



## Cancer épithélial de l’ovaire Une autre façon d’introduire un anti-angiogénique dans le traitement initial... en attendant la cible !

Anne Floquet  
Institut Bergonié, Bordeaux, France  
<a.floquet@bordeaux.unicancer.fr>

**L**e cancer épithélial de l’ovaire est encore le plus souvent découvert à un stade avancé. Malgré les efforts portés sur la qualité de la chirurgie et les traitements médicaux, les rechutes sont fréquentes et la possibilité de guérison après rechute reste exceptionnelle.

L’optimisation des modalités du traitement initial reste donc une priorité.

Plusieurs études menées ces années passées ont montré l’intérêt de l’apport du bevacizumab (GOG, ICON 7) en première intention en association avec une chimiothé-

rapie, puis seul en maintenance pour une durée de 12 à 15 mois ; cet intérêt existe aussi en situation de rechutes sensibles ou non à la chimiothérapie, comme l’ont montré les essais OCEANS et AURELIA, respectivement. Les résultats de l’étude OVAR 16, phase III internationale randomisée (1:1) en double aveugle, comparant, après traitement initial par chirurgie et chimiothérapie par l’association platine-taxanes, le pazopanib (pazo) à un placebo (p), ont été présentés par A. du Bois à l’ASCO cette année (abst LBA5503). Les

patientes devaient être en rémission complète ou présenter une maladie non progressive ; de plus, la tumeur devait avoir un volume limité (inférieur à 2 cm) à l’issue du traitement initial, au moment de la randomisation dans l’étude. Le pazopanib (inhibiteur de VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR  $\alpha$  et  $\beta$ , c-KIT) était administré à la dose de 800 mg/j pendant 2 ans. L’objectif principal était la survie sans progression. 940 patientes ont été incluses en 14 mois ; la majorité relevait des stades III et IV (91 %), avec un taux élevé de rémissions complè-

**Tableau 1. Comparaison des résultats de trois essais de phase III d’agents anti-angiogéniques dans les cancers de l’ovaire.**

Essai [référence]	GOG 0218 [2]	ICON 7 [3]	OVAR 16 [1]
Nombre de patientes	1 800	1 520	940
Population étudiée	Stades FIGO III après réduction optimale ou suboptimale Stades IV	Population 1 (toutes les patientes) : Stades I-IIA grade 3 ou cellules claires Stades IIB-IV Population 2 (haut risque) : Stades III > 1 cm et stades IV	Après chirurgie et CT (au moins 5 cycles) Stades II-IV En réponse complète ou absence de progression et tumeur résiduelle < 2 cm
Pourcentage de type séreux	85	69	73
Traitement	Bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines 15 mois maximum	Bevacizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines 12 mois maximum	Pazopanib 800 mg/jour  24 mois maximum
Résultats : survie sans progression (*)	CT + placebo puis placebo en maintenance : 12 mois CT + beva puis beva en maintenance : 18,2 mois	Population 1 : CT : 17,4 mois CT + beva puis beva en maintenance : 19,8 mois Population 2 (**): CT : 10,5 mois CT + beva puis beva en maintenance : 16 mois	Placebo : 12,3 mois Pazopanib : 17,9 mois
Différence ( $\Delta$ ), rapport de risque (HR) et intervalle de confiance à 95 %	$\Delta$ = 6,2 mois HR = 0,645 [0,551-0,756]	Population 1 : $\Delta$ = 2,4 mois HR = 0,87 [0,77-0,99] Population 2 : $\Delta$ = 6,5 mois HR = 0,73 [0,60-0,93]	$\Delta$ = 5,6 mois HR = 0,766 [0,643-0,911]

CT : chimiothérapie ; beva : bevacizumab.

(\*) Analyse présentée avec censure du CA125 ; (\*\*) Analyse en sous groupe.

tes (85 %) au moment de la randomisation. Le temps médian séparant le diagnostic de la randomisation était semblable dans les deux bras (bras p : 7,1 mois, bras pazo : 7 mois).

Le profil de tolérance observé a été celui attendu pour ce type de classe médicamenteuse, avec principalement une hypertension artérielle (HTA) (31 % gr > 2), des diarrhées, une neutropénie et des réactions biologiques hépatiques, responsables de réductions de dose pour 58 % des patientes dans le bras pazo et 14 % dans le bras p. La dose médiane de pazopanib reçue a été de 607 mg.

L'objectif principal de l'étude a été atteint avec une médiane de survie sans progression de 17,9 mois pour le bras pazo contre 12,3 mois pour le bras p, soit un gain de 5,6 mois (HR = 0,766, p = 0,0021). Après un suivi médian de 24,3 mois, il n'y avait pas de différence de survie globale entre les deux groupes. Le gain de survie sans progression est d'ampleur comparable à ce qui est rapporté dans les essais précédents avec bévacizumab (*tableau 1*). Cette étude permet de valider, dans le cancer de l'ovaire, l'apport d'un inhibiteur multi-cible de l'angiogenèse, le pazopanib, mais aussi l'introduction plus tardive d'un anti-angiogénique, reportée après le traitement initial par chirurgie et chimiothérapie par platine et taxanes. Les résultats d'études en cours avec d'autres médicaments à potentiel anti-angiogénique (AMG 386, BIBF) sont attendus prochainement.

De nombreuses questions demeurent :

- Quelles sont les patientes qui tirent le meilleur bénéfice d'un traitement anti-angiogénique ?
- Quel est le meilleur moment de son introduction au cours de la maladie ?

En conclusion, cette étude offre une nouvelle option de traitement de première ligne. Il reste à travailler sur les facteurs prédictifs de réponse mais aussi sur la pharmacocinétique du pazopanib pour personnaliser les prescriptions en vue d'améliorer l'index thérapeutique d'une classe thérapeutique non exempte d'effets secondaires.

**Liens d'intérêts** : Roche (essai ICON7) et GSK (essai OVAR16).

## Références

1. du Bois A, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst LBA 5503.
2. Burger RA, *et al.* N Engl J Med 2011 ; 365 : 2473-83.
3. Perren TJ, *et al.* N Engl J Med 2011 ; 365 : 2484-96.