

Anti-angiogéniques et cancer de l'ovaire

Anne Floquet

Institut Bergonié, Bordeaux, France

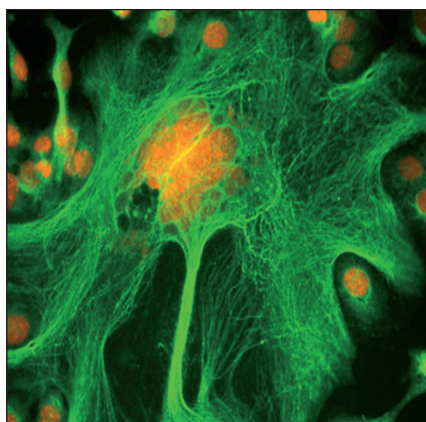
a.floquet@bordeaux.unicancer.fr

L'essai ROSIA (clinicaltrials.gov NCT01239732), a été présenté sous forme de poster par Mendiola, qui a exposé son design et les caractéristiques de la population recrutée. Faisant suite aux résultats des deux essais princeps GOG 0208 et ICON 7, son objectif principal est d'évaluer la tolérance du bévacizumab (à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines) en association à la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel puis en traitement d'entretien pendant 36 cycles ou jusqu'à progression, chez les patientes présentant un carcinome épithélial de l'ovaire de stades I à haut risque, IIB à IV, opéré d'emblée ou en chirurgie d'intervalle après au plus 4 cycles ; le nombre maximal de cycles de chimiothérapie étant de 8. Outre cette possibilité de chirurgie d'intervalle, on retient les particularités suivantes : inclusion des carcinosarcomes, choix du schéma hebdomadaire du paclitaxel à la dose de 80 mg/m²/J, J1-8-15 avec reprise à J21 ou schéma toutes les 3 semaines. Les objectifs secondaires sont l'efficacité du bévacizumab, la durée de la réponse et la survie globale. Des études biologiques exploratoires (en option) ont été prévues dans le but de définir les marqueurs de réponse mais aussi les mécanismes d'échappement aux traitements, ainsi que ceux responsables des effets secondaires observés. De décembre 2010 à juillet 2012, 1 039 patientes ont été incluses dans cette étude internationale. Leurs caractéristiques les plus notables sont les suivantes : âge médian 56 ans avec 11,9 % de femmes de plus de 70 ans, chirurgie d'intervalle dans 14,3 % des cas, dose de bévacizumab à 15 mg/kg dans 90 % des cas et schéma de chimiothérapie majoritairement sur 3 semaines (93 %). Les premiers résultats de tolérance sont attendus en 2013.

La session plénière concernant les cancers gynécologiques a fait la part belle aux traitements anti-angiogéniques dans le cancer de l'ovaire avec trois communications. Dans le cadre d'un essai sur l'intérêt du brivanib, agent inhibiteur de VEGF-

R et FGF-R, testé dans les tumeurs solides, Kaye a présenté les résultats obtenus dans la sous-population des tumeurs de l'ovaire, soit 126 cas. Toutes étaient lourdement prétraitées par chimiothérapie (≤ 2 lignes : 24 % et ≥ 3 lignes : 76 %) et avaient pu recevoir un/des traitement(s) anti-angiogénique(s) auparavant (18 % des cas dont 14 % avec bévacizumab). Une efficacité a été notée avec 12 % de RP et 32 % de MS, y compris dans le groupe ayant déjà reçu un anti-angiogénique (RP : 17 % et MS : 30 %), et ce au prix d'une tolérance acceptable, les principales toxicités de grade ≥ 3 étant biologique (augmentation des transaminases) et de la fatigue. Peut se discuter l'intérêt de l'association avec une chimiothérapie et du meilleur moment de l'introduction de ce traitement au cours de la prise en charge du cancer de l'ovaire. D'autres molécules multi-cibles partagent cette activité anti-VEGFR et anti-FGFR comme le cediranib et le nintedanib.

Dans le cadre de l'actualisation des données de l'essai AURELIA, Poveda a montré les courbes de survie sans progression de chacune des 3 cohortes de chimiothérapie en situation de rechute résistante au platine d'un cancer de l'ovaire (paclitaxel hebdomadaire, topotécan, doxorubicine liposomale pégylée) avec ou sans bévacizumab, confirmant ainsi



les données rapportées à l'ASCO 2012 en population globale en faveur de l'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie. Ainsi, en cas de chimiothérapie par paclitaxel, la médiane de survie sans progression passe de 3,9 mois à 10,4 mois (HR = 0,46) ; avec doxorubicine liposomale pégylée, de 3,5 mois à 5,4 mois (HR = 0,57) ; et avec topotécan de 2,1 mois à 5,8 mois (HR = 0,32). L'attribution du type de chimiothérapie n'étant pas randomisée dans cette étude, il n'est pas possible de faire de comparaison directe entre les différentes cohortes.

Goff a rapporté les résultats de la troisième analyse intermédiaire de l'essai OCEANS, comparant en rechute sensible au platine l'association carboplatine-gemcitabine avec ou sans bévacizumab. Ceux-ci sont en faveur de la persistance d'un rapport bénéfice/risque en faveur du bras avec bévacizumab ; il est noté une survie après re-progression permettant la reprise d'un grand nombre de lignes de traitements, le bras contrôle recevant plus de bévacizumab, ce qui pourrait avoir un impact sur l'analyse de la survie globale.

Colombo, discutant de cette session, conclut à la démonstration du bénéfice clinique apporté par le bévacizumab que ce soit en première ligne ou en rechute sensible ou non au platine. Cependant, plusieurs zones d'ombre persistent, notamment en ce qui concerne sa dose et le meilleur moment de son introduction. La longueur de la survie après progression ainsi que le taux important de cross-over risquent d'être responsables de l'absence de bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale.

Enfin, Eisenhauer, lors du symposium intitulé « De la science à la pratique clinique », a repris l'état des lieux sur l'apport des anti-angiogéniques dans le cancer de l'ovaire. C'est avec le bévacizumab que le plus grand nombre de données est disponible à ce jour, d'autres molécules sont en cours d'évaluation en phase III (pazopanib, cediranib, nintedanib). Si ces traitements n'améliorent pas la survie globale, sont-ils en mesure d'améliorer le confort et d'avoir un impact sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie ? La recherche de facteurs prédictifs de réponse à ces traitements onéreux et non dénués d'effets secondaires reste également à ce jour un but à atteindre.

Conflits d'intérêts : essais cliniques (ICON 7, AURELIA, ROSIA) ; interventions ponctuelles (Roche).