



institut**Curie**

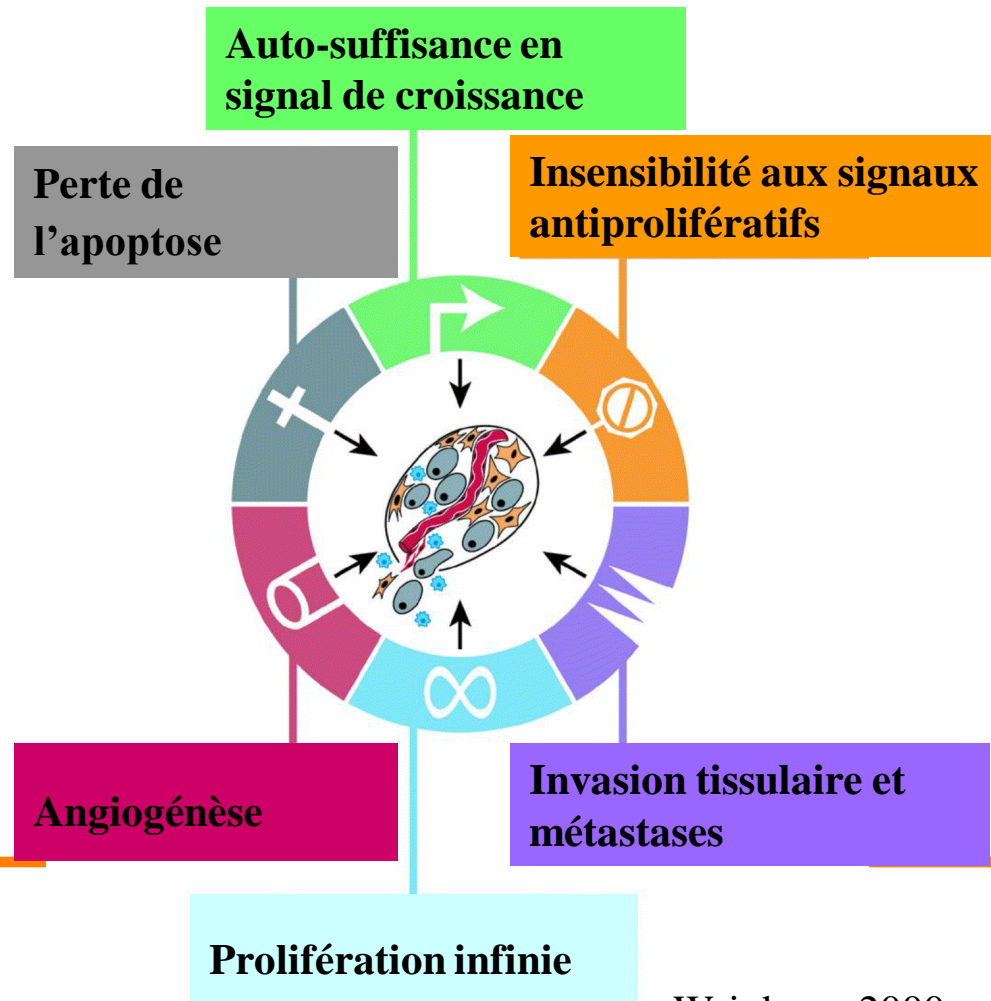
Hôpital René Huguenin – Saint-Cloud

Angiogénèse et cancers gynécologique

Dr Thibault de La Motte Rouge

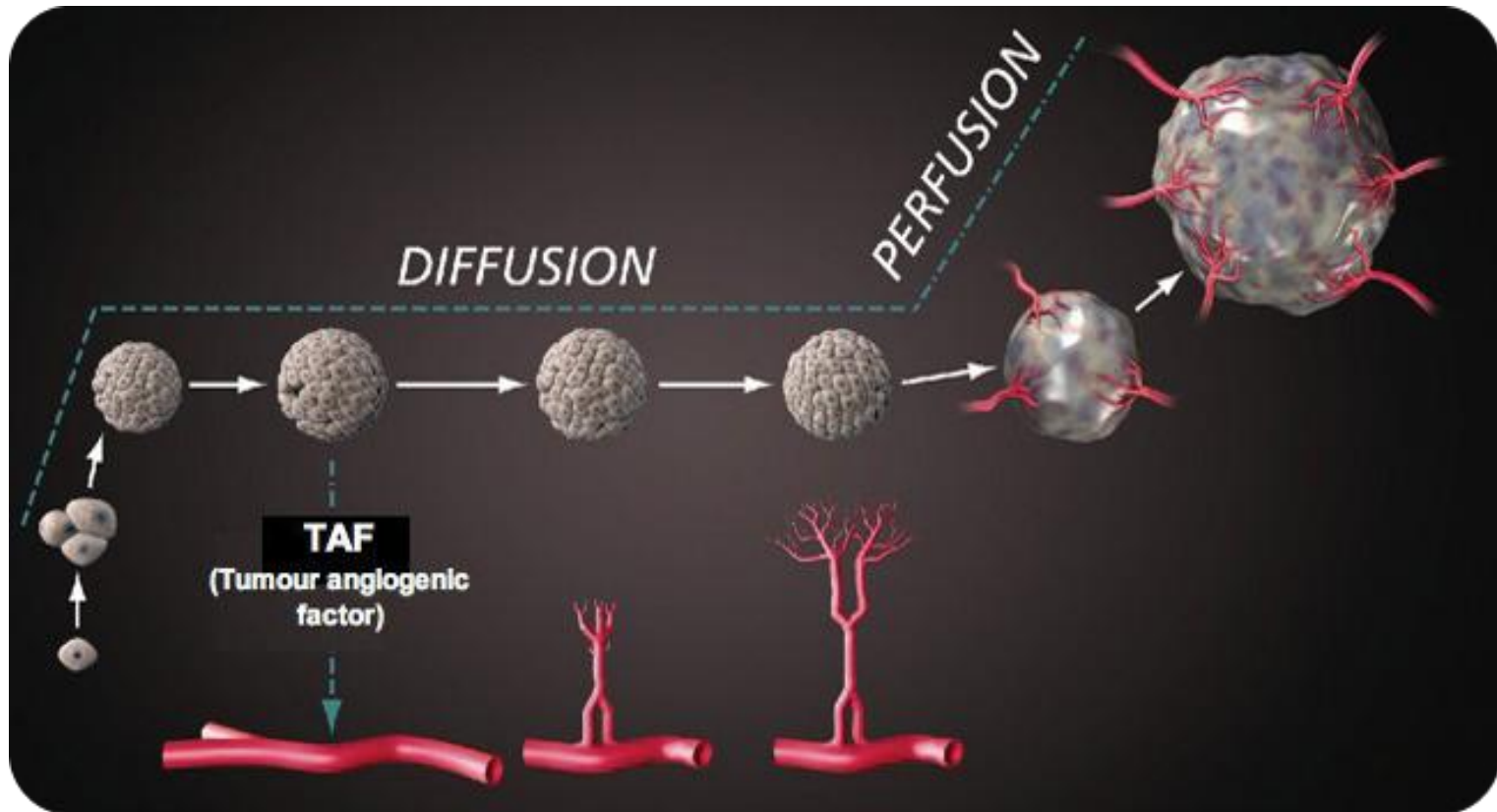
**CANCERS AU
FÉMININ 2012**

Compréhension de la biologie tumorale : les années 2000



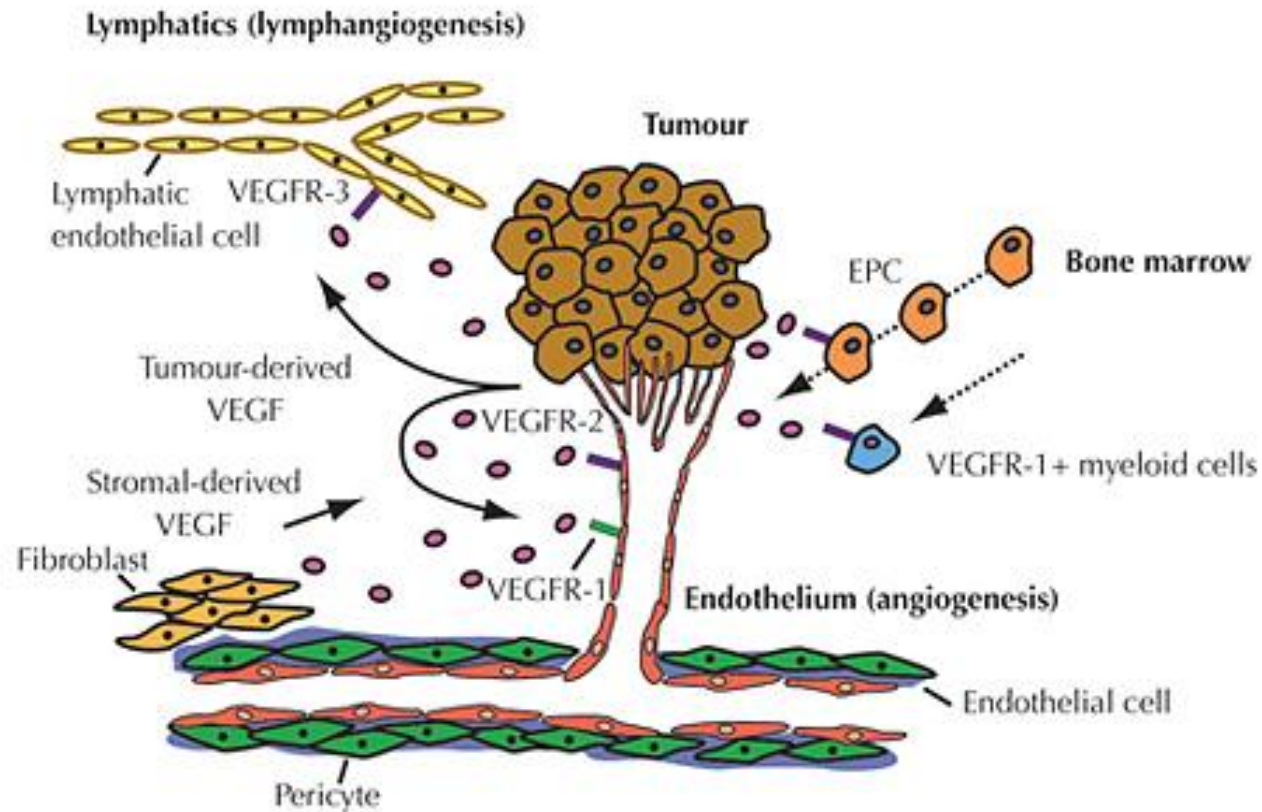
Weinberg, 2000

Angiogenèse



Antiangiogénique: inhibition VEGF, VEGFR

Angiogénèse

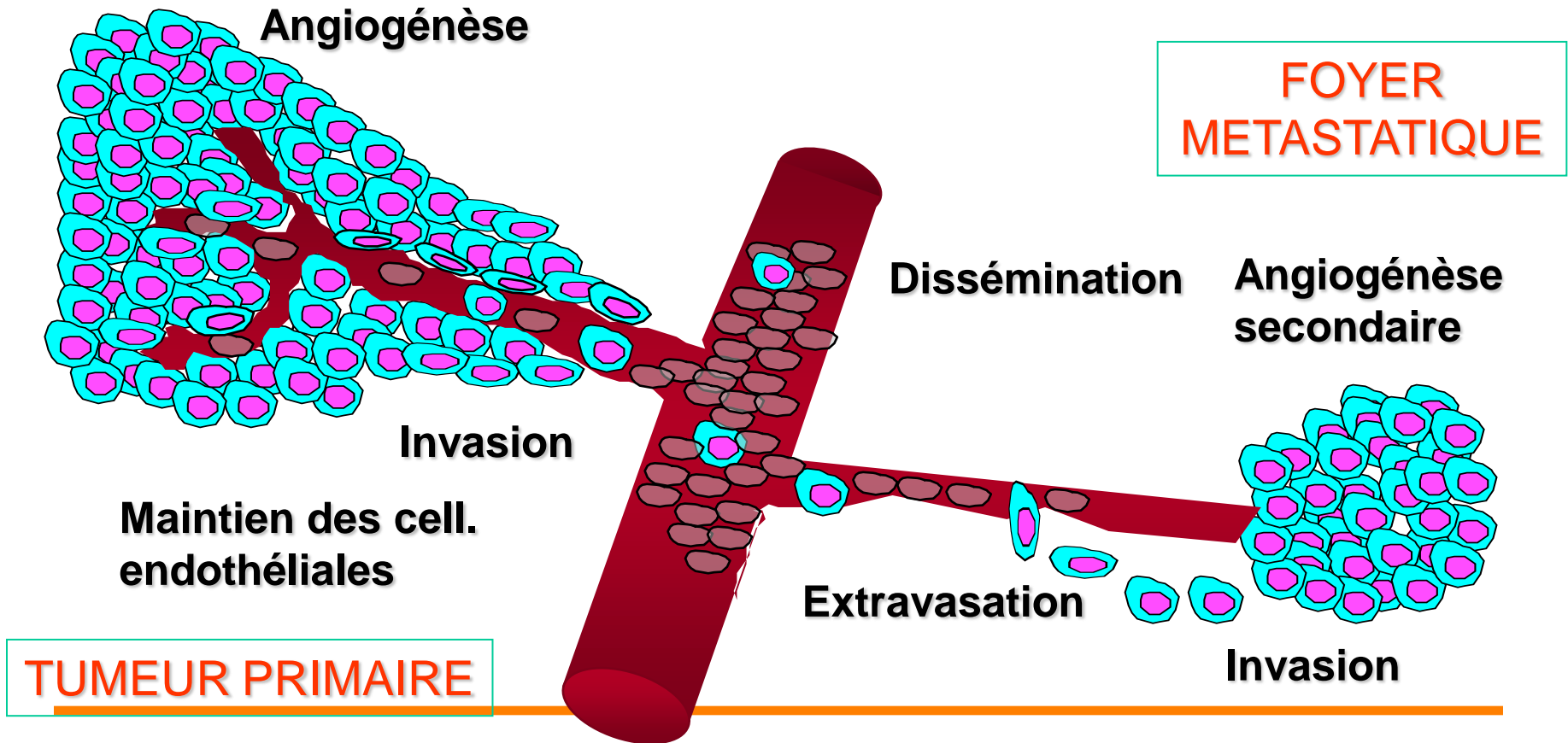


Néoangiogénèse

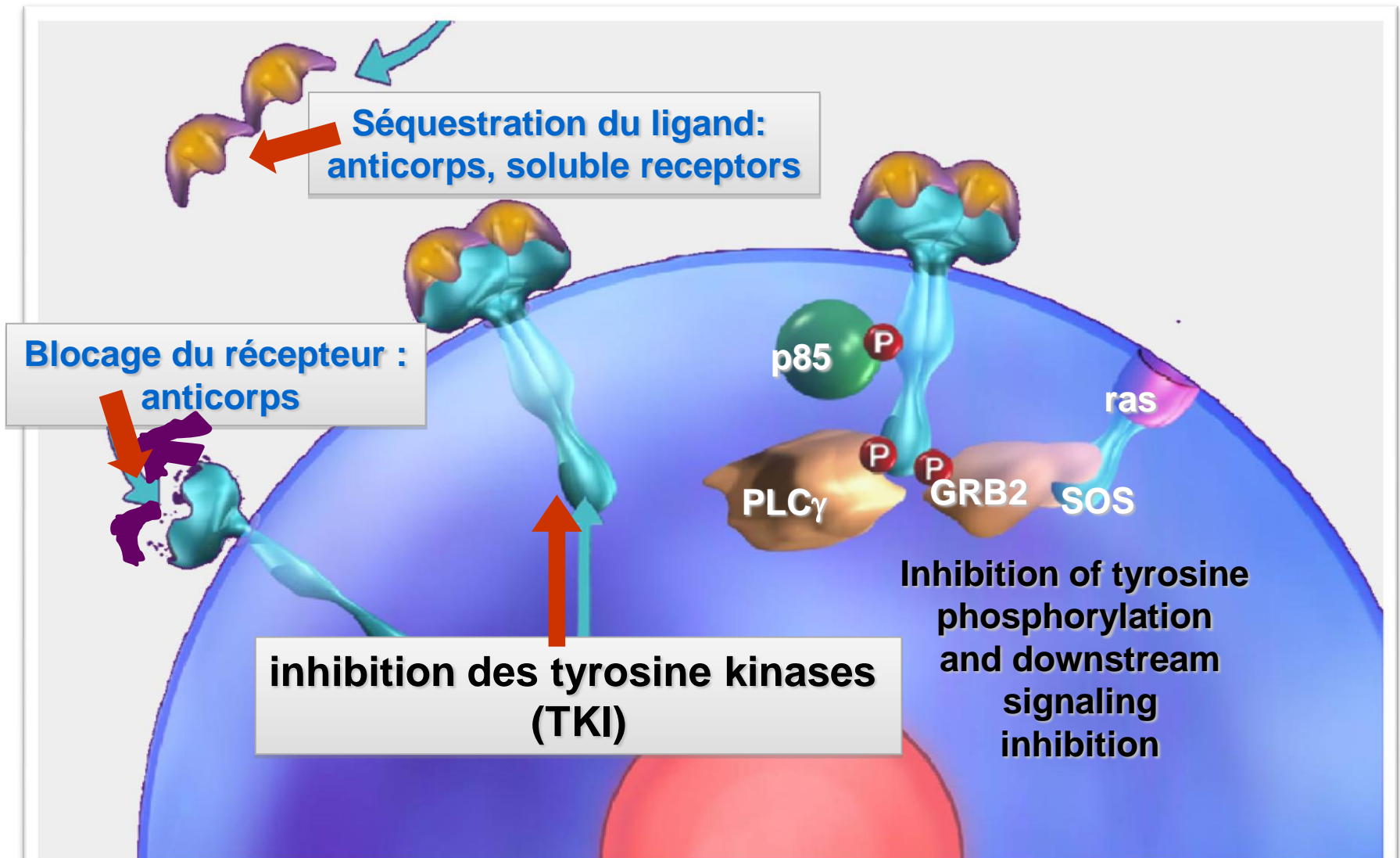
- **Les cellules tumorales peuvent former des néovaisseaux à partir de cellules endothéliales normales**
 - **Permet le développement des tumeurs**
 - **Sécrétion par la cellule tumorale de facteurs proangiogéniques: VEGF, FGF, PDGF**
-

Relations hôte-tumeur

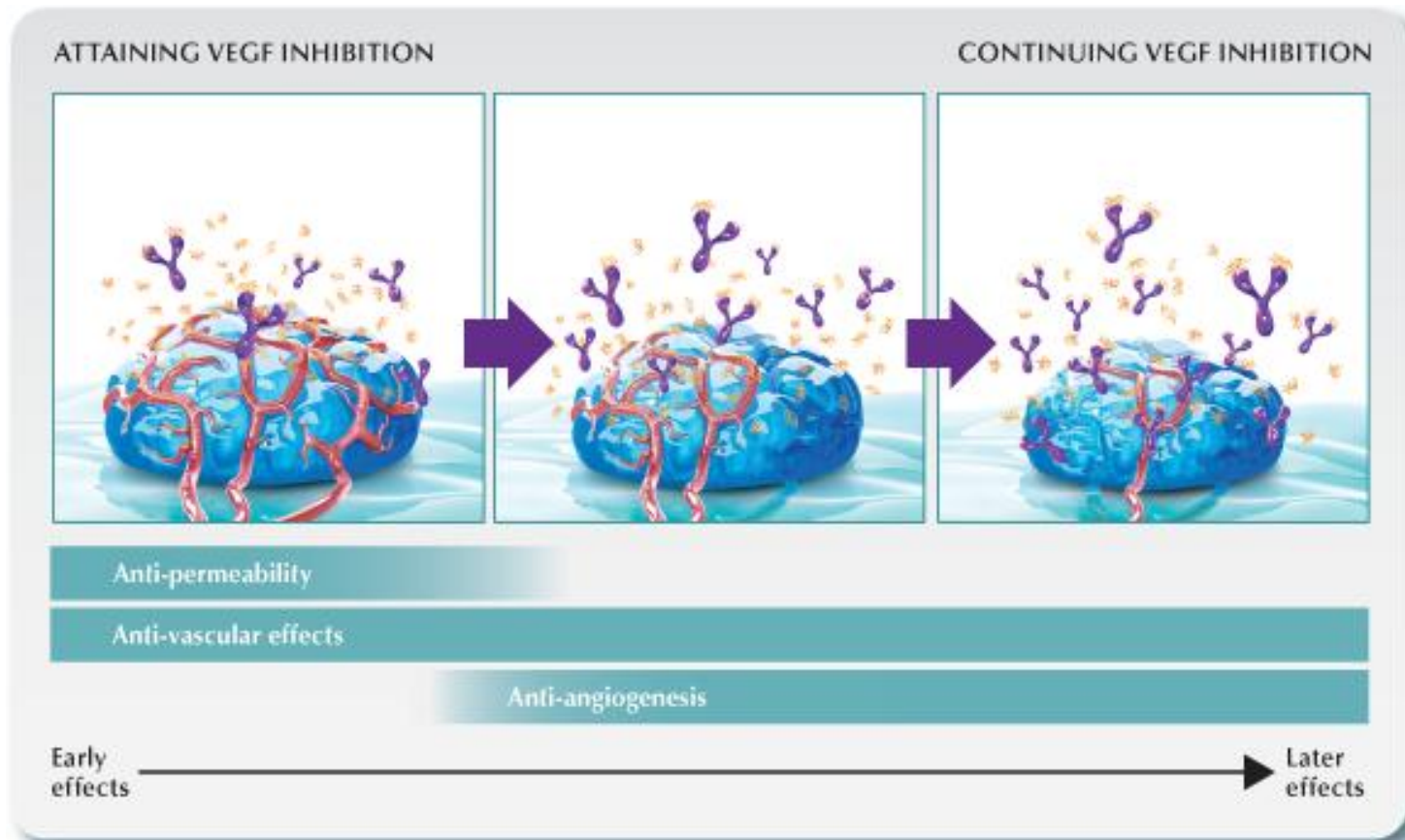
Angiogénèse, Invasion et métastases



Différentes approches pour inhiber la voie VEGF



Action des antiangiogéniques : finalement mal connue



Thérapie antiangiogéniques

Anti VEGF : ciblage vaisseaux

Bevacizumab (Avastin)

- Anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF circulant
 - Mode d'action : empêche la liaison du VEGF sur les récepteurs
- Aflibercept : développement stoppé dans le cancer de l'ovaire

Anti VEGFR : Ciblage vaisseaux (+ cellules tumorales ?)

sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), pazopanib, BIBF1120, cabozantinib ...

- Inhibiteur tyrosine kinase: recepteur au VEGF
- Mode d'action : inhibition de la signalisation induite par le VEGF

Angiogénèse et cancers gynécologiques : perspectives cliniques avec antiangiogéniques

Cancer de l'endomètre : peu étudié

Cancer du col : étude de phase III en cours

Cancer de l'ovaire : études de phase III terminées et en cours

Cancer de l'endomètre

Bevacizumab principale molécule étudiée

Phase II, 52 patients métastatiques, prétraités par chimiothérapie

Monothérapie par bevacizumab 15 mg / kg

Taux de réponse : 13,5% (1CR, 6PR) , Stabilité > 6 mois : 40% (21SD)

➔ Mérite de poursuivre le développement mais pour l'instant pas de phase III prévue.

Aghajanian, JCO, 2011

Cancer du col avancé / métastatique

Bevacizumab = principale molécule étudiée

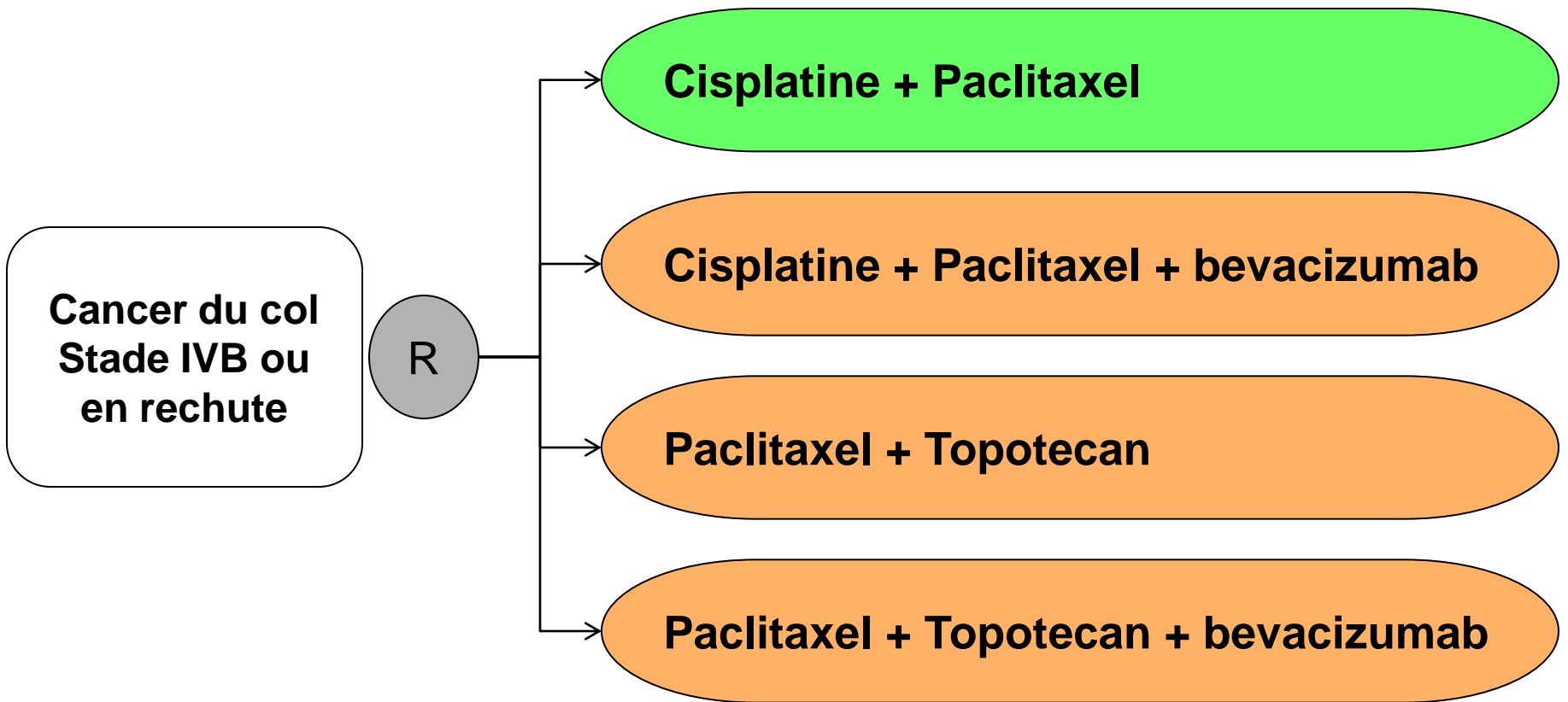
Plusieurs études de phase II soit en combinaison avec la chimiothérapie, soit en monothérapie

Taux de réponse dans une phase II en monothérapie chez 46 patients prétraités par chimiothérapie: 10,9% (5 PR)

→ Développement du bevacizumab en phase III en cours : étude GOG 0240

Monk, JCO, 2009

Cancer du col avancé / métastatique : phase III GOG 0240 en cours



Cancer de l'ovaire : VEGF et VEGFR cibles intéressantes

Expression du VEGF

→ augmente l'ascite

→ surexpression du VEGF : facteur indépendant de mauvais pronostic dans les cancers de l'ovaire

L'inhibition VEGF(R) permet de diminuer l'ascite et de réduire les tumeurs dans des modèles précliniques

Phase II bevacizumab monothérapie montrant des résultats prometteurs : taux de réponse 21%

Plusieurs études de phase III positives (en PFS) avec bevacizumab

Phase III évaluant les antiangiogéniques dans le cancer de l'ovaire

Nom	Drogue testée	Voie	Chimio	Critère de jugement	Statut
1ère ligne					
GOG 0218	bevacizumab	IV	CBBD + paclitaxel	PFS (initialement OS)	Publié
ICON 7	bevacizumab	IV	CBBD + paclitaxel	PFS	Publié
AGO / OVAR 16	pazopanib	PO	CBBD + paclitaxel	PFS	Actif
OVAR / 12	BIBF 1120	PO	CBBD + paclitaxel	PFS	Fermé
TRINOVA-3	AMG 386	IV	CBBD + paclitaxel	PFS	Actif
Rechute plat. Sensibles					
GOG 0213	bevacizumab	IV	CBBD + paclitaxel	OS	Actif
OCEANS	bevacizumab	IV	CBBD + gemci	PFS	Publié
ICON 6	cediranib	PO	Platine +/- paclitaxel	PFS	Fermé
TRINOVA-1	AMG 386	IV	Paclitaxel	PFS	Actif
Rechute plat. réfr. / résist					
AURELIA	bevacizumab	IV	Chimiothérapie	PFS	Présenté

Cancer de l'ovaire en 1ère ligne

- ➔ **GOG 218**
- ➔ **ICON7**

Première étude : GOG 218 (USA)

Présentée en 2010 à ASCO
Publiée en décembre 2011 dans NEJM

GOG-0218: Schema

**Front-line:
Epithelial OV, PP or
FT cancer**

- Stage III optimal (macroscopic)
- Stage III suboptimal
- Stage IV

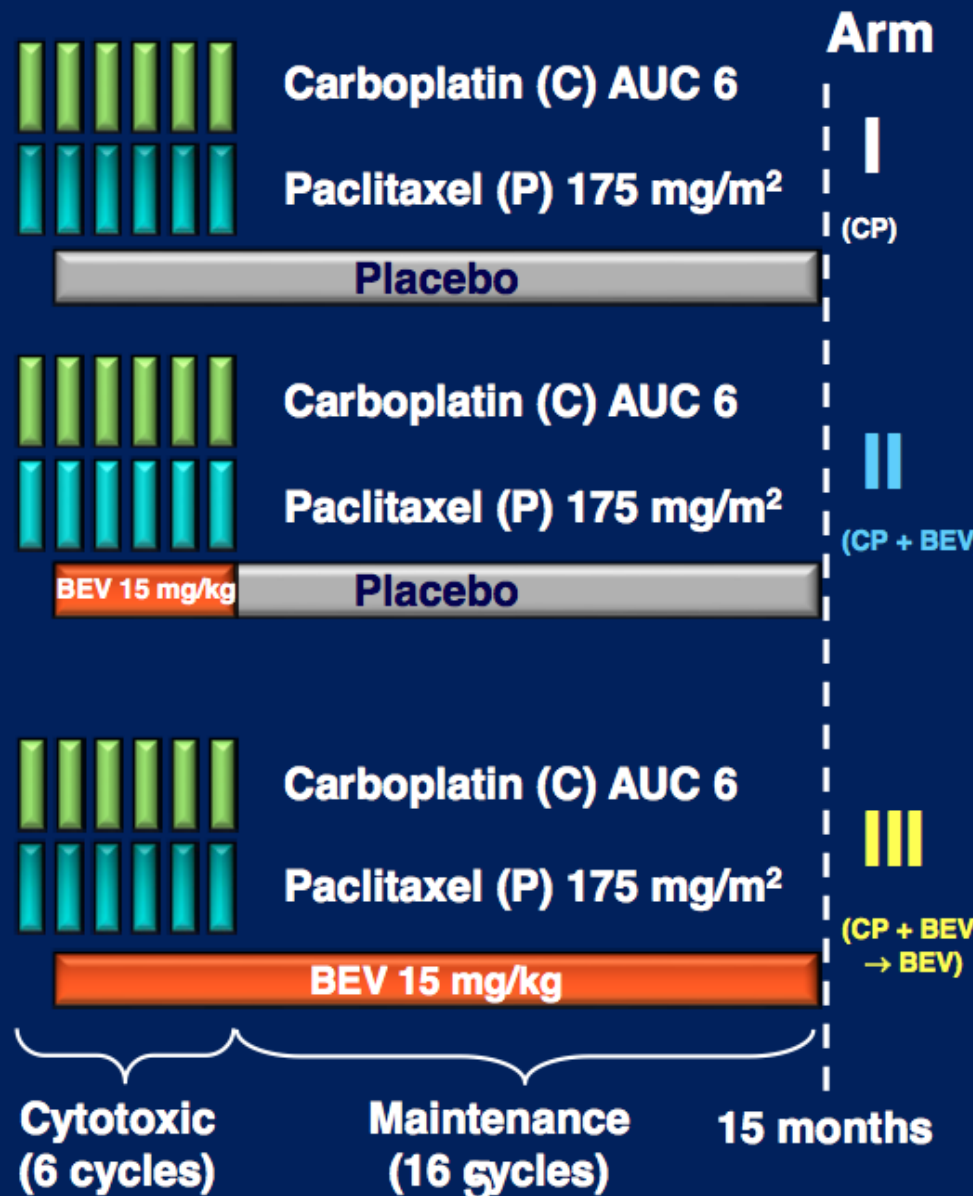
n=1800 (planned)

Stratification variables:

- GOG performance status (PS)
- Stage/debulking status

**R
A
N
D
O
M
I
Z
E**

1:1:1

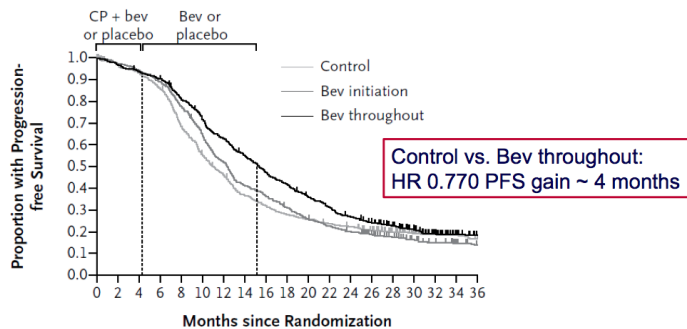


Population

Stage/debulking status — no. (%)			
III (macroscopic, ≤1 cm)	205 (32.8)	216 (34.7)	218 (34.9)
III (>1 cm)	256 (41.0)	242 (38.8)	254 (40.6)
IV	164 (26.2)	165 (26.5)	153 (24.5)
Histologic type — no. (%)§			
Serous adenocarcinoma	519 (83.0)	524 (84.1)	541 (86.6)
Endometrioid	14 (2.2)	24 (3.9)	21 (3.4)
Clear cell	23 (3.7)	20 (3.2)	12 (1.9)
Mucinous	5 (0.8)	8 (1.3)	6 (1.0)
Other or not specified	64 (10.2)	47 (7.5)	45 (7.2)
Tumor grade — no. (%)§			
3	465 (74.4)	460 (73.8)	445 (71.2)
2	86 (13.8)	97 (15.6)	102 (16.3)
1	28 (4.5)	18 (2.9)	36 (5.8)
Not graded	46 (7.4)	48 (7.7)	42 (6.7)

Résultats GOG 218 (PFS = critère principal)

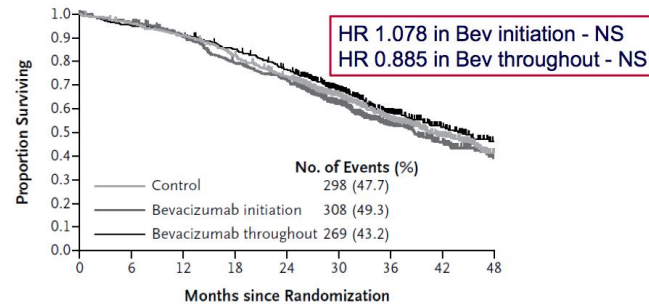
GOG-0218 - Progression Free Survival (analysis as of August 26, 2011) (N = 1873 patients)



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Control	625	535	283	169	133	78	49
Bev initiation	625	552	319	190	121	67	40
Bev throughout	623	559	386	256	162	97	56

Burger et al, N Engl J Med, 2011

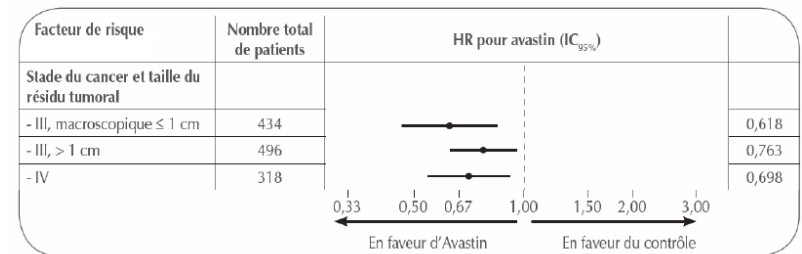
GOG-0218 - Overall Survival (analysis as of August 26, 2011) 47% of patients have died



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Control	625	595	558	506	446	322	200	116	56
Bevacizumab initiation	625	598	557	486	440	304	191	108	54
Bevacizumab throughout	623	587	561	519	463	321	201	114	62

**Amélioration significative survie sans progression
mais non significative de la survie globale**

**Pas de différence d'efficacité selon le résidu
tumoral post opératoire**



2ème étude : ICON7 (Europe)

Présentée à ESMO en 2010

Publiée en décembre 2011 dans NEJM

ICON7: Study Design

Frontline
EOC, PP or
FT cancer

- Stage I-IIA (Gr 3 or CC)
- Stage IIB/C
- Stage III
- Stage IV

n=1528

Arm A



Carboplatin
AUC 6*
Paclitaxel 175
mg/m²

Arm B



Carboplatin AUC
6*
Paclitaxel 175
mg/m²

Primary
endpoint: PFS

Secondary
endpoints: OS,
RR, safety, QOL,
cost-
effectiveness,
translational

No IRC present

Stratification variables: † **Bevacizumab 7.5 mg/kg**

- Stage / surgery
- Time since surgery
- GCIG group

12 months

*Might vary based on GCIG group.

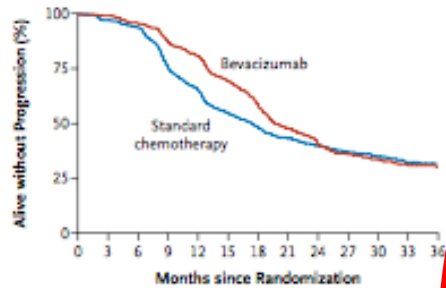
†Omit cycle 1 bevacizumab if < 4 weeks from surgery.

Population

Histology - n (%)		
Serous	529 (69)	525 (69)
Mucinous	15 (2)	19 (2)
Endometrioid	57 (7)	60 (8)
Clear cell	60 (8)	67 (9)
Mixed	48 (6)	40 (5)
Other	55 (7)	53 (7)
FIGO stage - n (%)		
I/IIA	75 (10)	67 (9)
IIB/IIC	70 (9)	70 (9)
III	14 (2)	18 (2)
IIIA	32 (4)	22 (3)
IIIB	44 (6)	45 (6)
IIIC	432 (57)	438 (57)
IV	97 (12)	104 (13)
Grade - n (%)		
Grade 1 – well	56 (7)	41 (5)
Grade 2 – moderately	142 (19)	175 (23)
Grade 3 – poorly	556 (74)	538 (71)
Unknown	10	10
Debulking surgery - n (%)		
No (inoperable)	17 (2)	13 (2)
Yes	747 (98)	751 (98)
>1cm residual disease	195 (26)	192 (26)
≤1cm residual disease	552 (74)	559 (74)

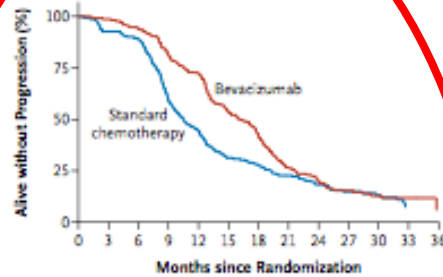
Résultats ICON7

A Updated Data, Progression-free Survival



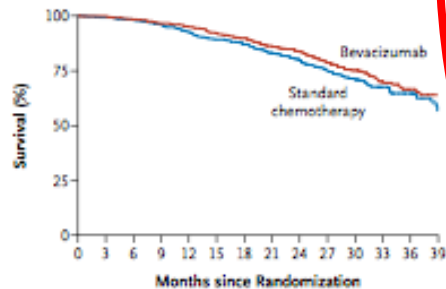
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Standard chemo-therapy	764	693	474	350	221	114	61	31	16	8	4	2	1
Bevacizumab	764	716	599	430	229	107	57	29	15	8	4	2	1

B Updated Data, Progression-free Survival in Patients at High Risk for Progression



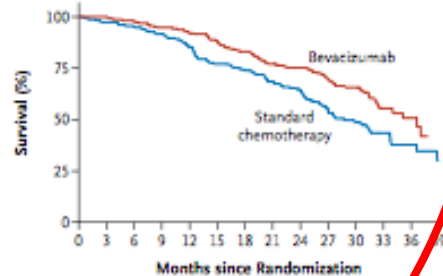
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Standard chemo-therapy	234	205	100	63	30	13	5	2	1	0	0	0	0
Bevacizumab	231	213	163	94	35	13	1	0	0	0	0	0	0

C Updated Data, Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Standard chemo-therapy	764	741	724	703	672	646	623	542	421	304	212	132	71	26
Bevacizumab	764	753	737	717	702	680	657	592	459	329	228	129	69	19

D Updated Data, Overall Survival in Patients at High Risk for Progression



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Standard chemo-therapy	234	226	219	208	194	175	166	137	107	67	46	27	15	6
Bevacizumab	231	227	222	214	208	199	186	164	134	94	61	31	18	4

Bénéfice en survie sans progression

Supérieur chez les patientes à haut risque (suboptimal st IIIc, st IV)? population GOG 218

Conclusions 1ère ligne

Population GOG 218 et ICON7 différentes : plus de cancers avancés dans GOG 218

Bevacizumab efficace pour améliorer la PFS

→ Rôle sur la survie globale ?

Quelle population en bénéficie vraiment ?

→ Probablement les stades les plus avancés

→ Pas de biomarqueur prédictif...

AMM bevacizumab (AVASTIN) obtenue

Traitement de 1ère ligne des stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV)
→ cancer épithélial de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

Posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines

- en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu’à 6 cycles de traitement**
- puis en monothérapie jusqu’à progression de la maladie ou jusqu’à 15 mois maximum ou jusqu’à toxicité inacceptable**

Cancer de l'ovaire en rechute sensible au sels de platines

➔ **OCEANS (ASCO 2011)**

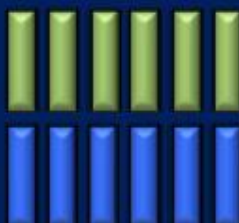
OCEANS: Study schema

Platinum-sensitive recurrent OC^a

- Measurable disease
- ECOG 0/1
- No prior chemo for recurrent OC
- No prior BV

(n=484)

CG + PL

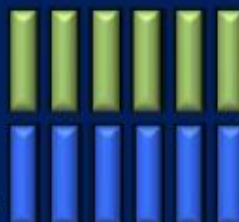


C AUC 4

G 1000 mg/m², d1 & 8

PL q3w until progression

CG + BV



C AUC 4

G 1000 mg/m², d1 & 8

BV 15 mg/kg q3w until progression

CG for 6 (up to 10) cycles

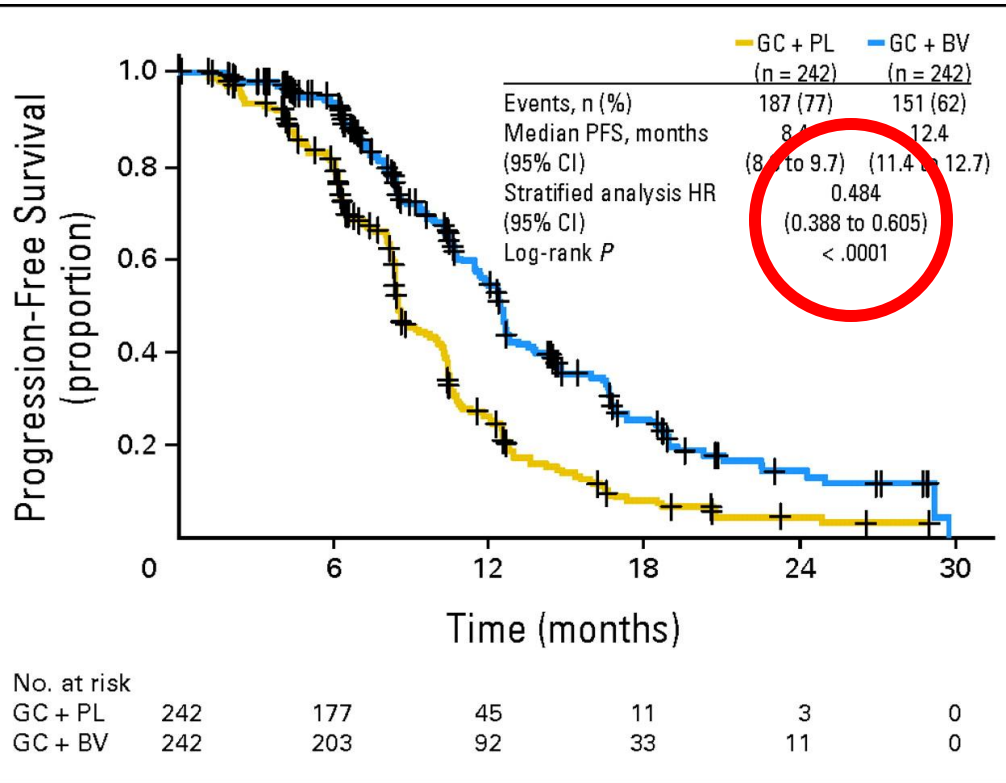
Stratification variables:

- Platinum-free interval (6–12 vs >12 months)
- Cytoreductive surgery for recurrent disease (yes vs no)

BV = bevacizumab; PL = placebo

^aEpithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer

Résultats OCEANS



→ Amélioration significative de la PFS

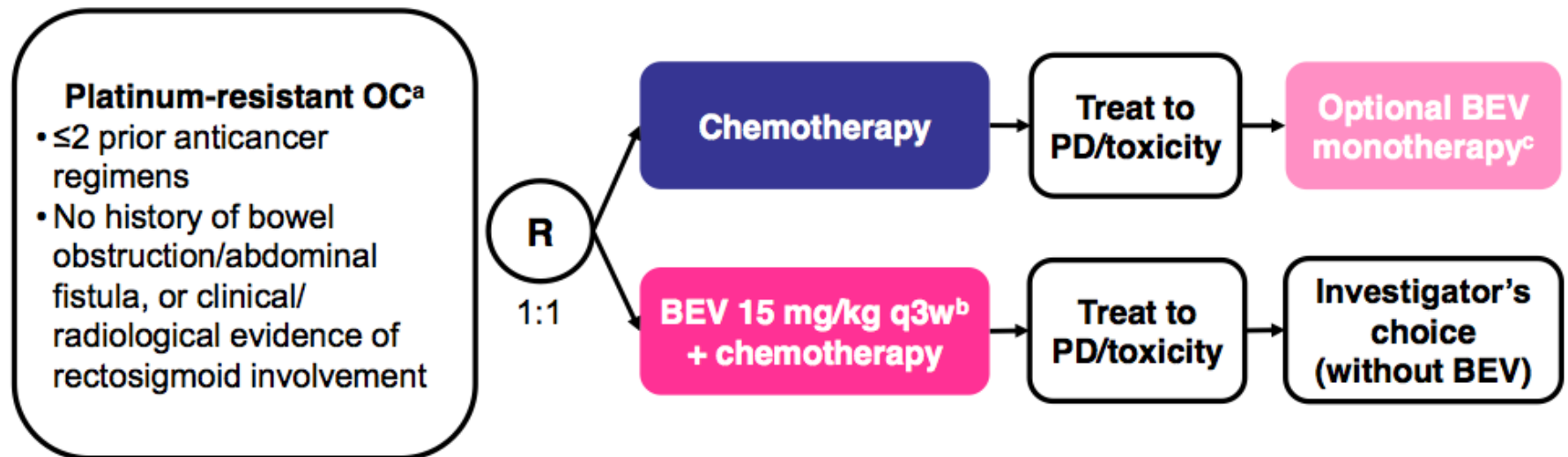
→ Résultats sur la survie globale non encore matures (mais pas de différence à l'analyse intermédiaire)

→ Cross over dans le bras n'ayant pas reçu de bev : 31% des patientes

Cancer de l'ovaire en rechute réfractaire aux sels de platine

➔ **AURELIA (ESMO 2012)**

AURELIA trial design



Stratification factors:

- Chemotherapy selected
- Prior anti-angiogenic therapy
- Treatment-free interval (<3 vs 3–6 months from previous platinum to subsequent PD)

Chemotherapy options (investigator's choice):

- Paclitaxel 80 mg/m² days 1, 8, 15, & 22 q4w
- Topotecan 4 mg/m² days 1, 8, & 15 q4w (or 1.25 mg/m², days 1–5 q3w)
- PLD 40 mg/m² day 1 q4w

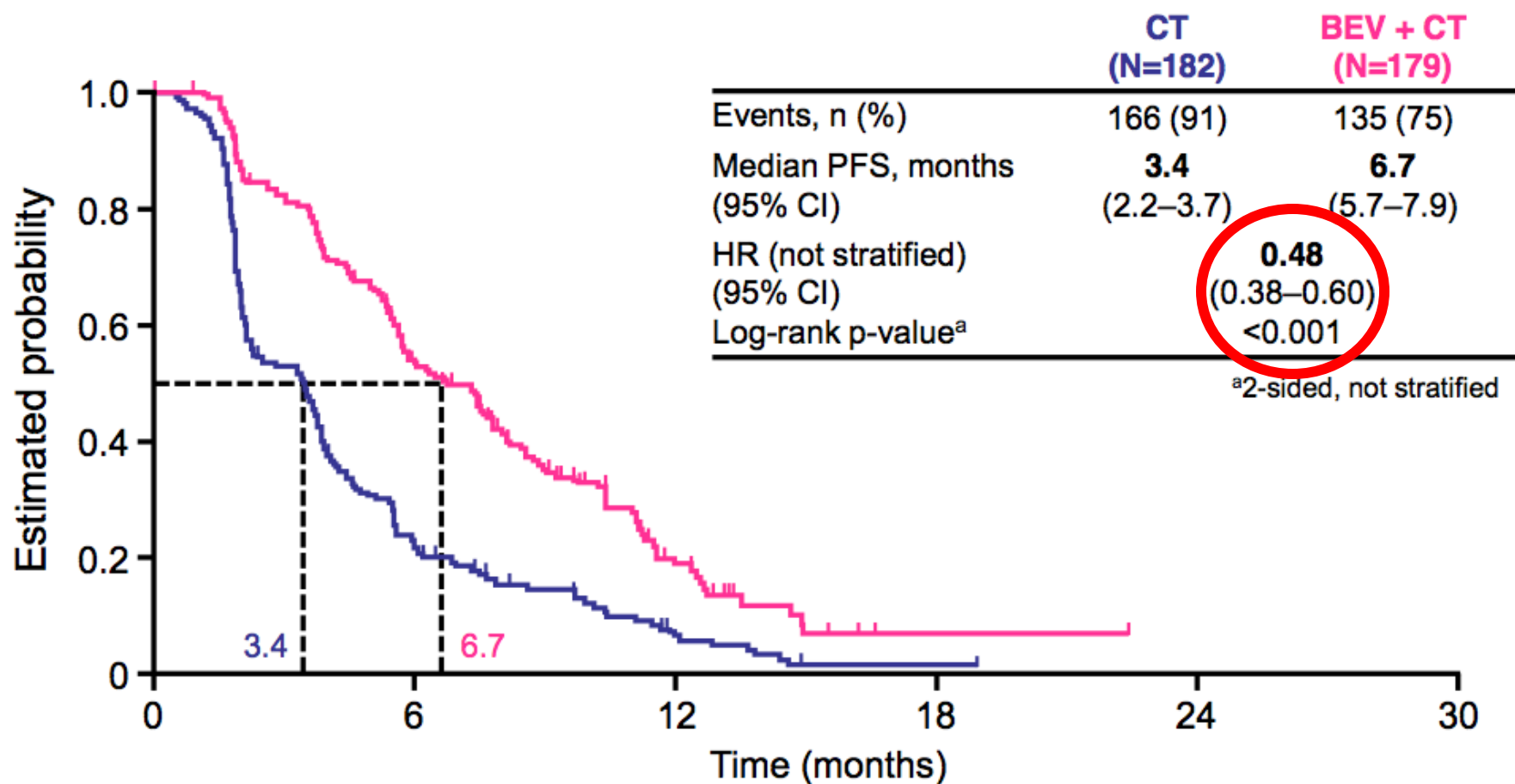
PD = progressive disease; PLD = pegylated liposomal doxorubicin

^aEpithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer

^bOr 10 mg/kg q2w

^c15 mg/kg q3w, permitted on clear evidence of progression

Progression-free survival: Overall population



No. at risk:

CT	182	93	37	20	8	1	1	0	0
BEV + CT	179	140	88	49	18	4	1	1	0

Median duration of follow-up: 13.9 months (CT arm) vs 13.0 months (BEV + CT arm)

Conclusion AURELIA

Bénéfice +++ bevacizumab

- chez les patientes de plus mauvais pronostic (platine réfractaire)**
- Quelle que soit la chimiothérapie utilisée**
- Nouveau standard de traitement dans cette population ?**

Les questions soulevées par les essais avec bevacizumab

Validité du critère de jugement utilisé : survie sans progression

→ Corrélation avec la survie globale ou un bénéfice symptomatique ?

Quelle population bénéficie le plus du traitement ?

→ HR de 0,77 à 0,87 en 1^{ère} ligne

→ HR de 0,48 en rechute platine sensible ou réfractaire au platine
- magnitude de l'effet équivalente selon le caractère résistant ou sensible au platine

→ Faudrait-il plutôt réserver le traitement à la rechute ?

→ Absence de sélection possible par biomarqueur

Utilisation du bevacizumab en pratique ...

Pour quelles patientes ?

→ Situation AMM

→ Stades III, IV

- Si résection non optimale ou incomplète
- A discuter si résection complète : rapport bénéfice / risque moins en faveur (Cf parallèle avec les études adjuvantes K colorectal)

→ Situation non AMM

- Après chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle
 - Rechute sensible ou réfractaire au platine
-

Toxicités du bevacizumab

Digestive : perforation, fistule, nécrose (de 2 à 5% selon situations)

- **Risque augmenté par le stade de la maladie (rechute > st III sub >st III optimal après chirurgie)**
- **Intérêt de l'imagerie (IRM) pour rechercher des nodules de carcinose au contact du tube digestif**
- **Survenue rapide après l'initiation du traitement**

Toxicité vasculaire : HTA, protéinurie et risque de MAT

Risque cicatriciel : attendre 28 jours post opératoire et cicatrisation complète, possibilité de débiter seulement au 2^{ème} cycle

Perspectives

Bevacizumab

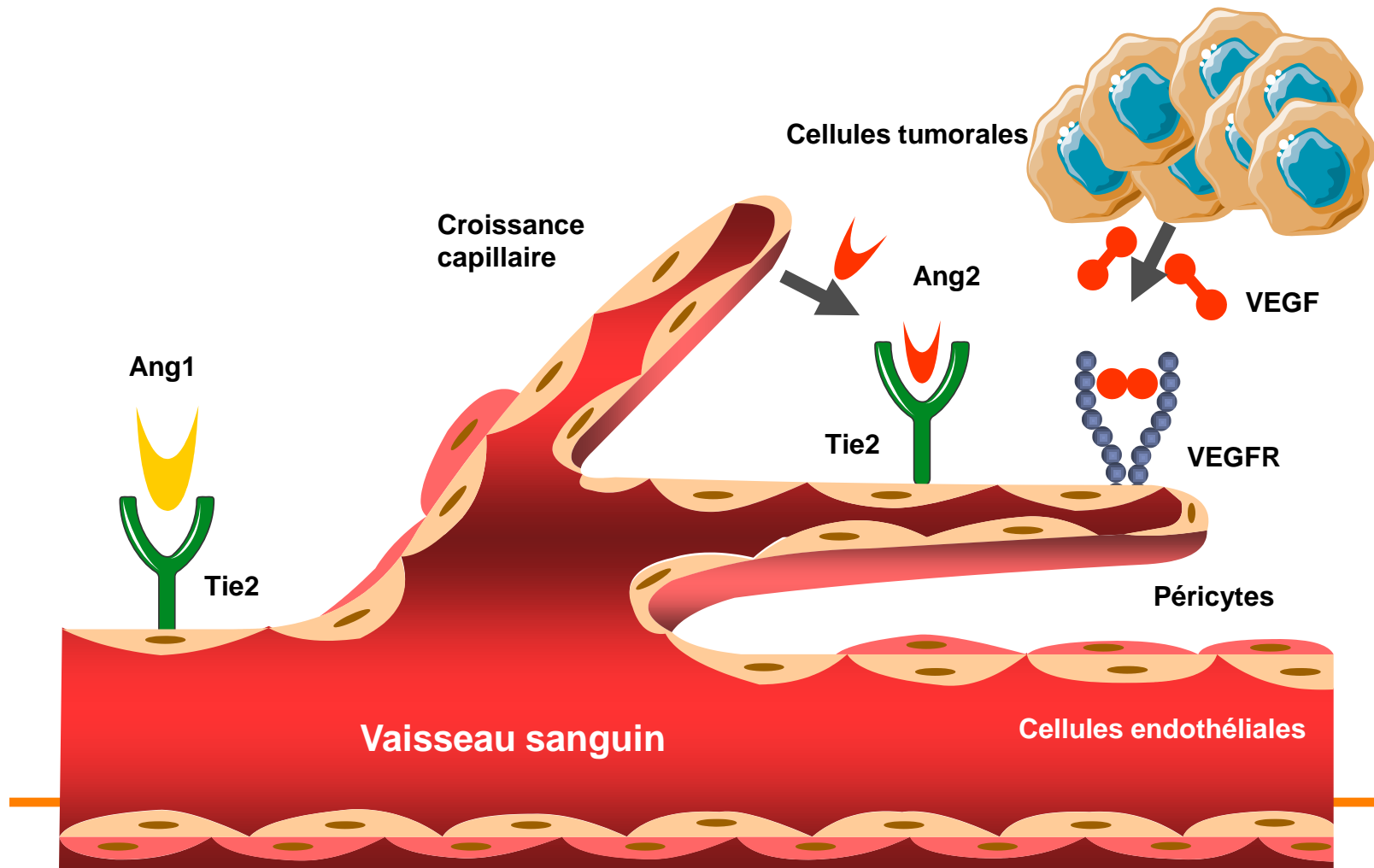
- Durée en maintenance ? Etude BOOST 15 mois vs 24 mois
- Place en néoadjuvant ? Essai ANTALYA
- Association à la chimiothérapie i.p. ? Essai GOG 0252
- Poursuite du bevacizumab à la progression ? (Cf TML CRC)

Quelle bénéfice avec les inhibiteurs du VEGFR ?

- Attente résultats pazopanib, BIBF, cediranib
Toxicité > bevacizumab ?

Nouvelle stratégie antiangiogénique : inhibiteur Angiopoïétines : AMG 386

Signalisation induite par les angiopoïétines



Phase III en cours avec AMG 386 (inhibiteur Angiopoïétines)

- ➔ **TRINOVA - 1 : patientes en rechute platine sensible ou résistante**

- ➔ **TRINOVA - 3 : patientes opérées, en combinaison avec carboplatine paclitaxel puis en maintenance**

Conclusions : inhibiteurs angiogénèse en gynécologie

Efficacité reste à démontrer pour les cancers de l'endomètre et du col

- molécule la plus étudiée : bevacizumab
- phase III en cours du GOG dans le cancer du col (et en Europe ???)

Cancer de l'ovaire : angiogénèse : cible validée

- bevacizumab actif en 1^{ère} ligne et à la rechute
- Quid des autres drogues antiangiogéniques : activité ? Toxicité ?

Doit on traiter toutes les patientes : ratio bénéfique / risque ?

Quand traiter ?

- 1^{ère} ligne : traitement si maladie en place : st IIIc subopt, st IV +++
- rechute platine sensible ou réfractaire

Merci