

Le bevacizumab : la première thérapie ciblée et premier anti-angiogénique des cancers épithéliaux de l'ovaire

Frédéric Selle, Maxime Japkowicz, Ingrid Alexandre

APREC (Alliance Pour la Recherche en Cancérologie) - Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

frederic.selle@tnn.aphp.fr

Les résultats de l'étude GOG-0218 [1] (Gynecologic Oncology Group) ont été présentés, en séance plénière, à l'ASCO 2010. Il s'agit d'un essai de phase III randomisé, en double aveugle concernant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire avancé (ou tubaire ou péritonéal primitif), en 1^{re} ligne après chirurgie de debulking. Cet essai a comparé au bras contrôle paclitaxel/carboplatine, un 1^{er} bras qui associe cette chimiothérapie au bevacizumab sans maintenance, et un second bras contenant cette triple association suivie du maintien du traitement par bevacizumab tous les 21 jours à la posologie de 15 mg/kg pendant 12 mois. L'objectif principal, modifié en cours d'étude, était la survie sans progression (SSP). Mille huit cent soixante-treize patientes ont été incluses ; elles présentaient une maladie réellement avancée avec 26 % de stade IV et 40 % de chirurgie non optimale (résidu > 1 cm). En terme d'efficacité, l'association paclitaxel/carboplatine/bevacizumab sans maintien du bevacizumab n'apporte aucun bénéfice de survie

par rapport au bras contrôle avec une SSP respective de 11,2 vs. 10,3 mois ($p = 0,08$). Seul le bras avec le maintien du traitement par bevacizumab montre une SSP significativement prolongée (14,1 mois, $p < 0,0001$). Il s'agit donc du premier essai de phase III avec une thérapie ciblée montrant un avantage significatif en terme de SSP d'environ 4 mois voire 6 mois si l'on considère uniquement la progression sur les critères RECIST. L'analyse en sous-groupe de la SSP montre que cet avantage est indépendant de l'âge, du « performans status » et du stade ; il paraît meilleur pour les patientes en chirurgie optimale et les résultats de l'étude ICON 7 n'en seront que davantage attendus ! Il faut souligner dans cette étude les chiffres de SSP bien inférieurs (environ de 7 mois) aux données de la littérature des autres essais de phase III. Les données de survie globale ne démontrent aucun avantage à l'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie ; qu'il y ait ou non maintien du traitement anti-angiogénique, après la chimiothérapie. Cependant, il faut garder en

mémoire le recul limité de cet essai. Concernant les toxicités, on retrouve celles observées habituellement avec le bevacizumab avec 20 % d'HTA de grade > 2 et moins de 3 % d'événements digestifs tels que les perforations et/ou fistules, ces dernières survenant plutôt précocement pendant l'association du bevacizumab à la chimiothérapie et moins fréquemment durant la phase du maintien de bevacizumab après chimiothérapie.

De nouvelles molécules pour cibler l'angiogenèse

D'autres anti-angiogéniques de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase sont en cours d'évaluation dans le cancer de l'ovaire en phase III (pazopanib, BIBF 1120) ; cette année, un nouvel anti-angiogénique mérite d'être mis en avant : il s'agit de l'AMG 386, anticorps monoclonal fusionné avec un peptide qui inhibe l'angiogenèse par une neutralisation de la fixation des angiopoéitine 1 et 2 sur leurs récepteurs Tie2. Une étude de phase II [2] randomisée en double aveugle portant sur 161 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire traitées par paclitaxel hebdomadaire + placebo ou AMG 386 3 mg/kg/semaine ou AMG 386 10 mg/kg/semaine montrent en premier lieu un bon profil de tolérance sans hypertension ni thrombose ou événements digestifs et les résultats sont prometteurs avec des TR objectifs, respectivement de 27 %, 19 % et 37 % et une SSP médiane de 7,2, 5,7 et 4,6 mois sans différence selon le caractère résistant ou pas au platine.

Références

1. Burger RA, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 18s.
2. Karlan BY, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 15s.

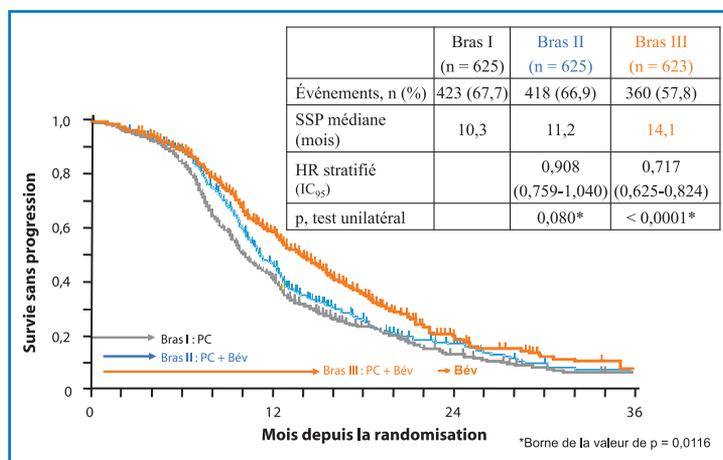


Figure. Survie sans progression.