évidence que ce taux de perforation est de 5,4 % (16/298), soit légèrement supérieur à ce qui est observé pour les tumeurs digestives [11, 12]. Un rapport bénéfice/risque finalement favorable, les résultats positifs en faveur de l'utilisation du bevacizumab lors des études de

phase II chez des malades prétraitées [13] et deux essais de phase II ayant démontré la possibilité de l'associer au carboplatine-paclitaxel en première ligne [14, 15] (Tableau 1) ont conduit à la réalisation de plusieurs études de phase III, évaluant son impact lors du traitement initial chez des malades ayant un cancer ovarien évolué (Tableau 2). Les protocoles GOG 218 (à 3 bras) et ICON 7 (International Collaborative Ovarian Neoplasm) (à 2 bras) ont évalué l'impact du bevacizumab IV lors de la chimiothérapie initiale IV, puis en maintenance. Ils sont clos aux inclusions. Les premiers résultats du GOG 218 ont été présentés en session plénière au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 par Burger [16] et ceux de l'ICON 7 seront présentés en octobre 2010 lors du congrès de l'ESMO, puis de l'IGCS.

Tableau 1 - Principales études prospectives de phase II ayant évalué le bevacizumab en 1^{re} ligne dans les cancers de l'ovaire

Traitement [réf.]	Phase	Situation	Nombre de patientes	Perforations digestives	Taux de réponse (RECIST)
Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel [14]	II	1 ^{re} ligne	20	0	80 %
Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel [15]	II	1 ^{re} ligne	58	2 (4 %)	75 %
Bevacizumab + oxalipatine + docétaxel [20]	II	1 ^{re} ligne	110	1 (1 %)	62 %

I.A. GOG 218

1.A.1. Protocole

Schéma thérapeutique

Il s'agit d'un essai randomisé à 3 bras :

- **Bras I : paclitaxel 175 mg/m² IV (3 h) + carboplatine AUC 6 + placebo J1 = J21 x 6 cycles**
puis placebo (maintenance) 16 cycles
- **Bras II : paclitaxel + carboplatine + bevacizumab 15 mg/kg J1 = J21 x 6 cycles**
puis placebo (maintenance) 16 cycles
- **Bras III : paclitaxel + carboplatine + bevacizumab 15 mg/kg J1 = J21 x 6 cycles**
puis bevacizumab 15 mg/kg (maintenance) 16 cycles.

Traitement complet : 15 mois.

Tableau 2 - Études de phase III en cours ou récemment closes aux inclusions, évaluant les anti-angiogéniques en première ligne dans les cancers de l'ovaire

Nom	Anti-angiogénique	Voie	Bras standard	Bras testés	Maintenance (bras testés)
GOG 0218 (3 bras)	bevacizumab	IV	I CBBD + paclitaxel (CP) + placebo	II CP + bevacizumab III CP + bevacizumab	placebo bevacizumab
ICON 7	bevacizumab	IV	CBBD + paclitaxel	CP + bevacizumab	bevacizumab
BAY 43-9006 *	sorafenib	PO	CBBD + taxane, puis placebo	Platine + taxane	sorafenib
AGO / OVAR 16	pazopanib	PO	CBBD + paclitaxel, puis placebo	CBBD + paclitaxel	pazopanib
OVAR / 12	BIBF 1120	PO	CBBD + paclitaxel + placebo, puis placebo	CP + BIBF	BIBF
GOG 252 (3 bras)	bevacizumab	IV	I CP IV + bevacizumab IV	II CBBD IP + paclitaxel IV + bevacizumab IV III paclitaxel IV J1 + CDDP IP J2 + paclitaxel IP J8 + bevacizumab IV J1	bevacizumab 3 bras (15 cy)
GOG 262	bevacizumab	IV	CBBD + paclitaxel + beva IV	CBBD + paclitaxel hebdo + beva IV	bevacizumab 2 bras
UCL-07/095 (Mucineux) (4 bras)	bevacizumab	IV	CBBD + paclitaxel +/- bevacizumab	Oxaliplatine + capecitabine +/- bevacizumab	bevacizumab 2 bras (6 cy)

I : n° des bras lors de la présentation ; CBBD : carboplatine ; PO : per os ; GOG : Gynecologic Oncologic Group ; ICON : International Collaborative Ovarian Neoplasm ; AGO : Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie ; OCEANS : Ovarian Cancer Evaluation of Avastin and safety

Critères d'inclusion et schéma initial

- Chimiothérapie de 1^{re} ligne ; carcinome de l'ovaire, de la trompe, ou primitif du péritoine.
- Randomisation après chirurgie abdominale de stadification et de réduction tumorale maximale.
- Pas de bevacizumab au cours du premier cycle de 21 jours et ce pour limiter les complications hémorragiques postopératoires.
- Stratification selon :
 - état général,
 - stade + résidu tumoral (3 situations) : St III + réduction chirurgicale optimale (RT macroscopique \leq 1 cm) ; St III + réduction chirurgicale suboptimale (RT > 1 cm) ; St IV.
- Inclusion planifiée de 1 800 patientes .
- Progression définie par : clinique, CA 125 ou radiologie (critères RECIST).
- *Cross-over* permis après la levée de l'aveugle.

- Analyse finale : selon nombre d'événements dans le bras contrôle (bras I).
- Les 2 bras expérimentaux (II et III) ne seront comparés entre eux que s'il existe une différence significative de SSR pour chacun des bras avec le bras contrôle (I).
- Effectifs calculés : SSR passe de 14,0 à 18,2 mois (90 % ; $HR \leq 0,77$).

Amendements importants en cours d'étude

- 1) Inclusion de patientes ayant eu une réduction chirurgicale optimale (à la moitié de l'étude).
- 2) Avant analyse, changement d'objectif principal : la survie globale a été remplacée par la survie sans progression, compte tenu des longues survies globales actuellement observées, de la nécessité de la levée de l'aveugle en cas de rechute, et de l'impossibilité de contrôler le traitement des rechutes.

I.A.2. Résultats

Population : d'octobre 2005 à juin 2009, 1 873 patientes ont été incluses dans 336 sites (US, Canada, Corée du Sud, Japon). L'objectif principal n'a été atteint que pour le bras III (avec maintenance).

Les caractéristiques des patientes et des tumeurs étaient équilibrées dans les 3 bras. L'âge médian était de 60 ans et 93 % des patientes avaient un indice de performance du GOG de 0 ou de 1. Il s'agissait de tumeurs séreuses dans 85 % des cas et 70 % de l'ensemble des tumeurs étaient de grade 3 (incluant toutes les tumeurs à cellules claires). Il faut souligner que seules 34 % des patientes ayant une tumeur de stade III ont pu bénéficier d'une réduction chirurgicale optimale et 40 % d'une réduction chirurgicale suboptimale et 26 % avaient une tumeur de stade IV.

Efficacité : le suivi médian est encore court puisqu'il est de 17,4 mois (0,0-50,7 mois). Il existe une augmentation significative de la SSP de 3,8 mois entre le bras I (de référence) et le bras III (bevacizumab associé à la chimiothérapie puis en maintenance) : 10,3 mois *versus* 14,1 (RR = 0,717, $p < 0,0001$) (Figure 1). La moitié des progressions sont survenues pendant le traitement.

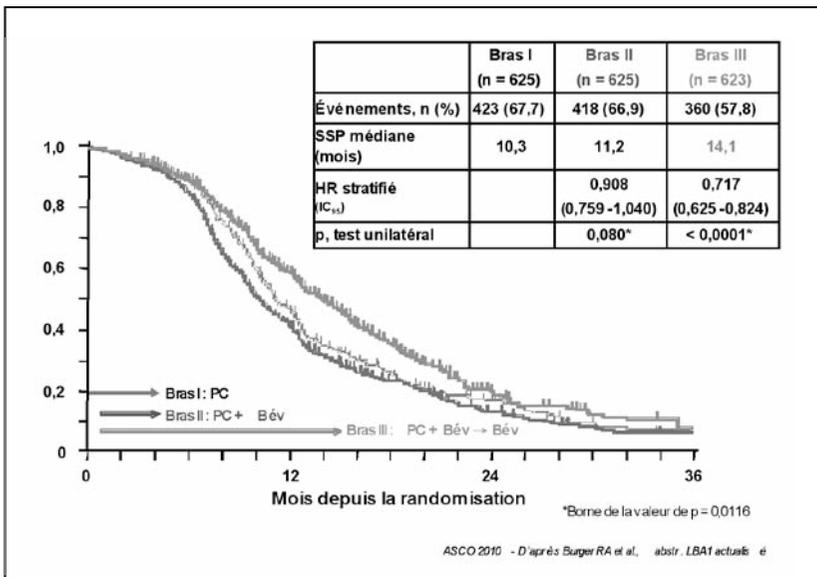
L'analyse en sous-groupes tenant compte des facteurs de randomisation (performance status, âge et stade tumoral + résidu tumoral) retrouve un bénéfice similaire statistiquement significatif entre les groupes I et III dans toutes ces sous-populations (RR variant de 0,618 à 0,763). À la demande de la FDA (Federal Drug Administration), une

analyse de la SSP a été réalisée sans tenir compte du CA 125 : la SSP passe de 12,0 mois dans le bras I à 18,0 dans le bras III (RR = 0,645 ; $p < 0,0001$), mais avec 25 % d'événements en moins (bras I : 20 % ; bras III : 29 %). Il sera important d'évaluer si ces données ont ou non un impact sur la qualité de vie des malades.

Aucune différence significative de la SSP n'a été observée entre le bras I (référence) et le bras II (bevacizumab uniquement en association avec la chimiothérapie) : 10,3 mois *versus* 11,2 mois, respectivement (HR = 0,908, $p = 0,080$) (Figure 1).

Il n'a pas été mis en évidence de différence de SG entre les 3 bras (Figure 2), mais seuls 24 % des événements se sont produits et les données de SG ne sont pas encore matures. Au moment de l'analyse des données, la médiane de survie globale variait de 38,7 à 39,7 mois, et la survie à 1 an variait de 90,4 % à 91,3 %.

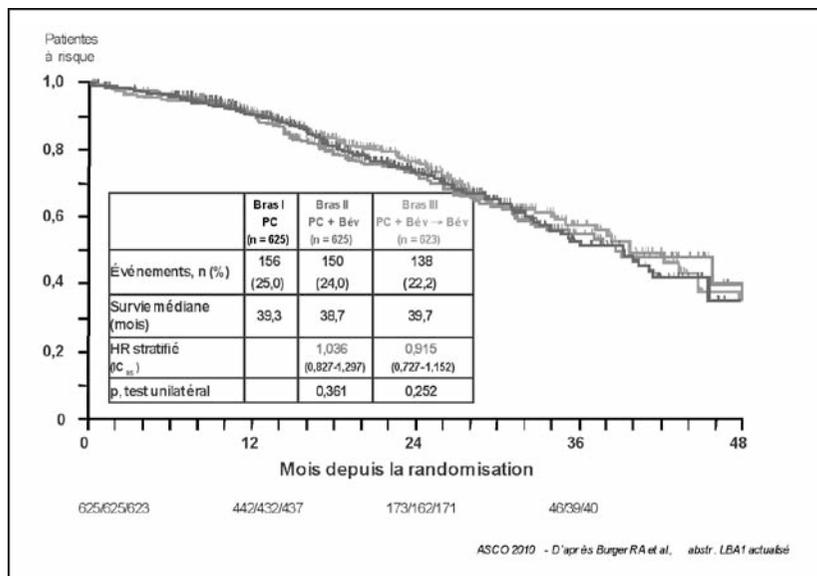
Figure 1 - Survie sans progression (protocole GOG 218)



Toxicité : la toxicité semble globalement acceptable.

- L'hypertension artérielle a été significativement plus fréquente ($p < 0,05$) dans les bras bevacizumab par rapport au bras contrôle : HTA grade ≥ 2 : 7,2 % (bras I), 16,5 % (bras II), 22,9 %

Figure 2 - Survie globale (protocole GOG 218)



(bras III, 57 % lors de la maintenance). HTA grade 3-4 : 1,6 % (bras I), 5,4 % (bras II), 10,0 % (bras III).

- Les taux de neutropénies sont identiques dans les 2 bras (I *versus* III) : grade 4 de l'ordre de 60 % et neutropénies fébriles de 4 %.
- La fréquence des autres événements indésirables dus au bevacizumab dans le bras III est similaire à celle observée dans les autres essais de phase III : événements thromboemboliques : 5,8 % (bras I) ; 5,3 (bras II) et 6,7 % (bras III) ; perforations gastro-intestinales : 1,2 % dans le bras I ; 2,8 % dans le bras II et 2,6 % dans le bras III ; complications hémorragiques rares dans tous les bras : 0,8 % (bras I), 1,3 % (bras II) à 2,4 % (bras III). Cependant, il faut signaler au moins 5 décès par perforation digestive, tous survenus dans les bras avec bevacizumab (2 dans le bras III, 3 dans le bras II).
- Les arrêts pour toxicité sont de 9 % dans les bras I et III pendant la chimiothérapie, et de 2 % dans le bras I et de 6 % dans le bras III pendant le traitement de maintenance.

I.A.3. Points forts de cet essai

- Il s'agit d'un essai bien mené.
- La puissance est suffisante pour la SSP et la SG.
- Il teste le bevacizumab associé à la chimio +/- maintenance.
- La définition de la progression a été faite selon des critères internationaux (GCIg).
- Le biais pour la SSP est réduit par l'aveugle (placebo) et le timing des évaluations (CA125 et radio) identiques dans les 3 bras.

I.A.4. Points faibles de cet essai

- Changement en cours d'essai de l'objectif principal : SG remplacée par SSP.
- Recul encore faible pour la SG et existence d'un impact de l'efficacité du bevacizumab lors des progressions (introduction du bevacizumab pour les patientes ayant reçu du placebo), ce qui aura des conséquences sur les SG.
- Résultats surprenants du bras contrôle. En effet, la SSP est inhabituellement courte puisqu'elle n'est que de 10 mois. Ceci peut avoir un impact sur les résultats, l'hypothèse de départ dans le protocole étant de 14 mois.
- Peu de patientes avaient un faible résidu tumoral et beaucoup de tumeurs étaient de grade 3. Il s'agit donc d'une population particulière de patientes à pronostic particulièrement péjoratif. Les résultats seront-ils les mêmes pour les autres « catégories » pronostiques de patientes ?
- Pas de données sur la qualité de vie à ce jour.

I.A.5. Conclusion et questions

- Il s'agit du premier essai avec une thérapie ciblée (premier anti-angiogénique) ayant démontré un bénéfice dans cette indication (1^{re} ligne).
- L'effet clinique est clair (SSP) en cas d'association à la chimio puis en maintenance. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice avec le bras II : la maintenance seule suffirait-elle ? Ceci n'a jamais été le cas avec les chimiothérapies utilisées jusqu'à présent. La question est posée avec d'autres antiangiogéniques : pazopanib ; sorafenib (Tableau 2). L'effet du bevacizumab serait-il plus important lors des rechutes, périodes auxquelles les chimiothérapies sont moins efficaces ? Question posée actuellement dans l'essai ICON 6 avec le cediranib.
- Les effets secondaires sont ceux attendus et sont acceptables.

- Ces résultats sont très encourageants, mais encore insuffisants pour introduire le bevacizumab dans le standard de première ligne des cancers de l'ovaire en pratique quotidienne et dans les bras de référence des essais (bien que déjà ce soit le cas dans certains essais du GOG).
 - Un gain uniquement de 4 mois sur la SSP correspond-il à un bénéfice pour les patientes ? Il est nécessaire d'avoir plus de données matures sur la SG, un gain en SSR n'impliquant pas systématiquement un gain en SG, et si gain il y a, son amplitude peut être très différente. La relation entre SSR et SG lors des traitements par antiangiogéniques dans les cancers de l'ovaire n'est pas connue à ce jour. Par ailleurs, la possibilité d'un *cross over* à la levée de l'aveugle rendra cette évaluation difficile.
 - Quelles malades vont réellement bénéficier de ce traitement ? Sur quels marqueurs biologiques se baser ?
 - Il est capital de connaître les données de qualité de vie (QV), en particulier lors de la rechute (beaucoup de patientes étaient alors asymptomatiques) : le retard à la progression correspond-il à une amélioration de la QV dans cette maladie ?
 - La plupart des patientes vont recevoir désormais un anti-angiogénique initialement ou lors des rechutes. Quel(s) est(sont) le(s) meilleur(s) « moment(s) » ?
 - Dans quelles situations reprendre le bevacizumab lors de rechutes lorsqu'il a été administré initialement ?
 - À ce jour, le traitement standard reste carboplatine-paclitaxel et ce, en attendant entre autres les résultats de l'essai européen ICON7 (ESMO 2010) (IGCS 2010).

I.B. ICON 7

Il s'agit de la seconde étude de phase III évaluant le bevacizumab IV en première ligne. Il n'y a ici que deux bras : bras I de référence, avec des doses de carboplatine-paclitaxel identiques à celles du bras de référence de l'essai du GOG 218 mais sans placebo, et le bras II avec bevacizumab associé à la chimiothérapie puis en maintenance. La dose ici est de 7,5 mg/kg au lieu de 15 mg/kg dans l'essai du GOG 218. Pour la maintenance, 12 cycles de bevacizumab sont prévus au lieu de 16 en l'absence de progression ou de toxicité excessive.

Aucune donnée n'a été présentée à ce jour, mais elles seront connues le jour du congrès de la SFOG 2010 car présentées en octobre

au congrès de l'European Society of Medical Oncology et de l'IGCS. Cet essai a été dirigé par le Medical Research Council et conduit au sein du Gynaecologic Cancer InterGroup (GCIG) auprès de 1 528 patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou primitif du péritoine récemment diagnostiqué et opéré. Nous disposons en juillet 2010 d'un communiqué de presse (dépêche de l'APM) annonçant qu'il existe aussi dans cette étude un bénéfice en SSP avec le bras contenant du bevacizumab.

Commentaires

- Il est capital de connaître les détails des résultats de ce protocole, car si un bénéfice notable se confirme, il en découlera peut-être une modification du protocole standard de chimiothérapie de première ligne de ces cancers avec l'introduction du bevacizumab en association avec le protocole carboplatine-paclitaxel puis en maintenance.
- **Un certain nombre de questions vont se poser, notamment celle de la dose de bevacizumab à administrer, les posologies et durées de traitement en maintenance étant différentes dans les deux protocoles réalisés.** Elles seront déterminées en tenant compte des résultats d'efficacité, de toxicité et du coût global du traitement à efficacité et tolérance identiques. Par ailleurs, quelle sera la place du bevacizumab pour les autres situations cliniques : tumeurs moins évoluées par exemple ? Si les résultats sont positifs pour un traitement de maintenance, quelle en sera la durée ? Faudra-t-il l'arrêter à la progression ?

I.C Autres essais de phase III testant le bevacizumab en première ligne dans les cancers de l'ovaire

- L'étape suivante est donc de chercher comment améliorer l'efficacité du traitement initial en intégrant le bevacizumab. Une des approches est de l'ajouter aux autres axes de recherche en cours sur les modalités de la chimiothérapie initiale, cités plus haut, et semblant apporter un bénéfice (Tableau 2) :
- 1) la voie intrapéritonéale (IP). Au vu des résultats très intéressants de la chimiothérapie IP en première ligne [3], deux équipes ont tenté d'associer le bevacizumab IV au protocole (IV + IP) publié par Armstrong, avec [17] ou sans le J8 de paclitaxel IP [18]. La faisabilité de cette approche a été démontrée mais une prudence particulière est recommandée concernant les complications

- digestives. La question est actuellement posée dans le protocole de phase III GOG 252 ;
- 2) l'administration hebdomadaire du paclitaxel, objet du protocole GOG 262 (Tableau 2) ;
 - 3) la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP), un protocole est en cours de finalisation ;
 - 4) une des difficultés pour la chimiothérapie néoadjuvante (3 cures avant une chirurgie de réduction tumorale intermédiaire) tient au fait que le bevacizumab retarde la cicatrisation et est source de complications thromboemboliques et de fistules. Il ne peut donc pas être administré dans un délai trop proche de la chirurgie (avant et après, ce qui diminue le nombre de cycles où les patientes vont recevoir le bevacizumab).

Ces protocoles de phase III sont en cours d'inclusion (Tableau 2) ou en cours d'élaboration. Nous n'avons aucun résultat. À noter que le bevacizumab est administré à toutes les patientes, y compris dans le bras de référence.

- Par ailleurs, certains types histologiques semblent particulièrement chimiorésistants (ex. : adénocarcinomes mucineux) et la possibilité de développer des thérapies personnalisées, adaptées à la biologie de la tumeur, semble être une voie d'exploration intéressante [7]. Le protocole UCL-07/095 ne s'adresse qu'aux tumeurs mucineuses et dans le bras testé le protocole associé au bevacizumab est adapté à ce type histologique et non à son origine ovarienne.

II. INHIBITEUR TYROSINE-KINASE DES VEGFR_s

Il s'agit d'antiangiogéniques de première génération (sorafenib, sunitinib) ou de molécules plus récentes, très similaires entre elles et qui présentent un profil antiangiogénique en bloquant les VEGFRs et le PDGFR (antiangiogéniques inhibiteurs tyrosine-kinase multicibles : cediranib, pazopanib, BIBF-1120). Leurs toxicités sont dose-dépendantes (asthénie, toxicités cutanées) avec, semble-t-il, moins de risque de perforations digestives. Nous ne disposons actuellement que des résultats d'études de phase II ayant évalué ces nouvelles thérapies. Les TR observés en monothérapie sont proches de ceux observés avec le bevacizumab (10-15 %), avec des stabilisations de la maladie entre 20 et

30 %. Trois essais de phase III (Tableau 2) les évaluent en première ligne dans les cancers de l'ovaire, soit en association à la chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel) puis en maintenance, soit uniquement en maintenance : il s'agit de traitements administrés per os.

A. Pazopanib (GW786034)

Il inhibe la tyrosine-kinase des VEGFRs, du PDGFR et de c-kit. Cette étude de phase III (OVAR 16) doit inclure 900 patientes. Elle évalue le pazopanib (800 mg par jour) contre placebo en maintenance pendant 52 semaines après au moins cinq cycles de carboplatine-paclitaxel.

B. BIBF-1120 (Vargatef®)

C'est un inhibiteur tyrosine-kinase antiangiogénique multicible (VEGFR, PDGFR, FGFR). L'essai en cours évalue en première ligne le BIBF-1120 (à la dose de 200 mg deux fois par jour) associé à la chimiothérapie puis en maintenance (contre placebo) (essai OVAR 12).

C. Sorafenib (Nexavar®)

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant à la fois l'angiogénèse et la RAF kinase. Une étude de phase II randomisée est close depuis peu aux inclusions. Elle évalue la toxicité et l'efficacité du sorafenib (contre placebo) chez les patientes en réponses cliniques et biologiques complètes après chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel.

III. AMG 386

À signaler l'AMG 386 [19] qui est un peptide de fusion ayant une activité anti-angiogénique. Il s'agit de la première molécule de sa classe. Il neutralise les angiopoïétines (Ang-1 et Ang-2) en inhibant leur interaction avec le récepteur Tie-2. Il ne cible donc pas le VEGF ou le récepteur au VEGF. De ce fait, les profils de toxicité sont différents. Les événements classiquement liés aux anti-VEGF (hypertension et protéinurie) n'ont pas été observés avec l'AMG 386. Des essais de phase III en première ligne sont en cours d'élaboration.

CONCLUSION

Dans l'essai GOG 128, il a été observé un bénéfice dans le bras associant carboplatine-paclitaxel-bevacizumab puis bevacizumab seul en maintenance, en survie sans récurrence et ce au prix d'une toxicité acceptable. Les résultats du protocole, ICON 7 (2 bras) seront présentés à l'ESMO et à l'IGCS en octobre 2010. En fonction de l'ensemble des données, il est possible que le standard en première ligne devienne l'association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab puis bevacizumab en maintenance. Cependant malgré ce progrès, les résultats sont encore modestes et de nombreux points restent à évaluer. Des protocoles sont déjà en cours pour tenter d'y répondre.

D'autres antiangiogéniques sont actuellement en cours d'évaluation en première ligne dans des essais de phase III, soit en association à la chimiothérapie puis en maintenance (BIBF-1120, pazopanib), soit en maintenance seule (sorafenib). Il en est de même d'autres thérapies ciblées ayant des mécanismes d'action différents. En effet, un certain nombre d'autres thérapies ciblées seront probablement actives dans des cas de profils biologiques particuliers, l'exemple étant donné par olaparib en cas de mutation BRCA1/2. Par ailleurs, chaque type histologique d'adénocarcinome a une chimiosensibilité différente, et les thérapies à proposer qui sont actuellement similaires (un seul protocole de chimiothérapie reconnu) sont probablement à individualiser. Il est donc indispensable que dans les essais menés sur les thérapies ciblées, il y ait des études transversales permettant de définir des biomarqueurs, pour cibler au mieux les populations pouvant bénéficier de chaque type de traitement. L'objectif à moyen terme vise donc à proposer à chaque patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire un traitement personnalisé, adapté à la biologie de sa tumeur et les traitements comporteront sans doute des associations de chimiothérapie et thérapies ciblées ou de thérapies ciblées entre elles. Il est clair que nous entrons dans une nouvelle ère de traitements dont nous espérons qu'ils puissent améliorer notablement la prise en charge dans la pratique quotidienne.

Bibliographie

- [1] Boudou-Rouquette P, Pautier P, Morice P, Lhommé C. Prognostic and predictive factors in epithelial ovarian cancer. *Bull Cancer* 2009;96:425-37.
- [2] Lhommé C, Joly F, Walker JL, Lissoni AA, Nicoletto MO, Manikhas GM *et al.* Phase III study of valsopodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatine alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2674-82.
- [3] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- [4] Massard C, Lhommé C, Pautier P. Intraperitoneal chemotherapy in first-line combination treatment for advanced ovarian cancer. *Bull Cancer* 2007;94:398-404.
- [5] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Seiji Isonishi, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K, for the Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331-1338.
- [6] de La Motte Rouge T, Petrella MC, Michels J, Even C, Balleyguier C, Duclos J, Mazon R, Morice P, Pautier P, Lhommé C. Nouvelles molécules et thérapeutiques moléculaires ciblées dans les adénocarcinomes ovariens de stades avancés. *Bull Cancer* 2009 Dec;96(12):1215-24.
- [7] Ruegg C, Mutter N. Antiangiogenic therapies in cancer: achievements and open questions. *Bull Cancer* 2007;94:753-62. 10.
- [8] Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:5165-71.
- [9] Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L *et al.* Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.
- [10] Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H *et al.* Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-6.
- [11] Diaz JP, Tew WP, Zivanovic O, Konner J, Sabbatini PJ, dos Santos LA, Abu-Rustum NR, Chi DS, Aghajanian C, Barakat RR. Incidence and management of bevacizumab-associated gastrointestinal perforations in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2010;116:335-339.
- [12] Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007;105:3-6.
- [13] Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010 Jun;117(3):497-504.
- [14] Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, Genesen M, Graham C, Bader K *et al.* A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:771-6.
- [15] Campos SM, Dizon DS, Cannistra SA, Roche M, Krasner CN, Berlin ST *et al.* Safety of maintenance bevacizumab after first-line chemotherapy for advanced ovarian and mullerian cancers. *J Clin Oncol* 2007;25:(suppl)abstr 5517.
- [16] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Walker JL, Homesley HD, Fowler J *et al.* Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010;28:7s(suppl)abstr LBA1.
- [17] Konner JA, Grabon D, Pezzulli S, Iasonos A, Sabbatini P, Hensley M *et al.* A phase II study of intravenous (IV) and intraperitoneal (IP) paclitaxel, IP cisplatin, and IV bevacizumab as first-line chemotherapy for

optimal stage II or III ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27.

[18] McMeekin DD, Lanneau G, Curiel J, Moore K, Walker J, Mannel R. Phase II study of intravenous (IV) bevacizumab and paclitaxel, and intraperitoneal (IP) cisplatin, followed by bevacizumab consolidation for advanced ovarian (O) or peritoneal (P) cancers. *J Clin Oncol* 2009;27.

[19] Karlan BY, Oza AM, Hansen VL, Richardson GE, Provencher DM, Ghatage P *et*

al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients (pts) with recurrent ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:7s (suppl; abstr 5000).

[20] Rose PG, Edwards RP, Finkler N, Seiden M, Duska L, Krasner CN *et al.* Phase 3 study: Canfosfamide (C, TLK286) plus carboplatin (P) versus liposomal doxorubicin (D) as 2nd line therapy of platinum (P) resistant ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2007;25:(suppl;abstr LBA5529).