

Un léiomyosarcome utérin avancé ou métastatique...

Anne Floquet

Institut Bergonié, Bordeaux, France

<a.floquet@bordeaux.unicancer.fr>

• Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, Mannel RS, Behbakht K, Bakkum-Gamez JN, Michael H. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1180-5.

Cette étude concerne les patientes présentant un léiomyosarcome utérin avancé ou métastatique, histologiquement documenté et dont la(les) cible(s) est (sont) mesurable(s) selon RECIST 1.1, non accessible à un traitement locorégional et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ou d'agents anti-angiogéniques.

Méthodologie

Il s'agit d'une phase III randomisée en double aveugle versus placebo comparant gemcitabine-docétaxel avec (bras expérimental) ou sans (bras standard) bévacizumab et dont l'objectif principal était la survie sans progression ; la survie globale et le taux de réponses étaient des objectifs secondaires.

La randomisation était stratifiée sur l'antécédent de radiothérapie pelvienne (oui/non). L'inclusion de 130 patientes était prévue, à partir de l'hypothèse statistique d'une augmentation de la médiane de survie sans progression de 2,7 mois dans le bras expé-

mental (4 mois attendus dans le bras chimio seule et 6,7 mois dans le bras expérimental, soit un HR de 0,60 avec une puissance de 83 %).

Une analyse intermédiaire avec règles d'arrêt pour futilité était prévue après progression pour au moins 70 patientes.

Schéma de traitements

J1 : Gemcitabine 900 mg/m² IV pendant 90 min suivi de bévacizumab 15 mg/kg pendant 90 min (puis 60 min puis 30 min) ou son placebo.

J8 : Gemcitabine 900 mg/m² IV pendant 90 min et docétaxel 75 mg/m² pendant 60 min. Une prescription de filgrastim à 5 µg/kg/j

en sous-cutané de J9 à J12 ou de pegfilgrastim 6 mg en sous-cutané à J9 ou J10 était systématique.

Une dose réduite de gemcitabine (675 mg/m²) et de docétaxel (60 mg/m²) était prévue quand une radiothérapie pelvienne avait été antérieurement réalisée. Le traitement était délivré jusqu'à progression ou toxicité.

L'efficacité était contrôlée tous les 2 cycles par un scanner TAP avec application des critères RECIST 1.1.

Résultats

Du 4^e trimestre 2009 au 2^e trimestre 2013, 107 patientes ont été incluses (54 dans le bras standard et 53 dans le bras expérimental) (tableau 1).

Les inclusions ont été arrêtées précocement pour futilité à la suite de l'analyse intermédiaire.

Les principales caractéristiques des patientes étaient les suivantes (bras standard/bras expérimental) : âge médian (56,2 mois/54,8 mois), traitement antérieur par hormonothérapie (7,4 %/5,7 %), antécédent de radiothérapie pelvienne (20,4 %/20,8 %). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de patientes pour ces paramètres.

L'ajout du bévacizumab n'a pas augmenté significativement les toxicités de grade 3

Tableau 1. Résultats en fonction du type de traitement.

	Gemci-docétaxel-placebo N = 54	Gemci-docétaxel-bevacizumab N = 53
Taux de réponses objectives	17 (31,5 %)	19 (35,8 %), p = 0,69
Durée médiane de réponse	8,6 m (1,3-30,2)	8,8 m (1,7-32,8)
Médiane de survie sans progression	6,2 m (IC95% 2,9-9,9 m)	4,2 m (IC95% 3,1-8,4 m) HR 1,12, p = 0,58
Médiane de survie globale	26,9 m (IC95% 15,9-32,1 m)	23,3 m (IC95% 16,6-27,3 m) HR 1,07, p = 0,81
% de patientes en survie sans maladie à 12 mois	26,4 %	25 %
% de patientes en survie à 12 mois	74,7 %	71 %

ou 4, notamment hématologique et thromboembolique. Quatre patientes sur 53 ont présenté une HTA de grade 3. Il n'y a eu aucun nouveau signe de toxicité avec l'association du bévacizumab à la combinaison gemcitabine-docétaxel.

Avec un suivi médian de 25 mois, aucune différence significative entre les deux bras n'a été observée, que ce soit en taux de réponses objectives, en durée médiane de réponse ou en survie sans progression ou globale.

Parmi les patientes incluses, 24, soit 23 % de l'effectif (12 dans chaque bras), ont arrêté le traitement pour une raison autre que la toxicité ou la progression : 2 pour réponse complète, 15 pour réponse partielle et 7 pour maladie stable. Le nombre médian de cycles reçus au moment de l'arrêt était de 9 (5-23 cycles). Le temps médian entre arrêt et re-progression de la maladie a été dans ce sous-groupe de 5,7 mois (2-19,5 mois), ce qui suggère la possibilité de prévoir, après la constatation de ces évolutions, l'arrêt du traitement au profit d'une surveillance.

Conclusion de l'article

Le bévacizumab en association à la chimiothérapie par gemcitabine-docétaxel :

- n'apporte aucune nouvelle toxicité ;
- ne permet d'augmenter de façon significative ni le taux de réponses objectives, ni la durée médiane de réponse, ni la survie sans progression ou la survie globale.

En conséquence, le traitement par gemcitabine-docétaxel reste un standard en première ligne pour les léiomyosarcomes utérins avancés... mais à quelles doses ? En effet, dans cette phase III, les taux et durée de réponse observés avec une dose de docétaxel de 75 mg/m² au lieu des 100 mg/m² évalués antérieurement suggèrent une efficacité comparable de la combinaison gemcitabine-docétaxel 75 mg/m² avec une toxicité moindre.

Ce qu'il faut retenir

Un essai de phase III dans une pathologie rare est possible. Le point fort de cette étude réside dans le ciblage exclusif des léiomyosarcomes utérins chez des patientes

n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Cette population est donc de ce point de vue très homogène.

Le bévacizumab n'apporte aucun bénéfice en association à la combinaison gemcitabine-docétaxel, ce qui fait poser la question du rôle des agents anti-angiogéniques dans ce type de pathologie.

On rappelle la phase III PALETTE [1] ayant comparé un placebo au pazopanib et permis de valider, avec un gain en survie sans progression de 3 mois, mais sans bénéfice en survie globale, la place du pazopanib dans les sarcomes des tissus mous métastatiques (à l'exception des liposarcomes). La place des anti-angiogéniques dans le traitement des léiomyosarcomes utérins avancés reste encore à préciser.

Liens d'intérêts : Roche (Board gynécologie).

Référence

1- Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, *et al.* Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 1879-86.