



Ovaire en rechute sensible : un schéma novateur !

Anne Floquet

Institut Bergonié, Bordeaux, France

[<a.floquet@bordeaux.unicancer.fr>](mailto:a.floquet@bordeaux.unicancer.fr)

Qu'il s'agisse de rechutes sensibles au platine ou non, pour les patientes n'ayant jamais reçu de bévacyzumab, le traitement indiqué peut être une chimiothérapie avec bévacyzumab [1, 2].

En situation de rechute, de nombreuses molécules à action anti-angiogénique sont actuellement évaluées en recherche clinique dont le cédiranib. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase oral ciblant les VEGFR 1, 2 et 3 ainsi que KIT. Son efficacité en monothérapie, pour des patientes en première ou deuxième rechute n'ayant jamais reçu de traitement anti-angiogénique, a été démontrée dans une étude de phase II ayant inclus 47 patientes en rechute sensible ou non. La dose administrée dans cette étude était de 40 mg par jour pour les 11 premières patientes, réduite à 30 mg par jour par la suite, en raison de toxicités de grade 3 spécifiques de cette classe : HTA, fatigue et diarrhées. Des réponses partielles et des stabilisations à 16 semaines ont été observées, soit un taux de bénéfice clinique de 30 % sans nette différence selon la sensibilité ou non au platine [3]. Ces données ont conduit à une phase III randomisée en double aveugle comparant, en situation de rechute sensible, chimiothérapie avec platine (6 cures) associée à un placebo ou au cédiranib à la dose de 20 mg par jour, lequel était poursuivi ou non en maintenance à l'arrêt de la chimiothérapie, pendant 18 mois ou jusqu'à progression (essai ICON 6). Les résultats ont été présentés au congrès européen de cancérologie en 2013. Cette

étude a inclus 456 patientes. L'administration du cédiranib pendant la chimiothérapie, puis en maintenance, a permis un gain en survie sans progression de 3,2 mois et en survie globale de 2,7 mois, en comparaison avec le bras standard, qui comportait chimiothérapie plus placebo, suivi de placebo en maintenance [4]. Ces résultats restent préliminaires, la publication de cette étude étant en attente. L'étude qui a été présentée par Liu à Chicago [5] est une phase II ouverte, randomisée 1:1, comparant, pour les cancers ovariens de haut grade avec ou sans mutation d'un gène BRCA, en première rechute sensible au platine (intervalle libre ≥ 6 mois), l'olaparib à la dose de 400 mg deux fois par jour à l'olaparib à la dose de 200 mg deux fois par jour associé au cédiranib à la dose de 30 mg par jour. Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression. La population présentait plus de mutations BRCA qu'en situation standard (environ 50 % contre environ 10 %), la répartition entre les deux groupes ne montrait pas de différence significative. De façon intéressante, le taux de réponse s'est montré significativement supérieur pour l'association par rapport à la monothérapie par olaparib (TRO 79,6 % versus 47,8 %, $p = 0,002$). La survie sans progression apparaît également significativement supérieure : elle est de 17,7 mois pour l'association et de 9 mois pour l'olaparib seul ($p = 0,005$, HR 0,42, IC 95 : 0,23-0,76). Les données ne sont pas matures pour la survie globale. Si l'on s'intéresse maintenant au statut

mutationnel, les résultats sont dignes d'intérêt : dans le groupe des patientes avec mutation d'un gène BRCA, la survie sans progression ne se trouve pas augmentée par l'association (SSP : 16,5 mois versus 19,4 mois, $p = 0,16$, HR 0,55, IC 95 : 0,24-1,27) ; en revanche, dans le groupe de patientes sans mutation BRCA, la survie sans progression est significativement augmentée par l'ajout du cédiranib à l'olaparib (SSP : 16,5 mois versus 5,7 mois, $p = 0,008$, HR = 0,32, IC95 : 0,14-0,74). Ces résultats sont cohérents avec les données de l'étude de phase II avec le cédiranib seul mentionnée auparavant.

Quant aux effets secondaires observés, s'ils sont tolérables pour l'olaparib seul conformément à ce qui est déjà connu (fatigue gr 3 : 11 %), ils sont notablement augmentés par l'association avec cédiranib (fatigue de grade 3 : 27 %), tout en ajoutant la toxicité propre du cédiranib (HTA de grade 3 : 39 %, diarrhées de grade 3 : 23 %). Ces toxicités chroniques sont très différentes de celles de la chimiothérapie. Quatre patientes ont arrêté le traitement combiné pour toxicité : une fistule vaginale, une nécrose vasculaire, une perte de poids et une myélodysplasie.

Au vu de ces résultats, les conclusions que l'on peut tirer de cette étude sont les suivantes :

- chez les patientes avec une mutation BRCA identifiée, l'olaparib donne seul des résultats cliniquement pertinents, l'ajout de cédiranib n'apporte qu'une toxicité supplémentaire sans bénéfice ;

– chez les patientes sans mutation BRCA identifiée, l'association permet de « récupérer » une efficacité comparable à celle de la monothérapie par olaparib des femmes avec mutation BCRA.

Néanmoins, ces résultats, pour stimulants qu'ils soient, nécessitent d'être confirmés dans une population plus large et ne doivent pas faire mésestimer les effets secondaires observés, notamment d'ordre digestif. Ils posent également la question de la dose minimale efficace des deux médicaments associés pour observer l'effet requis. Dans cette étude, la réduction de dose a été de 77 % pour l'association et de 24 % pour l'olaparib seul. Enfin, ces résultats posent de nouvelles questions comme celle du choix du meilleur candidat anti-angiogénique à associer à un anti-PARP et de l'intérêt de cette association en situation de résistance au platine, les anti-PARP ayant montré leur efficacité dans cette population.

En bref, une présentation « provocante » avec un concept nouveau associant deux thérapies ciblées, entièrement per os, à modes d'action complémentaires et sans chimiothérapie, faisant apparaître des résultats tout à fait spectaculaires qui restent toutefois à valider sur des effectifs plus importants en essayant de limiter les effets toxiques.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Aghajanian C, et al. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2039-45.
2. Pujade-Lauraine E, et al. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1302-8.
3. Matulonis U, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5601-6.
4. Ledermann JA, et al. European Cancer Congress, A 10, September 30, 2013.
5. Liu J, et al. 2014 ASCO Annual Meeting. LBA 5500.