



Cancer de l'ovaire : place des anti-angiogéniques

Thibault de La Motte Rouge

Service d'oncologie médicale, Groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris

[<thibault.delamotterouge@psl.aphp.fr>](mailto:thibault.delamotterouge@psl.aphp.fr)

Le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de décès par cancer chez la femme et la première cause de décès par cancer gynécologique. En France, le nombre de nouveaux cas est estimé à environ 4 700 par an, avec 3 300 décès en 2006. Pour la majorité des patientes, le diagnostic est effectué à un stade avancé (stade IIIc) de la maladie. La prise en charge actuelle repose sur une exérèse chirurgicale la plus complète possible suivie d'une chimiothérapie combinant sels de platine et taxanes. Cette approche permet une rémission clinique complète dans environ la moitié des cas. Cependant, la majorité des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire rechutent et décèdent. Il n'a pas été démontré actuellement que des chimiothérapies de maintenance ou de consolidation améliorent le pronostic, mais il s'agit d'une voie de recherche intéressante.

Le développement des thérapies ciblées est débutant pour le cancer de l'ovaire, mais les inhibiteurs de l'angiogénèse semblent particulièrement intéressants. Le principal médiateur de l'angiogénèse, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) joue un rôle important dans la formation de l'ascite et la progression tumorale des cancers ovariens. Les résul-

tats des essais randomisés avec le bevacizumab et les autres anti-angiogéniques sont donc attendus avec impatience, en espérant que les données encourageantes observées en phase II soient confirmées.

Données précliniques

Pour les adénocarcinomes de l'ovaire, il a été démontré par des études précliniques l'intérêt d'utiliser une stratégie anti-angiogénique. Ainsi, le blocage du VEGF par un anticorps monoclonal ciblé inhibe la formation d'ascite et retarde la progression tumorale dans des modèles animaux de cancer de l'ovaire [1]. Par ailleurs, il existe une surexpression des récepteurs au VEGF (VEGF-R) au niveau des cellules tumorales ovariennes. L'activation des voies de signalisation sous contrôle VEGF/VEGF-R entraîne la prolifération tumorale et augmente le potentiel invasif de la tumeur [2]. Il a également été montré que l'expression tumorale du VEGF et du VEGF-R2 est un facteur indépendant de mauvais pronostic dans les cancers de l'ovaire. De plus, l'effet antitumoral des anti-angiogéniques semble être synergique avec celui des cytotoxiques

conventionnels. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées pour inhiber l'angiogénèse :

- soit par action directe en utilisant des molécules liant le VEGF-A :
 - avec un anticorps monoclonal anti-VEGF : bevacizumab ;
 - avec un récepteur soluble du VEGF : aflibercept ;
- soit en ciblant les VEGF-R : il s'agit alors de petites molécules inhibant la partie tyrosine kinase du VEGF-R. Ces molécules ne sont souvent pas uniquement spécifiques des VEGF-R mais inhibent également d'autres récepteurs tyrosine kinase potentiellement impliqués dans l'oncogénèse et/ou dans l'angiogénèse.

Molécules ciblant le VEGF

Bevacizumab

Le bevacizumab est un des premiers anti-angiogéniques qui a prouvé son efficacité : en effet, l'utilisation du bevacizumab améliore la survie dans plusieurs types de cancer (colorectal, poumon, rein, sein). Actuellement, c'est l'anti-angiogénique pour lequel nous avons le plus de données chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Lors

Tableau 1. Principales études prospectives réalisées et en cours évaluant le bevacizumab.

Traitement	Phase	Situation	Patientes (n)	RO (%)
Bevacizumab [3]	II	Rechute	62	21
Bevacizumab [4]	II	Rechute	44	16
Bevacizumab + cyclophosphamide [5]	II	Rechute	70	24
Bevacizumab + CP [6]	II	1 ^{re} ligne	20	80
Bevacizumab + CP [7]	II	1 ^{re} ligne	58	75
Bevacizumab + oxaliplatine + docetaxel [8]	II	1 ^{re} ligne	110	62
Bevacizumab + sorafenib [9]	I/II	Rechute	13	46
CP + bevacizumab ou placebo puis bevacizumab ou placebo (GOG 0218 (3 bras))	III	1 ^{re} ligne	2 000	ND
CP + bevacizumab ou placebo puis bevacizumab ou placebo (ICON 7)	III	1 ^{re} ligne	1 520	ND
CP +/- bevacizumab (GOG 0213)	III	Rechute	660	ND
Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab / placebo (OCEANS)	III	Rechute	450	ND
Carboplatine + paclitaxel hebdomadaire + bevacizumab	III	1 ^{re} ligne	180	ND
Chimiothérapie +/- bevacizumab (AURELIA)	III	Rechute réfractaire au platine	300	ND

CP : carboplatine + paclitaxel. ND : non disponible. RO : taux de réponse objective tumorale.

des études de phase II, des taux de réponse et des durées de survie sans progression encourageants ont été observés. Cependant, il a été rapporté dans une étude un pourcentage élevé de perforations digestives (11 %) survenues principalement chez des malades ayant une carcinose péritonéale avancée [10]. Cette toxicité a retardé le développement initial de cette molécule dans les cancers de l'ovaire. Finalement, l'analyse de l'ensemble des données des études de phase II et des séries historiques a mis en évidence un taux de perforation de 5 % (16/298), soit légèrement supérieur à ce qui est observé pour les tumeurs digestives mais qui reste acceptable dans cette situation [11]. Les bons résultats observés avec le bevacizumab utilisé dans le traitement de tumeurs en rechute ou résistant au platine ont fait reconsidérer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du bevacizumab. L'association du bevacizumab à une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel en première ligne a été évaluée dans deux études de phase II, qui ont démontré la possibilité de

combiner le bevacizumab à la chimiothérapie [12, 13]. Plusieurs études de phase III en première ligne sont en cours (tableau 1). Les inclusions sont terminées dans deux essais (GOG 218 et ICON 7) mais les données ne sont pas encore disponibles. Les résultats sont attendus pour 2010 et seront peut-être rapportés lors de l'ASCO.

La chimiothérapie intra-péritonéale en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire est une approche thérapeutique très intéressante. Il est donc apparu logique d'évaluer l'apport du bevacizumab en association à une chimiothérapie intra-péritonéale. Deux équipes ont tenté d'associer le bevacizumab intraveineux à une chimiothérapie intraveineuse et intra-péritonéale selon Armstrong *et al.*, avec ou sans l'administration au huitième jour de paclitaxel intra-péritonéal. La faisabilité de cette approche a été démontrée mais une prudence particulière est recommandée concernant les complications digestives.

Par ailleurs, dans un but palliatif, le bevacizumab intraveineux semble être effi-

cace pour assécher les ascites tumorales mais entraîne une augmentation du risque de perforation chez ces malades ayant une carcinose péritonéale évoluée.

Aflibercept

L'aflibercept bloque le VEGF circulant en mimant un récepteur soluble du VEGF. Il possède une très forte affinité pour le VEGF et entraîne une diminution très importante du taux de VEGF circulant. Son développement dans les adénocarcinomes de l'ovaire est actuellement stoppé, et nous disposons uniquement de résultats d'études de phase I/II. Il a été rapporté à l'ASCO en 2007 les premières données de l'utilisation de l'aflibercept pour des patientes ayant un cancer de l'ovaire. Les résultats présentés rapportaient l'analyse intermédiaire d'une étude de phase II comparant deux doses (2 mg/kg et 4 mg/kg) d'aflibercept chez 162 patientes ayant une tumeur résistante au platine et prétraitée par chlorhydrate de doxorubicine ou topotecan (molécules utilisées en deuxième ligne). Le taux de réponse radiologique

Tableau 2. Principales études prospectives réalisées et en cours évaluant les inhibiteurs de VEGF-R.

Traitement	Phase	Situation	Patientes (n)	RO (%)
Cediranib [14]	II	Rechute	28	19
Cediranib [15]	II	Rechute	60	10
Sorafenib [16]	II	Rechute	72	4
Sunitinib [17]	II	Rechute	16	13
Pazopanib [18]	II	Rechute	17	ND
BIBF 1120 [19]	II	Rechute	44	ND
CP puis pazopanib / placebo (AGO / OVAR 16)	III	1 ^{re} ligne	900	ND
CP + BIBF / placebo	III	1 ^{re} ligne	1 300	ND
Platine +/- paclitaxel + cediranib / placebo (ICON 6)	III	Rechute	2 000	ND

CP : carboplatine + paclitaxel. ND : non disponible. RO : taux de réponse objective tumorale.

en monothérapie était de 8 %, avec diminution > 50 % du CA 125 chez 13 % des patientes. De manière intéressante, une disparition complète de l'ascite a été observée chez 7/23 (29 %) patientes. Les résultats définitifs n'ont pas été publiés mais ont fait l'objet d'un communiqué de presse. Au total, 215 patientes ont été incluses. L'objectif principal de l'étude (taux de réponse RECIST > 5 % par un panel indépendant) n'a pas été atteint. En effet, malgré les premiers résultats encourageants de l'ASCO, les taux de réponse ont été seulement de 4,6 % (bras 4 mg/kg) et 0,9 % (bras 2 mg/kg). En terme de toxicité, le traitement était bien toléré. Aucun événement indésirable inattendu n'a été observé. Les principaux effets secondaires étaient l'hypertension artérielle, la protéinurie, des perforations intestinales (1,8 %) et des thromboses (< 2 %).

Les résultats d'une autre étude de phase II de l'aflibercept chez 52 patientes ont été communiqués. L'objectif principal de cette étude était de comparer le nombre de ponctions nécessaire entre un bras expérimental avec aflibercept 4 mg/kg et un bras placebo. Les patientes incluses avaient des tumeurs résistant à la chimiothérapie classique et nécessitant des ponctions d'ascite régulières. Le nombre de ponctions d'ascite néces-

saire a été significativement réduit de près de 50 % dans le groupe traité par aflibercept, sans différence de survie entre les deux groupes.

Actuellement, le développement dans le cancer de l'ovaire est stoppé car le laboratoire préfère attendre les résultats des études de phase III dans d'autres indications, avant de décider de poursuivre un développement pour les cancers de l'ovaire.

Inhibiteurs de tyrosine kinase des VEGF-R

Plusieurs molécules ciblant les VEGF-R sont actuellement évaluées en phase III (tableau 2). Bien qu'il existe des différences entre chaque molécule, leur profil anti-angiogénique est en général assez similaire, avec un blocage des VEGF-R et du PDGF-R (cediranib, pazopanib, BIBF 1120). Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'angiogenèse les plus anciens (sorafenib, sunitinib) semblent présenter une activité antitumorale moins intéressante. En monothérapie, les taux de réponse observés avec les anti-angiogéniques inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles sont proches de ceux observés avec le bevacizumab (10-15 %), avec des stabilisations de la maladie dans

20 % à 30 % des cas. L'administration orale est le principal avantage de ces molécules. La toxicité est dose-dépendante (hypertension artérielle, asthénie, toxicité cutanée). Actuellement, ces molécules sont développées en combinaison avec la chimiothérapie et/ou en maintenance.

Cediranib (AZD2171)

Le cediranib bloque les VEGF-R, le *platelet-derived growth factor receptor* (PDGF-R) et c-kit. Deux études de phase II ont été rapportées sous forme de résumés, avec des taux de réponse prometteurs. Une étude de phase III (ICON 6) est en cours pour évaluer l'effet sur la survie. Elle comporte trois bras et inclut des patientes en rechute plus de 6 mois après la première ligne de traitement. Les bras de traitement sont : 1) platine ± taxane (six cures) puis placebo (18 mois) ; 2) platine plus cediranib ± taxane puis placebo (18 mois) ; 3) platine plus cediranib ± taxane, puis cediranib (18 mois). Cette étude nécessite d'inclure 2 000 patientes pour montrer un avantage en survie. Les résultats sont attendus pour décembre 2013.

Pazopanib (GW786034)

Le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase des VEGF-R, du PDGF-R et

de c-kit. Peu de résultats ont pour l'instant été rapportés : les résultats d'une seule étude de phase II chez 17 patientes ont été rapportés à l'ASCO 2007. Le critère de jugement reposait sur la réponse biologique (diminution du CA 125 de plus de 50 %). Avec 46 % de taux de réponse, les résultats ont été considérés suffisamment prometteurs pour que le laboratoire lance une étude de phase III (OVAR 16) chez 900 patientes. Le pazopanib est évalué en maintenance contre placebo, pendant 52 semaines après au moins 5 cycles de carboplatine plus paclitaxel.

BIBF-1120

Le BIBF-1120 un inhibiteur de tyrosine kinase anti-angiogénique multicibles bloquant les VEGF-R, le PDGF-R et le FGF-R. Il a été testé en monothérapie contre placebo dans une étude de phase II en maintenance chez des patientes ayant répondu au traitement de leur rechute. Les résultats ont été rapportés à l'ASCO 2009. Une différence significative en faveur du BIBF-1120 a été observée sur la survie sans progression à 36 semaines : 14 % [4-25] versus 5 % [0-12] (ratio de risque : 0,68 [0,44-1,07]) [19]. Le profil de tolérance du BIBF-1120 semble acceptable, similaire aux inhibiteurs de tyrosine kinase équivalents. Un essai de phase III en première ligne chez 1 300 patientes vient de débuter.

Sunitinib

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase des VEGF-R. Peu de données sont disponibles dans les cancers de l'ovaire. Le schéma continu semble plus adapté que le schéma intermittent dans les cancers en rechute avec ascite. En effet, chez des patientes ayant présenté des réponses tumorales et ayant initialement une ascite, des rebonds d'ascite ont été observés avec le schéma intermittent (50 mg 4 semaines sur 6). L'utilisation à

la dose de 37,5 mg en continu pourrait permettre d'éviter ces rebonds, mais aucune étude ne l'a démontré.

Sorafenib

En monothérapie, le sorafenib, un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant à la fois l'angiogénèse et la RAF kinase, produit un taux de réponse très faible. Cependant, il faut noter que pour le carcinome hépatocellulaire, un taux de réponse similaire a été observé, et s'est néanmoins accompagné d'une augmentation significative de la survie. Actuellement, une étude de phase II est en cours pour évaluer la toxicité et l'efficacité du sorafenib (contre placebo) chez des patientes en réponse clinique et biologique complète après chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel.

Association d'anti-angiogéniques

L'association bevacizumab-sorafenib a été évaluée en phase I chez 13 patientes : 6 réponses ont été observées (durée de réponse : 4-22 mois) mais au prix d'une toxicité sévère, cardiovasculaire, cutanée et de deux fistules [20]. Lors d'essais de phase I combinant le bevacizumab avec le sunitinib, la survenue de micro-angiopathies thrombotiques apparaissant tardivement après le début du traitement a été observée. Ces micro-angiopathies thrombotiques sont probablement liées au blocage concomitant du VEGF et des VEGF-R [21]. D'autres études de phase I sont nécessaires afin d'explorer des schémas de traitement permettant de combiner des molécules bloquant le VEGF et les VEGF-R.

Conclusion

Les anti-angiogéniques ont montré une activité intéressante dans les cancers de l'ovaire. Le bevacizumab est la molécule

la plus avancée dans le développement, pour laquelle des données de survie sans progression dans les essais de phase III devraient être disponibles en 2010.

Plusieurs questions restent posées : comment associer les progrès thérapeutiques récents comme la chimiothérapie intra-péritonéale et les anti-angiogéniques, qui augmentent le risque de perforation digestive ? Si les résultats sont positifs pour un traitement de maintenance, quelle en sera la durée ? Faudra-t-il l'arrêter à la progression tumorale ?

Références

1. Byrne AT, et al. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 5721-8.
2. Rugg C, et al. *Bull Cancer* 2007 ; 94 : 753-62.
3. Burger RA, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5165-71.
4. Cannistra SA, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5180-6.
5. Garcia AA, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 76-82.
6. Micha JP, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 771-6.
7. Campos SM, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(Suppl.) : abst 5517.
8. Rose PG, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (Suppl.) : abst 5546.
9. Azad NS, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3709-14.
10. Cannistra SA, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5180-6.
11. Han ES. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 3-6.
12. Micha JP, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 771-6.
13. Penson RT, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; sous presse.
14. Matulonis UA, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5601-6.
15. Hirte HW, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (Suppl.) : abst 5521.
16. Matei D, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (Suppl.) : abst 5537.
17. Biagi JJ, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 28 (Suppl.) : abst 5522.
18. Friedlander M, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (Suppl.) : abst 5561.
19. Ledermann JA, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (Suppl.) : abst 5501.
20. Azad NS, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3709-14.
21. Soria JC, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1359-61.