

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude rétrospective multicentrique comparant l'efficacité
de l'ajout du bévacicumab à la chimiothérapie chez des
patientes atteintes d'adénocarcinome séreux de bas grade
de l'ovaire métastatique d'emblée ou en première récurrence**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2024
à 18 : 00 au pôle formation

Par Eloïse BRIENNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Hortense CHEVALIER

Monsieur le Docteur Christophe DESAUW

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Cyril ABDEDDAIM

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARCAGY	Association de Recherche sur les CAncers dont GYNécologiques
BRCA	<i>BReast CAncer</i>
CA-125	<i>Cancer Antigen-125</i>
CHIP	Chimiothérapie Intra-Péritonéale
CI 95%	<i>Confidence interval 95%</i>
CR	<i>Complete Response</i>
DM	Donnée Manquante
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
GINECO	Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Études des Cancers de l'Ovaire
GOG	<i>Gynaecologic Oncology Group</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HRD	<i>Homologous Recombination Deficiency</i>
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
ICON	<i>International Collaborative Ovarian Neoplasm study</i>
IDS	<i>Interval Debulking Surgery</i>
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LGSC	<i>Low Grade Serous ovarian Cancer</i>

MAP	<i>Mitogen-Activated Protein</i>
MD	<i>Missing Data</i>
MITO	<i>Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer</i>
MS	Maladie Stable
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OCEANS	<i>Ovarian Cancer study comparing Efficacy and safety of chemotherapy and Anti-Angiogenic therapy in platiNum-Sensitive recurrent disease</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	<i>Overall Response Rate</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PARP	Poly(ADP-Ribose) Polymérase
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PDS	<i>Primary Debulking Surgery</i>
PFS	<i>Progression-Free Survival</i>
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PR	<i>Partial Response</i>
PS	<i>Performance Status</i>
RC	Réponse Complète
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RP	Réponse Partielle
SD	<i>Stable Disease</i>
TMRG	Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGF A	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Alpha</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sommaire

Avertissement	3
Remerciements.....	4
Sigles	13
Sommaire	15
Préambule	18
Introduction	19
1 Introduction générale.....	19
2 Anatomie et physiologie du cancer de l’ovaire	19
3 Les tumeurs épithéliales séreuses	20
4 Les points communs aux tumeurs séreuses de haut et bas grades	20
4.1 Clinique.....	20
4.2 Diagnostic.....	20
4.2.1 Clinique	20
4.2.2 Paraclinique	21
4.2.3 Histologie	21
4.3 Stadification	21
5 Les distinctions entre les tumeurs séreuses de haut et bas grades	22
5.1 Physiopathologie	22
5.2 Épidémiologie	22
5.3 Aspect moléculaire	23
5.4 Thérapeutiques.....	24
5.4.1 En première ligne.....	24
5.4.2 Lors de la récurrence.....	27
5.5 Pronostic.....	30
6 Objectif	31
Article en Anglais	32
Introduction	32
1 Introduction.....	32
2 Material and methods	33
2.1 Study design.....	33
2.2 Patient eligibility.....	33
2.3 Endpoint	34

2.3.1	Primary endpoint.....	34
2.3.2	Secondary endpoints	34
2.4	Patients and data.....	34
2.5	Statistical analysis	35
2.6	Regulatory framework	35
3	Results.....	36
3.1	Patient population.....	36
3.1.1	Flow chart	36
3.1.2	Clinico-pathological characteristics of the overall population.....	36
3.1.3	Clinico-pathological characteristics according to whether or not bevacizumab was prescribed	38
3.1.4	Therapeutic characteristics according to time of inclusion and whether or not bevacizumab was prescribed	40
3.2	Oncological outcomes	47
3.2.1	Best response according to bevacizumab prescription in overall population	47
3.2.2	Best response according to time of inclusion and whether or not bevacizumab was prescribed	48
3.2.3	Progression free survival	49
3.2.4	Overall survival	51
3.2.5	Factors associated with the prescription of bevacizumab and progression free survival	54
3.3	Toxicity	55
4	Discussion	57
5	Discussion en français.....	59
5.1	Points essentiels des résultats	59
5.2	Limites et forces de l'étude.....	60
5.3	Perspectives	61
	Conclusion en Français	62
	Liste des tables.....	63
	Liste des figures.....	64
	Références	65
	Annexes.....	71
1	Classification chirurgicale FIGO par stade du cancer des ovaires, des trompes de Fallope et du péritoine (d'après [71])	71
2	Details of chemotherapy and bevacizumab protocol discontinuation and modifications at diagnosis.....	72

3	Details of chemotherapy protocol discontinuation and modifications at diagnosis for patients included at recurrence	73
4	Details of chemotherapy protocol discontinuation and modifications at recurrence.....	73
5	Best response according to timing of inclusion (N=61)	74
6	Best response according to bevacizumab prescription (N=13) –Surgery and CC0 74	
7	Best response according to bevacizumab prescription (N=5) – Surgery with post-surgical tumor residue	74
8	Progression free survival – Patients included at diagnosis	75
9	Overall survival – Patients included at recurrence	76
10	Follow-up	77

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Introduction générale

Le cancer de l'ovaire est le 7ème cancer en termes d'incidence dans le monde avec 300 000 nouveaux cas recensés en 2018 [1], 151 900 décès en 2012 [2] et 161 000 décès en 2015 [3]. En France, 5 193 nouveaux cas de cancer de l'ovaire ou des annexes ont été comptabilisés en 2018 [4].

C'est la première cause de décès par cancer gynécologique en France (3 479 décès en 2018) et dans les pays développés.

2 Anatomie et physiologie du cancer de l'ovaire

L'ovaire est un organe situé dans la cavité abdominale. Il est constitué de trois tissus :

- L'épithélium recouvrant les ovaires,
- Les follicules ovariens, nommés également « cellules germinales », à partir desquels sont fabriqués les ovules,
- Ainsi que le stroma constituant à la fois le corps de l'ovaire et jouant également le rôle de tissu de soutien des cordons sexuels [5].

Ces trois tissus peuvent faire le siège d'une prolifération tumorale.

On parle alors de tumeurs épithéliales, à cellules germinales et du mésenchyme des cordons sexuels quand celles-ci sont respectivement développées à partir de l'épithélium, des follicules ovariens et du stroma.

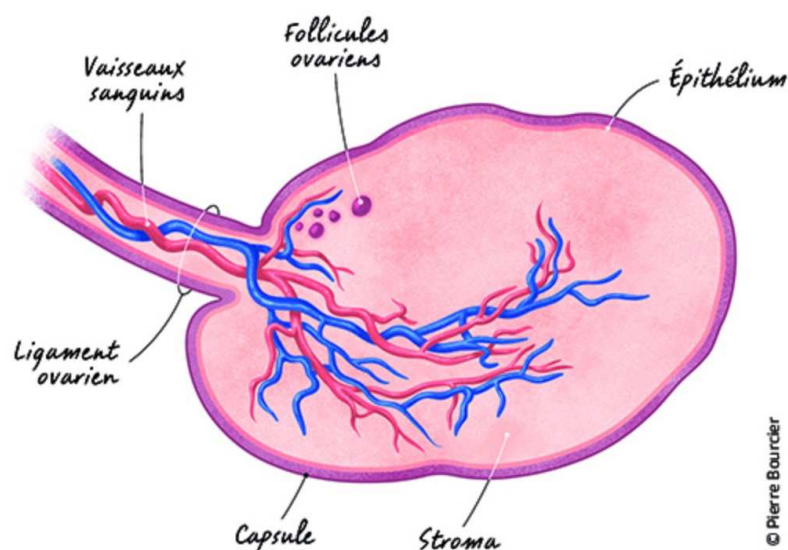


Figure 1. Coupe transversale d'un ovaire (d'après [6])

3 Les tumeurs épithéliales séreuses

En termes de fréquence, la principale tumeur de l'ovaire dérive de l'épithélium : on emploie le terme de tumeur épithéliale séreuse.

Parmi ces tumeurs épithéliales séreuses, on distingue deux types :

- Les tumeurs épithéliales séreuses de haut grade (50 à 70% des tumeurs de l'ovaire),
- Les tumeurs épithéliales séreuses de bas grade (5% des tumeurs de l'ovaire) [7].

Cette distinction est basée sur leurs atypies nucléaires. Les tumeurs de bas grade ont des atypies cytologiques faibles ou modérées et un index mitotique faible. Tandis que les tumeurs de haut grade sont caractérisées par des atypies cytologiques et un index mitotique élevés. [8]

Parmi les tumeurs épithéliales séreuses, il y a 90% de tumeurs de haut grade et ainsi 10% de bas grade.

Ces deux types histologiques ont des points communs notamment leurs aspects clinique et diagnostique. En revanche, ils diffèrent sur leurs aspects physiopathologique, épidémiologique, moléculaire, thérapeutique et pronostique.

4 Les points communs aux tumeurs séreuses de haut et bas grades

4.1 Clinique

Le diagnostic peut être suspecté devant l'apparition d'une altération de l'état général, de douleurs abdominales et/ou pelviennes, d'une augmentation du périmètre abdominal, de troubles urinaires ou digestifs ou encore en cas de saignements gynécologiques et/ou pertes anormales vaginales [4].

Ces deux types histologiques sont dans 70% des cas diagnostiqués à un stade avancé (FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III et IV, actualisation de 2021) [9] en raison de l'apparition tardive de symptômes et en l'absence de dépistage organisé.

4.2 Diagnostic

Le diagnostic repose sur un ensemble d'éléments clinique, biologique, radiologique et histologique.

4.2.1 Clinique

Il est nécessaire de réaliser un examen abdominal et gynécologique complet comprenant les touchers vaginaux et rectaux ainsi que la palpation des aires ganglionnaires.

Une maladie localement avancée peut être suspectée en cas d'ascite, de nodules péritonéaux palpables comme le nodule de Sœur Marie-Joseph situé au niveau de l'ombilic ou une maladie métastatique suggérée par la présence d'épanchement pleural, d'adénopathies inguinales ou sus-claviculaires...

4.2.2 Paraclinique

Le bilan est ensuite complété par un dosage du marqueur tumoral CA-125, une échographie abdominale, une IRM pelvienne. En cas de suspicion de malignité sur les trois examens précédemment cités, un scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé [6].

Le CA-125 est élevé chez environ 50% des patientes avec un cancer de l'ovaire au stade I et chez 85% des patientes avec une maladie avancée [8]. Ce marqueur n'est pas spécifique de ce cancer et peut être augmenté en cas de tumeurs du sein, du poumon, du colon ou encore du pancréas mais aussi en cas de pathologies bénignes comme l'endométriose...

L'échographie pelvienne permet de repérer les critères malins d'une lésion ovarienne : une taille > 6 cm, des parois épaissies et irrégulières, un contenu hétérogène, la présence de cloisons intrakystiques, de végétations endo et/ou exokystiques, une hypervascularisation centrale au doppler [4]...

4.2.3 Histologie

Dès que le caractère malin est suspecté, l'équipe chirurgicale explore l'ensemble de la cavité abdominale grâce à une coelioscopie exploratrice.

Les buts de cette dernière sont d'apporter une confirmation diagnostique et d'évaluer la résecabilité de la maladie au moyen de scores validés (Sugarbaker [10], Fagotti [11] et Aletti [12]).

Dans les stades précoces, la preuve anatomopathologique est apportée par annexectomie alors que dans les stades avancés, celle-ci provient de biopsies.

En cas de diagnostic de tumeur séreuse de bas grade, il est obligatoire de demander une relecture par un pathologiste référent et de présenter le dossier de la patiente en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) spécialisée et en RCP TMRG (Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques) [13].

Selon l'extension de la maladie, une initiation de démarche d'oncofertilité doit être proposée à chaque femme jeune.

4.3 Stadification

La détermination précise du stade d'un cancer est l'un des facteurs primordiaux dans la stratégie thérapeutique [14].

La stadification est résumée dans la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique), dont la dernière actualisation date de 2017 (Annexe 1). Cette classification dépend du TNM (le T décrivant la taille tumorale et son extension, le N la présence ou l'absence d'envahissement ganglionnaire et le M pour

la présence ou l'absence d'extension métastatique). Le TNM est ensuite regroupé en différents stades.

Grâce à cette classification, on met en évidence deux groupes de stades :

- Des stades précoces définis par les stades FIGO I et II,
- Des stades avancés définis par les stades FIGO III et IV.

5 Les distinctions entre les tumeurs séreuses de haut et bas grades

5.1 Physiopathologie

Ces deux types histologiques n'ont pas la même oncogenèse.

Les tumeurs séreuses de haut grade sont majoritairement de novo et ne sont ainsi peu précédées de lésion pré-cancéreuse.

A contrario, les tumeurs séreuses de bas grade peuvent se développer de novo ou à partir d'une lésion tumorale « borderline » dont les critères macroscopiques et histologiques sont intermédiaires, entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne. Selon la classification récente du WHO (World Health Organization), les tumeurs « borderline » avec des implants péritonéaux sont considérées comme des tumeurs de bas grade.

Selon une série rétrospective montée par le centre américain MD Anderson, 60% des tumeurs séreuses de bas grade ont un contingent « borderline » en analyse histologique au diagnostic [15].

5.2 Épidémiologie

L'âge médian au diagnostic des tumeurs de haut grade est de 63 ans. En revanche, les tumeurs séreuses de bas grade surviennent chez des femmes plus jeunes. L'âge médian au diagnostic est de 46 ans [16].

Leurs facteurs de risque sont liés aux variations physiologiques ou exogènes des œstrogènes [17].

En effet, les éléments favorisant le développement tumoral dans ce contexte sont la nulliparité, l'infertilité, la stimulation ovarienne, le traitement hormonal substitutif, l'endométriose, les antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire mais aussi l'antécédent personnel du cancer de sein pouvant s'incorporer dans le syndrome génétique sein-ovaire en lien avec des mutations des gènes BRCA.

Dans la continuité des prédispositions génétiques, le syndrome de Lynch, maladie héréditaire autosomique dominante, en rapport avec une mutation germinale de l'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, prédispose aux cancers de l'ovaire.

Néanmoins, certains facteurs sont protecteurs comme la multiparité, la prise de pilule oestroprogestative, l'allaitement, l'hystérectomie et la ligature tubaire [4].

L'incidence du cancer de l'ovaire dans le monde semble décroître depuis plusieurs années. Cette décroissance pourrait être expliquée par l'augmentation de la prescription des contraceptifs oraux, la diminution de celle des traitements hormonaux substitutifs, la diminution du nombre de grossesses par femme. Cependant, l'incidence pourrait ré-augmenter devant l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité [3].

5.3 Aspect moléculaire

La plupart des tumeurs malignes présentent des mutations de la protéine p53, elle est la plupart du temps associée à un mauvais pronostic. Cette mutation est présente dans 97% des hauts grades [8]. A contrario des tumeurs séreuses de bas grade où le phénotype de la protéine p53 est sauvage.

Les tumeurs séreuses de bas grade expriment fortement les récepteurs aux œstrogènes et progestérones ainsi l'hormonothérapie fait partie de leur arsenal thérapeutique alors qu'ils sont faiblement exprimés dans les tumeurs de haut grade.

La voie de signalisation MAP-kinase (Mitogen-Activated Protein kinases) est une voie de développement tumoral privilégiée des tumeurs de bas grade. Cette voie réunit un ensemble de protéines kinases nécessaires à la mitose cellulaire, aux phénomènes apoptotiques mais surtout à la différenciation et survie cellulaires. Les protéines les plus connues sont RAS, RAF, ERK, MEK [18,19].

David M Gershenson et al. ont recherché les mutations KRAS et BRAF sur les prélèvements histologiques de 79 patientes avec un séreux de bas grade. Ils concluent que 22.8% des patientes avaient une mutation KRAS et 3.8% une mutation BRAF V600E. La médiane de survie globale était significativement meilleure chez les patientes mutées (106 mois de survie globale contre 66 mois avec un p à 0.018) [16]. Singer et al. ont également mis en évidence une prévalence de 33% de mutations BRAF et 35% de mutations KRAS (sur les codons 12 ou 13) [20].

Certaines études suggèrent que les tumeurs « borderline » avec des mutations BRAF ont moins tendance à progresser vers un séreux de bas grade expliquant leur faible expression dans ce sous-type histologique et qu'en cas de mutation BRAF dans les bas grades, ceux-ci sont souvent diagnostiqués à un stade plus précoce [21,22].

Enfin, nous avons évoqué dans le paragraphe « épidémiologie » les mutations BRCA responsables du syndrome sein-ovaire et prédisposants principalement aux cancers du sein et de l'ovaire mais également aux cancers du pancréas et de la prostate chez l'homme. Physiologiquement, ces protéines BRCA sont des gènes suppresseurs de tumeurs et ont pour objectif la réparation des cassures double-brin de l'ADN via un mécanisme de réparation nommé « Recombinaison Homologue ».

En cas de mutation, les protéines BRCA deviennent dépendantes d'un autre mécanisme de réparation tel que celui des protéines PARP. Si la protéine PARP est inhibée notamment grâce aux inhibiteurs de PARP, les erreurs mutationnelles vont s'accumuler et entraîner la mort cellulaire de la cellule cancéreuse.

Les inhibiteurs de PARP fonctionnent sur le mécanisme de létalité synthétique soit l'obtention de la mort cellulaire par synergie d'action de deux événements non létaux par eux-mêmes et liée à la combinaison concomitante de deux mutations de gènes

différents (la mutation de la protéine BRCA puis l'inhibition de la protéine PARP) [23,24].

Parmi les tumeurs séreuses de haut grade, 15% présentent des mutations germinales de BRCA et environ 50% une anomalie de la recombinaison homologue ciblables par les inhibiteurs de PARP [25].

Cette prévalence est inférieure dans les tumeurs de bas grade. Selon l'essai clinique GOG (Gynaecologic Oncology Group) 218, seulement 4 patientes sur les 70 atteintes de tumeur séreuse de bas grade présentaient une mutation BRCA. Selon Vineyard et al. les tumeurs séreuses de bas grade sont rarement associées aux mutations BRCA et ne peuvent actuellement pas être reliées au syndrome génétique sein-ovaire [26].

De la physiopathologie et de leur aspect moléculaire découlent les distinctions thérapeutiques et pronostiques entre les hauts et les bas grades.

5.4 Thérapeutiques

Le traitement de première ligne et des récidives des tumeurs séreuses de haut grade est codifié sur le principe de l'Evidence-Based Medicine grâce aux études cliniques randomisées de phase III ayant apporté la preuve de l'efficacité des thérapeutiques ci-dessous.

Du fait de la rareté histologique des tumeurs séreuses de bas grade (5% des tumeurs de l'ovaire), sa prise en charge actuelle repose sur des études de faible niveau de preuve comme des séries rétrospectives ou encore des analyses en sous-groupe d'essais randomisés sur le cancer de l'ovaire.

5.4.1 En première ligne

5.4.1.1 Les recommandations

Dans les stades précoces, la chirurgie est la pierre angulaire du traitement des hauts et bas grades.

En cas de stades FIGO IC – IIA, une monothérapie adjuvante par carboplatine est recommandée. Dans les stades supérieurs, une bi-chimiothérapie adjuvante par carboplatine – paclitaxel est conseillée [8].

En cas de maladie localement avancée et si la maladie n'est pas résécable d'emblée, la chirurgie peut être précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante dès confirmation histologique et après avis auprès d'une équipe chirurgicale de centre expert [27].

Un des challenges de la prise en charge des bas grades est sa chimio-résistance. Une étude cas-témoins s'appuyant sur la *metadatabase* AGO de quatre études randomisées travaillant sur les tumeurs séreuses de l'ovaire localement avancées (FIGO IIIB à IV) a montré un taux de réponse à la chimiothérapie de 23.1% pour les bas grades contre 90.1% pour les hauts grades [28].

Cette chimiorésistance dans les tumeurs de bas grade et la récurrence fréquente des tumeurs séreuses a, par conséquent, incité les praticiens à mettre l'accent sur la

chirurgie et à envisager d'autres alternatives comme l'hormonothérapie et les inhibiteurs de MAP kinase dans les bas grades, les inhibiteurs de PARP dans les hauts grades ou encore, pour les deux, l'utilisation de traitement anti-angiogénique.

Ces thérapies ciblées ont été développées en s'appuyant sur la compréhension de l'oncogénèse et des capacités de la cellule tumorale [29].

5.4.1.2 Les anti-angiogéniques

5.4.1.2.1 Mécanismes d'action

L'angiogenèse est un des moyens principaux de développement et de survie de la cellule tumorale. Elle est régulée par un nombre conséquent de cytokines et de facteurs de croissance incluant notamment les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), facteurs α de nécrose tumorale, les interleukines 6 et 8 et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [30].

Ces facteurs activent ensuite les cellules endothéliales, impliquées dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, dans le but d'initier l'angiogenèse. Le mécanisme de l'angiogenèse comprend l'interaction entre les facteurs pro-angiogéniques et leurs récepteurs correspondants, l'activation des cellules endothéliales et également le remodelage vasculaire.

Le bévacizumab, principal agent anti-angiogénique, est un anticorps monoclonal anti-VEGF-A qui se lie au VEGF circulant, empêchant ainsi la liaison du ligand à ses récepteurs, situés à la surface des cellules endothéliales.

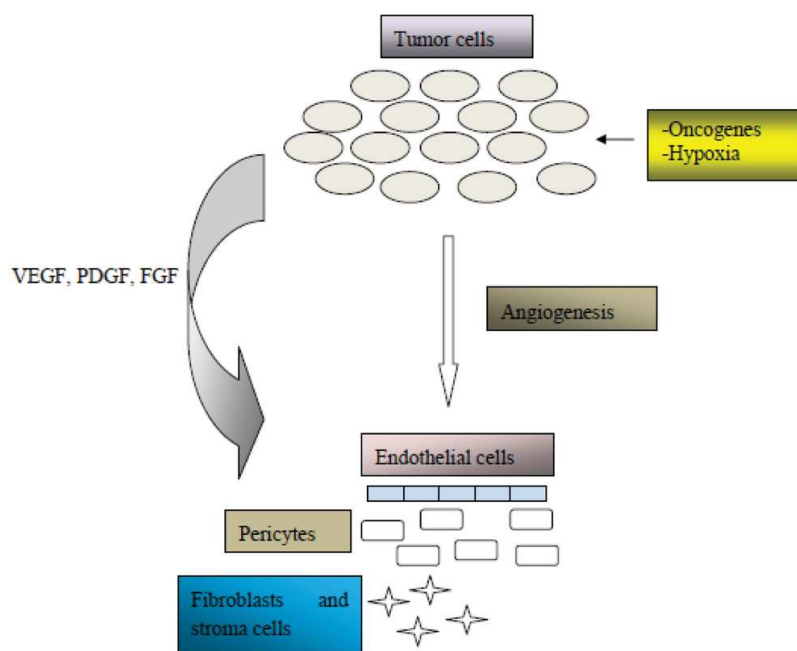


Figure 2. Activation de l'angiogenèse par l'intermédiaire de plusieurs facteurs de croissance (d'après [30])

5.4.1.2.2 Les anti-angiogéniques dans les hauts grades

Depuis les essais cliniques GOG-218 [31] et ICON 7 [32], le bévacizumab est administré en première ligne des adénocarcinomes séreux de haut grade en association à la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante. La thérapie ciblée améliore la survie sans récurrence et la survie globale surtout dans les groupes à haut risque comme les stades FIGO IV, stade III inopérable ou en cas de chirurgie cytoréductrice sous-optimale avec un résidu tumoral > 1 cm.

Dans l'essai GOG-218, la survie sans récurrence est significativement améliorée de 3.8 mois et la survie globale de 10.2 mois dans les stades FIGO IV (42.8 mois dans le groupe expérimental, 32.6 mois dans le groupe standard, HR = 0.75 (0.59 – 0.95)). Dans l'essai ICON-7, la survie sans récurrence est significativement augmentée de 5.5 mois et la survie globale de 7.8 mois (36.6 mois dans le groupe expérimental, 28.8 mois dans le standard, HR = 0.64 (0.48 – 0.85), p = 0.002) dans les tumeurs à haut risque.

Concernant la tolérance, les effets secondaires comprenaient surtout une augmentation des saignements cutanéomuqueux de grade 1 et 2, une hypertension artérielle $\geq$ grade 2, une protéinurie, des événements thrombo-emboliques $\geq$ grade 3 ainsi que de rares perforations digestives et une réduction non significative de la qualité de vie en cas de prise de bévacizumab.

En conclusion, la Haute Autorité de Santé [33] et la NCCN Clinical Practice Guidelines [34] recommandent l'utilisation du bévacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.

A la suite de la chimiothérapie à base de sels de platine et en cas de réponse partielle ou complète, une maintenance par inhibiteurs de PARP dans les tumeurs de haut grade localement avancées est possible sous certaines conditions. En prenant en compte le statut BRCA, de la recombinaison homologe et la présence ou l'absence de contre-indication au bévacizumab, une maintenance par olaparib, niraparib en association ou non à l'anti-angiogénique peut être proposée [35,36].

5.4.1.2.3 Les anti-angiogéniques dans les bas grades

En revanche, les données des essais cliniques concernant les adénocarcinomes séreux de bas grade sont limitées du fait de leur faible prévalence.

Dans l'étude ICON-7, 80 patientes avec une tumeur séreuse de bas grade au stade avancé ont été incluses. L'ajout de bévacizumab a montré une amélioration non significative de la survie globale avec un HR à 0.78 ([IC 95% 0.31–1.97]; p = 0.07).

L'étude la plus récente a été publiée en mars 2023. Il s'agit d'une étude rétrospective italienne dont les données sont tirées de l'étude MITO 22 (Multicenter Italian Trials in

Ovarian Cancer). Les patientes avaient un stade avancé (FIGO IIIB - IV), en première ligne ou en première récurrence chimio-sensible [37]. 95 patientes étaient recensées en première ligne et 49 en première récurrence. Parmi les 95 patientes en première ligne, toutes les patientes ont eu une chirurgie cytoréductrice. Il a été démontré une amélioration de la survie sans récurrence de 25.23 mois avec l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie standard (carboplatine paclitaxel) (47.86 mois [IC 95% 31.48 – not reached] pour le groupe expérimental contre 22.63 mois [IC 95% 15 – 39.24] pour le groupe contrôle.

En pratique, et comme l'Autorisation de Mise sur le Marché sus-citée le décrit, l'utilisation du bévacizumab est élargie aux tumeurs de bas grade.

Selon les recommandations des centres experts TMRG, quel que soit le stade, la pierre angulaire du traitement de première ligne reste la chirurgie [13]. Les traitements adjuvants reposent sur la chimiothérapie, le bévacizumab et l'hormonothérapie.

5.4.2 Lors de la récurrence

5.4.2.1 Les recommandations

Malgré le traitement de première ligne, un grand nombre des patientes vont récidiver.

Ainsi, le NCCN Clinical Practice Guidelines [34] recommande une seconde chirurgie cytoréductrice avec une sélection attentive des patientes selon la faisabilité technique, leur score AGO et leurs contre-indications chirurgicales [38] puis une chimiothérapie adjuvante. Cette deuxième chirurgie cytoréductrice améliore la survie sans récurrence et la survie globale indépendamment du traitement adjuvant [39].

Le score AGO prend en compte une rechute tardive, un volume d'ascite inférieur à 500 mL, une chirurgie CC0 au premier traitement et un état général conservé PS 0-1.

En cas de chirurgie infaisable, il est recommandé une chimiothérapie seule par carboplatine associée au paclitaxel, à la gemcitabine ou encore au nabpaclitaxel [40–42].

5.4.2.2 La place des anti-angiogéniques à la récurrence

5.4.2.2.1 Dans les hauts grades

En prenant exemple sur les essais cliniques de première ligne ICON-7 et GOG-218, deux essais cliniques randomisés de phase III ont étudié le bévacizumab associé au traitement de référence dans ces tumeurs récidivantes, ce sont les essais OCEANS [43] et GOG-0213 [44].

Dans l'étude OCEANS, il a été mis en évidence une augmentation significative de la survie sans progression avec un gain de 4 mois pour l'ajout du bévacicumab (12.4 mois dans le bras expérimental et 8.4 mois dans le bras contrôle (HR = 0.484 [IC 95% 0.388–0.605]; $p < 0.0001$)). La réponse objective est significativement améliorée de 21.1% soit 78.5% dans le bras expérimental contre 57.4% dans le bras contrôle, $p < 0.0001$. 61.2% des patientes dans le bras expérimental avait une réponse partielle contre 48.3% dans le bras contrôle. La survie globale était similaire entre les deux groupes avec 33.6 mois dans le groupe expérimental contre 32.9 mois dans le groupe contrôle.

Dans l'essai GOG-0213, les résultats sur la survie sans récurrence sont sensiblement identiques. 81% avaient une tumeur séreuse dont 37 tumeurs bien différenciées et 97 moyennement différenciées. Seulement 7 patientes avec un grade 1 (ancien terme pour séreux de bas grade) étaient incluses. Une différence de survie sans progression de 3.4 mois a été constatée avec une survie médiane de 10.4 mois [IC 95% 9.7–11.0] sans bévacicumab contre 13.8 mois [IC 95% 13.0–14.7] en cas d'ajout de l'anti-angiogénique (HR = 0.628 (0.534-0.739); $p < 0.0001$).

S'agissant de la survie globale, des analyses post hoc ont été nécessaires en raison d'erreurs concernant la définition de l'intervalle libre sans chimiothérapie. Lorsque les calculs s'appuyaient sur le délai entre la dernière molécule de chimiothérapie et la récurrence, une différence non significative en survie globale de 5 mois a été constatée. Si les calculs s'orientaient spécifiquement sur le délai entre la dernière injection de sels de platine, le résultat était significatif avec un Hazard Ratio à 0.823 ([IC 95% 0.680-0.996]; $p = 0.0447$).

En complément, l'étude AURELIA a évalué l'effet du bévacicumab associé à la chimiothérapie dans les cancers de l'ovaire platine-résistants [45]. L'ajout de l'anti-angiogénique a permis une amélioration significative de la survie sans récurrence (6.7 mois vs. 3.4 mois) et de la réponse objective (27.3% vs. 11.8%) ainsi qu'une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale (HR = 0.85 [IC 95%, 0.66 - 1.08]; $p < 0.174$; avec une médiane de survie globale de 16.6 mois vs. 13.3 mois).

Après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser une maintenance par inhibiteurs de PARP (olaparib, niraparib, rucaparib) en cas de réponse favorable à la chimiothérapie et ce en fonction de l'utilisation ou non de ces thérapeutiques et des anti-angiogéniques en première ligne. L'olaparib, le niraparib et le rucaparib sont préférés en cas de mutation BRCA, le niraparib et le rucaparib peuvent être prescrits quel que soit le statut BRCA et HRD [46–48].

5.4.2.2.2 Dans les bas grades

Les tumeurs séreuses de bas grade sont également chimiorésistantes à la récurrence [49].

Dans leur base de données monocentrique sur les tumeurs séreuses de bas grade en récurrence, David M. Gershenson et al. ont démontré cette affirmation. Le taux de

réponse globale est de 4.9% chez les platines sensibles et 2.1% chez les platines résistantes. La maladie est stable chez 60.2% des patientes [50].

Une autre thérapie conventionnelle comme l'hormonothérapie a des taux de réponse globale faibles, de l'ordre de 9 % et une maladie stable dans 61% des cas [51]. Il est ainsi essentiel d'investiguer d'autres approches thérapeutiques tels que les anti-angiogéniques.

K.M.Schmeler a été le premier à publier, en 2010, un rapport sur le potentiel bénéfique de l'anti-angiogénique à la récurrence. Parmi les 13 patientes observées dans son centre, 39% (5 patientes) avait une réponse partielle, 23% (3 patientes) avait une réponse stable ainsi 62% des patientes avaient un bénéfice clinique [52].

Appuyant les résultats ci-dessus, nous pouvons nommer l'étude rétrospective de Heather J. Dalton, publiée en 2017. Les données proviennent d'une base de données longitudinale « the Low-Grade Serous Tumor Database » implémentée par le centre médical « MD Anderson Cancer Center ». Parmi les 40 patientes étudiées, 22.2% étaient platine-sensibles et 77.8% platine-résistantes. Le bévacyzumab était majoritairement associé au cyclophosphamide, paclitaxel hebdomadaire, inhibiteurs de l'aromatase, sorafenib, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-gemcitabine... 7.5% des patientes étaient en réponse complète, 40% en réponse partielle, 30% avaient une maladie stable et 22.5% une progression. La survie sans récurrence médiane était de 10.2 mois [IC 95% 7.9-12.4] et la survie médiane globale 34.6 mois (IC 95% 29.5-39.7). Le traitement était interrompu dans 44% des cas pour progression, 30% pour toxicité, 6.7% ont eu une perforation ou fistule digestive et 4.4% une hypertension artérielle sévère [53].

Dans l'étude MITO, chez les 49 patientes en récurrence, 37.5% ont eu une seconde chirurgie cytoréductrice et 100% avaient eu une chirurgie première. Il a été démontré une amélioration de la survie sans récurrence de 25.8 mois avec l'ajout du bévacyzumab à la chimiothérapie standard (carboplatine paclitaxel) (37.1 mois [IC 95% 13.42 – 40.56] pour le groupe expérimental contre 11.22 mois [IC 95% 8.26 – 15.63] pour le groupe contrôle). Après analyse multivariée, le bénéfice persiste avec un Hazard Ratio à 0.3 [IC 95% 0.15 – 0.80] [37].

5.4.2.3 Les alternatives dans les bas grades

Les autres alternatives à la chimiothérapie, aux anti-angiogéniques et à l'hormonothérapie dans les bas grades sont les inhibiteurs de MEK.

Quel que soit le statut mutationnel RAS/RAF, l'inhibiteur de MEK-1/2, Selumetinib apporte des résultats encourageants avec 15.4% de réponse complète ou partielle et 65% de maladie stable avec une survie sans récurrence médiane de 11 mois [54].

5.5 Pronostic

Le pronostic des tumeurs séreuses de bas grade est meilleur que celui des hauts grades. A stade FIGO III et IV égal, la survie médiane à 5 ans des bas grades est de 54.2% et celle des hauts grades de 32.1% [55].

Selon une étude Taïwanaise évaluant les facteurs pronostiques chez plus de 2 000 patientes avec un cancer de l'ovaire, trois facteurs pronostiques ont été identifiés pour influencer la survie globale des femmes avec un cancer de l'ovaire au stade précoce [56].

Au stade précoce, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante par taxanes, un stade I et un âge jeune au diagnostic sont trois facteurs pronostiques indépendants de la survie globale.

Quant au stade avancé, une étude rétrospective s'est intéressée aux facteurs pronostiques chez des patientes avec un stade III et ayant reçu de la chimiothérapie à base de taxanes et sels de platine [57]. Quatre facteurs pronostiques ont été identifiés pour influencer négativement la survie sans récurrence et la survie globale : un âge avancé au diagnostic, une tumeur mucineuse ou à cellules claires, un résidu tumoral de plus d'un centimètre après la chirurgie et un statut PS 1 ou 2.

Plus spécifiquement aux tumeurs séreuses de bas grade, plusieurs études ont étudié l'influence de facteurs démographiques sur le pronostic notamment l'âge au diagnostic, l'IMC et le statut tabagique [9,58–60]. Dans les stades III-IV, celles diagnostiquées à un âge supérieur à 35 ans ont une meilleure survie sans récurrence (31.2 vs. 17.8 mois) et survie globale (102.9 vs. 72.8 mois) [60].

Un IMC ≥ 35 kg/m² est associé à un risque plus élevé de décès (HR 2.53 [IC 95% 1.19–5.38]) [59].

Les patientes fumeuses ont une tumeur séreuse de bas grade à un âge plus précoce comparées aux non-fumeuses (37.0 vs. 45.1 ans). Elles ont également plus de risque de progression et de récurrence (HR 1.72 [IC 95% 1.00–2.96]), une survie globale plus courte (48.0 vs. 79.9 mois) et un risque plus élevé de décès (HR 1.73 [IC 95% 1.03–2.92]) [59].

Aucune différence en survie sans récurrence et en survie globale n'a été trouvée chez les patientes avec un séreux de bas grade de novo et celles ayant une tumeur « borderline » précédant l'adénocarcinome [61].

Pour finir, le facteur pronostique le plus important est l'efficacité de la chirurgie première. La survie sans récurrence médiane est améliorée en cas de résection tumorale complète (CC0) par rapport à celle avec un résidu tumoral (45 vs. 15 mois de survie sans récurrence) [62].

6 Objectif

L'introduction précédente a permis de mettre en évidence les carences de la littérature sur l'efficacité de l'administration du bévacizumab dans les adénocarcinomes séreux de bas grade, que ce soit en première ligne ou en cas de récurrence.

Cette thérapie ciblée a fait ses preuves dans les adénocarcinomes séreux de haut grade grâce à des essais cliniques randomisés de forte puissance.

Étant une entité histologique plus rare, il n'existe pas d'études randomisées dans les séreux de bas grade. Les stratégies thérapeutiques sont basées sur un panel d'arguments reposant sur des discussions en RCP, des extensions d'AMM, des études rétrospectives et des consensus d'experts.

L'utilisation du bévacizumab est hétérogène selon les centres.

L'objectif principal de l'étude est d'estimer et comparer la survie sans progression chez des patientes avec un adénocarcinome séreux ovarien de bas grade métastatique d'emblée ou en première récurrence, selon qu'elles reçoivent ou non du bévacizumab au moment de l'inclusion.

Les objectifs secondaires sont d'estimer et comparer la réponse objective, la survie globale, la toxicité et les facteurs associés à la prescription du bévacizumab et à la survie sans progression.

D'une part, les patientes seront identifiées à partir de la base nationale des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques, nommée TMRG, coordonnée par le réseau ARCAGY GINECO et, d'autre part, par les bases de données propres à chaque centre participant.

Article en Anglais

Introduction

1 Introduction

Ovarian cancer is the seventh most common cause of cancer-related incidence in women worldwide. This cancer leads to around 160 000 deaths annually in the world. The late onset of symptoms is one of the main reasons for its late diagnosis and its mortality rate.

Ovarian cancer is represented by different histological types, the most common is the serous epithelial tumor. 50-70% are high-grade serous tumor and 5% low-grade serous tumor. Low-grade and high-grade serous tumors vary in their epidemiological, histological, molecular, therapeutic and prognostic features.

Their differences are emphasized by a different response to first-line chemotherapy with higher chemo resistance in low-grade tumors with response rates ranging from 4 to 23% in newly diagnosed women with stage II to IV [63].

This issue has led practitioners to focus on surgery and to consider other alternatives such as hormone therapy in low-grade tumors, PARP inhibitors in high-grade tumors or, in both cases, targeted therapies. These targeted therapies have been developed on the basis of the tumor cells' angiogenic properties.

In epithelial ovarian cancer cell lines, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is frequently expressed [64]. Bevacizumab is an anti-VEGF-A monoclonal antibody that binds to VEGF, preventing the ligand from binding to its receptors located at the surface of endothelial cells. Its benefits have been well proved in high-grade serous tumors, for both first-line and recurrent platinum-sensitive or platinum-resistant setting [31,32,43–45].

In contrast, because of the rarity of this histological subtype, the use in clinical practice of bevacizumab in low-grade cases is based on retrospective studies. These data are much less available at the relapse stage.

One of the first retrospective studies published in 2010 by Schmeler and al. showed a clinical benefit in 62% of these 13 patients treated for low-grade serous carcinoma with the addition of bevacizumab [52].

In 2017, Dalton and al. supported these outcomes in a study of 40 patients at recurrence [53]. The anti-angiogenic agent provided a 7.5% complete response, 40% partial response and 30% stable disease, leading to a median progression-free survival of 10 months and a median overall survival of 34 months.

The largest published study at diagnosis and recurrence stage is an Italian study [37]. It enrolled 95 patients at diagnosis and 49 patients with first recurrence treated or not with bevacizumab in addition to standard chemotherapy (carboplatin -

paclitaxel). An improvement in recurrence-free survival of 25.23 months at diagnosis (47.86 months [95% CI 31.48 – not reached] vs. 22.63 months [95% CI 15 – 39.24]) and 25.8 months at recurrence (37.1 months [95% CI 13.42 – 40.56] vs. 11.22 months [95% CI 8.26 – 15.63]) was demonstrated with the addition of bevacizumab to standard chemotherapy.

On the basis of a review of the literature, bevacizumab is routinely administered in high-grade serous carcinoma, in first-line as well as relapsed therapy, its efficacy having been proven in large randomized clinical trials.

Bevacizumab is also approved for low-grade serous carcinoma [33,34].

However, for low-grade serous carcinoma, the efficacy of bevacizumab has not been demonstrated, due to the low prevalence of this histological type, the absence of randomized trials evaluating the bevacizumab in this indication, the retrospective design of the studies carried out specifically in this indication and their limited power.

As a result, the use of bevacizumab in patients with low-grade serous carcinoma is variable from one center to another.

The purpose of this retrospective multicenter study is to evaluate the efficacy and toxicity of combining bevacizumab with the standard treatment of metastatic low-grade serous carcinoma at diagnosis (stage IV or non-operable stage III) or first recurrence (localized or metastatic).

2 Material and methods

2.1 Study design

This is an observational, retrospective, comparative, cohort and multicenter study. 10 French academic centers, university hospitals or comprehensive cancer centers participated to the study.

Two groups were defined: patients who received bevacizumab and those who didn't at inclusion.

2.2 Patient eligibility

Patients eligible for this study were 18 or over and had been diagnosed with a Low-Grade Serous ovarian Cancer (LGSC) at an advanced stage, defined as stage IV (whether operated or not) or stage III non-operable or in first recurrence (whether localized or metastatic). They must have begun chemotherapy (with or without bevacizumab) and have no contraindications to anti-angiogenic drugs.

Patients had to have been diagnosed from January 2015 to December 2023.

Exclusion criteria included patients with another synchronous cancer or within 3 years of prior ovarian cancer diagnosis (excluding cervical cancer in situ and skin cancer except melanoma), previous use of bevacizumab or other anti-angiogenic agents, absolute contraindication to bevacizumab (stroke, transient ischemic attack

and myocardial infarction 6 months prior to treatment, arterial thrombosis, post-surgical healing disorders, uncontrolled malignant hypertension).

Patients who refused to consent to the use of their medical data for research purposes were excluded.

2.3 Endpoint

2.3.1 Primary endpoint

The primary endpoint aimed to evaluate the difference in Progression-Free Survival (PFS) between patients receiving bevacizumab and those who did not.

The PFS is defined as the interval from the first administration of chemotherapy (+/- bevacizumab) to progression (clinical, biological, radiological or histological) of the cancer, or to death from any cause in the case of death without prior progression. Alive patients were censored at the last date of follow-up in the absence of progression and death.

2.3.2 Secondary endpoints

The secondary objectives were to evaluate the differences between patients receiving bevacizumab and those who did not in terms of Overall Survival (OS), objective response in imaging, toxicities and factors potentially associated with the prescription of bevacizumab.

OS is defined as time between the date of the first administration of chemotherapy (+/- bevacizumab) and the date of death, whatever the cause. Alive patients were censored at the last date of follow-up.

2.4 Patients and data

Patients have been in part identified from the national database of rare gynecological malignant tumors, known as TMRG, and certified by the INCa but also from each center's individual bases.

This study used electronic medical records to obtain comprehensive information on clinical, biological, radiological, histological, toxicities, treatment regimen and outcomes.

Demographical, clinical, biological and pathological data, therapeutic management, PFS and OS were collected.

We also collected factors potentially associated with the prescription of bevacizumab: FIGO stage (IIIB to IV), interval surgery, post-surgical tumor residue (CC1, CC2), inoperable stage III.

Prognostic factors were also analyzed: initial stage at diagnosis and at relapse, WHO score, age and FIGO stage.

2.5 Statistical analysis

Differences were considered statistically significant at p values $p < 0.05$.

Patients' characteristics were described with mean, standard deviation (std), median, q1-q3, min-max for continuous variables and with frequency and percentage for categorical variables.

They were first described in the overall population, then separately according to the time of inclusion (diagnosis/recurrence) and according to bevacizumab.

Multivariate logistic regression models were used to search factors associated with bevacizumab's prescription. The results are expressed in terms of Odds Ratios (OR) with 95% confidence interval. The model will be used to construct a propensity score where appropriate.

Median patient follow-up will be estimated using the inverse Kaplan-Meier method (Schemper's method).

OS and PFS were estimated with the Kaplan Meier method and were compared between patients with and without bevacizumab.

The relationships between efficacy of bevacizumab and PFS are modelled and tested using a Cox model. The results are expressed in terms of hazard ratios (HR) with a 95% confidence interval. The proportional hazards hypothesis will be tested for each variable using the Schoenfeld residuals test.

All analyses were performed using Stata software version 17.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP).

2.6 Regulatory framework

The research committee of the Oscar Lambret Center approved the study protocol. The study followed MR-004 form.

Non-opposition was collected by a generic consent form specific to each center. In the absence of such consent, a letter of non-opposition was sent to alive patients. Non-opposition was defined as no response within two months.

3 Results

3.1 Patient population

3.1.1 Flow chart

Between January 2015 and December 2023, of the 141 patients screened, 61 were analyzed (Figure 3). The median follow-up was 39.3 months.

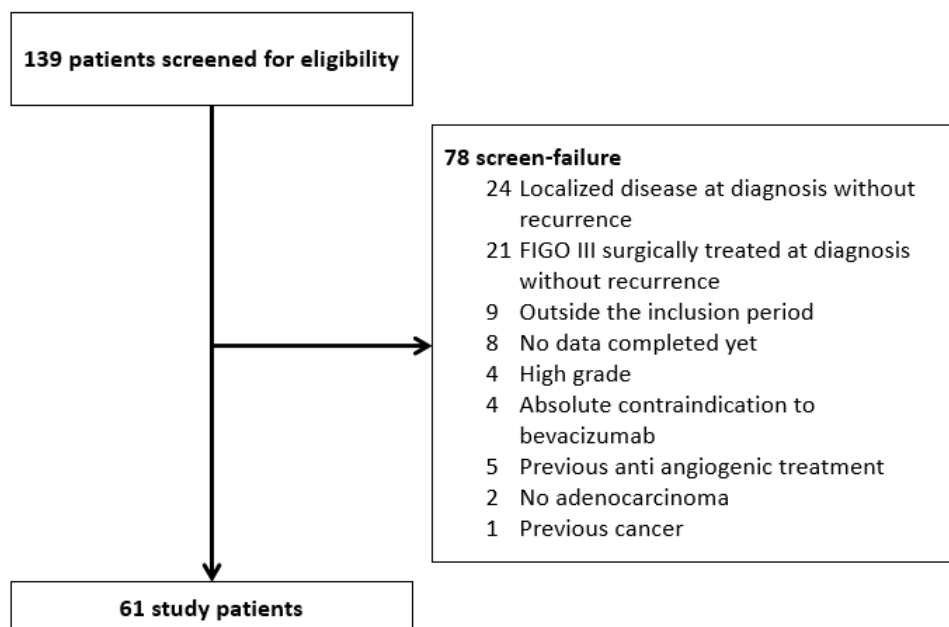


Figure 3. Flow chart

3.1.2 Clinico-pathological characteristics of the overall population

61 patients were included. Of 61, 28 patients (45.9%) were included at diagnosis and 33 (54.1%) at recurrence (27.9% had metastatic disease, 18% stage III inoperable, 32.8% had local recurrence, 9.8% metastatic recurrence and 11.5% both; Table 1). In the population with recurrence, 17.9% of patients had FIGO I at prior line, IIIA in 3.6%, IIIB in 3.6%, IIIC in 71.4% and IV in 3.6%. Median age was 54 years. They were in good general condition (OMS/ECOG – PS 0 in 69.6% and 1 in 28.6%). 87.5% of the overall population had a high level of CA-125 at diagnosis. Median CA-125 at diagnosis was higher at diagnostic than at recurrence (303 vs. 121).

Table 1. Patients' characteristics at inclusion according to timing of inclusion (N=61)

	Inclusion at diagnosis (N = 28)		Inclusion at recurrence (N = 33)		Overall (N = 61)	
Patient included in TMRG database (MD = 1)						
No	6	22.2%	12	36.4%	18	30.0%
Yes	21	77.8%	21	63.6%	42	70.0%
Initial cancer location (MD = 7)						
Ovary	21	95.5%	28	87.5%	49	90.7%
Peritoneum	1	4.5%	4	12.5%	5	9.3%
FIGO 2021 Staging at diagnosis (MD = 5)						
I	0	0%	5	17.9%	5	8.9%
IIIA	0	0%	1	3.6%	1	1.8%
IIIB	0	0%	1	3.6%	1	1.8%
IIIC	11	39.3%	20	71.4%	31	55.4%
IV	17	60.7%	1	3.6%	18	32.1%
CA 125 at diagnosis (MD = 16)⁽¹⁾						
Median - (Range)	303	(34.8 ; 1145)	121	(9.0 ; 10603)	199	(9.0 ; 10603)
Mean - SD	386.6	311.3	632	2231.1	506.6	1561.9
CA 125 at diagnosis (MD = 13)						
Normal (<35 U/mL)	3	12.0%	3	13.0%	6	12.5%
High (≥35 U/mL)	22	88.0%	20	87.0%	42	87.5%
Weight at inclusion (MD = 3)						
Median - (Range)	70	(45 ; 107)	64	(45 ; 96)	67	(45 ; 107)
Mean - SD	70.9	15.7	65.6	12.9	68.1	14.4
Age at inclusion						
Median - (Range)	52.5	(20 ; 85)	56	(20 ; 75)	54	(20 ; 85)
Mean - SD	52.2	18.3	52	15.6	52.1	16.8
ECOG-PS at inclusion (MD = 5)						
0	19	70.4%	20	69.0%	39	69.6%
1	7	25.9%	9	31.0%	16	28.6%
2	1	3.7%	0	0%	1	1.8%
Context for inclusion						
Metastatic disease at diagnosis	17	60.7%	0	0%	17	27.9%
FIGO III and inoperable disease at diagnosis	11	39.3%	0	0%	11	18.0%
Local recurrence	0	0%	20	60.6%	20	32.8%
Metastatic recurrence	0	0%	6	18.2%	6	9.8%
Local and metastatic recurrence	0	0%	7	21.2%	7	11.5%

MD: missing data

(1) Among the 16 patients whose CA125 numerical value was not found, CA125 was indicated as normal for 2, negative for 1.

3.1.3 Clinico-pathological characteristics according to whether or not bevacizumab was prescribed

3.1.3.1 At inclusion

Of 61 patients, 37 patients were not given bevacizumab and 24 were given bevacizumab (Table 2).

In the non-bevacizumab arm, 21 patients (60%) were stage IIIC and 9 patients (25.7%) stage IV. In the bevacizumab arm, 10 patients (47.6%) had a stage IIIC and 9 (42.9%) a stage IV. The median CA-125 were higher in bevacizumab group (344.5 vs. 155.3).

There were 15 patients (40.5%) metastatic at diagnostic and FIGO III inoperable and 15 patients (40.5%) of local recurrence in patients without bevacizumab. Whereas for those with bevacizumab, there were 13 patients (54.2%) metastatic at diagnostic and FIGO III inoperable, 5 (20.8%) in local recurrence, 4 (16.7%) in metastatic recurrence and 2 (8.3%) both. Patients with bevacizumab were younger than those without (50 years vs. 59 years).

Table 2. Patients' characteristics at inclusion according to bevacizumab prescription (N=61)

	No bevacizumab (N = 37)		Bevacizumab (N = 24)		Overall (N = 61)	
Patient included in TMRG database (MD = 1)						
No	12	32.4%	6	26.1%	18	30.0%
Yes	25	67.6%	17	73.9%	42	70.0%
Initial cancer location (MD = 7)						
Ovary	32	94.1%	17	85.0%	49	90.7%
Peritoneum	2	5.9%	3	15.0%	5	9.3%
FIGO 2021 Staging at diagnosis (MD = 5)						
I	3	8.6%	2	9.5%	5	8.9%
IIIA	1	2.9%	0	0%	1	1.8%
IIIB	1	2.9%	0	0%	1	1.8%
IIIC	21	60.0%	10	47.6%	31	55.4%
IV	9	25.7%	9	42.9%	18	32.1%
CA 125 at diagnosis (MD = 16)⁽¹⁾						
Median - (Range)	155.3	(9.0 ; 10603)	344.5	(17.4 ; 1145)	199	(9.0 ; 10603)
Mean - SD	604	2012.1	360.6	290.4	506.6	1561.9
CA 125 at diagnosis (MD = 13)						
Normal (<35 U/mL)	3	10.3%	3	15.8%	6	12.5%
High (≥35 U/mL)	26	89.7%	16	84.2%	42	87.5%
Age at inclusion						
Median - (Range)	59	(20 ; 85)	50	(21 ; 75)	54	(20 ; 85)
Mean - SD	54.9	17.7	47.8	14.4	52.1	16.8
Weight at inclusion (MD = 3)						
Median - (Range)	68	(45 ; 107)	66	(47 ; 90)	67	(45 ; 107)
Mean - SD	69.3	14.9	66.3	13.7	68.1	14.4

	No bevacizumab (N = 37)		Bevacizumab (N = 24)		Overall (N = 61)	
ECOG-PS at inclusion (MD = 5)						
0	22	66.7%	17	73.9%	39	69.6%
1	11	33.3%	5	21.7%	16	28.6%
2	0	0.0%	1	4.3%	1	1.8%
Context for inclusion						
Metastatic disease at diagnosis	8	21.6%	9	37.5%	17	27.9%
FIGO III and inoperable disease at diagnosis	7	18.9%	4	16.7%	11	18.0%
Local recurrence	15	40.5%	5	20.8%	20	32.8%
Metastatic recurrence	2	5.4%	4	16.7%	6	9.8%
Local and metastatic recurrence	5	13.5%	2	8.3%	7	11.5%

MD: missing data

- (1) Among the 16 patients whose CA125 numerical value was not found, CA125 was indicated as normal for 2, negative for 1.

3.1.3.2 At recurrence

Of 33 patients, 22 didn't received bevacizumab and 11 did (Table 3). It seemed to have more patients with local recurrence (15 patients, 68.2%) in the non-bevacizumab group and more metastatic one in the bevacizumab arm (6 patients, 54.6%). In the bevacizumab group, 5 patients (45.5%) had local recurrence, 4 patients (36.4%) metastatic one and 2 patients (18.2%) both. The median age was the same. The median of CA 125 was higher in patients with bevacizumab (81.5 vs. 22).

Table 3. Patients' characteristics at recurrence according to bevacizumab prescription (N=33)

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Patient included in TMRG database						
No	9	40.9%	3	27.3%	12	36.4%
Yes	13	59.1%	8	72.7%	21	63.6%
Context for inclusion						
Local recurrence	15	68.2%	5	45.5%	20	60.6%
Metastatic recurrence	2	9.1%	4	36.4%	6	18.2%
Local and metastatic recurrence	5	22.7%	2	18.2%	7	21.2%
Initial cancer location (MD = 1)						
Ovary	19	90.5%	9	81.8%	28	87.5%
Peritoneum	2	9.5%	2	18.2%	4	12.5%
Weight at inclusion (MD = 2)						
Median - (Range)	64	(45 ; 96)	65	(47 ; 88)	64	(45 ; 96)
Mean - SD	66.3	12.4	64.4	14.3	65.6	12.9
Age at recurrence						
Median - (Range)	64	(45 ; 96)	65	(47 ; 88)	64	(45 ; 96)
Mean - SD	66.3	12.4	64.4	14.3	65.6	12.9
ECOG-PS at recurrence (MD = 4)						
0	13	68.4%	7	70.0%	20	69.0%
1	6	31.6%	3	30.0%	9	31.0%

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
CA 125 at recurrence (MD = 1)						
Median - (Range)	22	(6.0 ; 531.6)	81.5	(12.0 ; 197.0)	52.5	(6.0 ; 531.6)
Mean - SD	94.3	141.7	94.8	60.5	94.5	121.1

MD: Missing data

3.1.4 Therapeutic characteristics according to time of inclusion and whether or not bevacizumab was prescribed

3.1.4.1 At diagnosis

At diagnosis, there were 15 patients in the non-bevacizumab arm and 13 in the bevacizumab group (Table 4). In the non-bevacizumab group, 86.7% had not undergone surgery.

In the bevacizumab group, of 13 patients, 8 patients (66.7%) had not had surgery at diagnosis. When treated by surgery, one patient (25%) was CC0, 2 patients (50%) CC2 and one patient (25%) CC3.

Regarding systemic treatment, among the non-bevacizumab arm, 12 patients (80%) were treated with carboplatin-paclitaxel of which 4 patients (26.7%) associated with aromatase inhibitors including one patient who received carboplatin-paclitaxel, aromatase inhibitors and cyclophosphamide. 3 patients were treated by aromatase inhibitors only (20%).

Mainly, the reason for not prescribing bevacizumab was not known (10 patients, 66.7%). The other reasons were low level of medical evidence in one patient (6.7%), CC0 tumor residue in one patient (6.7%), center habit in 2 patients (13.3%) and early progression in one patient (6.7%).

Among the bevacizumab arm, 12 patients out of 13 (92.3%) received carboplatin-paclitaxel of which one patient (7.7%) also had aromatase inhibitors. One patient received carboplatin only (7.7%).

The main indication for bevacizumab was stage FIGO IIIB to IV for 8 patients (61.5%). The other reasons were interval debulking surgery for one patient (7.7%), CC1 or CC2 tumor residue for one patient (7.7%), unfavorable KELIM score for one patient (7.7%) and unknown reason for 2 patients (15.4%). Bevacizumab was mainly administered at a dose of 15 mg/kg intravenously on day 1 of each 21-day cycle, for approximately 13 to 70 cycles, with a median of 18.5 cycles. 8 patients (66.7%) did not discontinue treatment. Of 4 patients who discontinued, the primary reason was disease progression (3 patients), the fourth stopped for toxicity.

Details regarding discontinuation of chemotherapy and bevacizumab are provided in appendix 2.

No patient received gemcitabine, docetaxel, pegylated liposomal doxorubicin, topotecan, cisplatin or tamoxifen.

Regardless of the group, there were as many platinum-resistant patients (recurrence within 6 months of completion of platinum-based treatment), 3 patients (23.1%) and 2 patients (22.2%) in the non-bevacizumab and bevacizumab groups respectively.

In the non-bevacizumab group, patients performed 2 median lines (range 1 to 5) and in the bevacizumab group, 2.5 median lines (range 1 to 8).

Table 4. Treatments – patients included at diagnosis (N=28)

	No bevacizumab (N = 15)		Bevacizumab (N = 13)		Overall (N = 28)	
Surgical treatment						
Surgery (MD = 1)						
No surgery performed	13	86.7%	8	66.7%	21	77.8%
PDS	1	6.7%	3	25.0%	4	14.8%
IDS	1	6.7%	1	8.3%	2	7.4%
Tumor residue						
CC0	2	10%	1	25.0%	3	50.0%
CC1	0	0%	0	0%	0	0%
CC2	0	0%	2	50.0%	2	33.3%
CC3	0	0%	1	25.0%	1	16.7%
Systemic treatment other than bevacizumab, if any⁽¹⁾						
Carbo-Paclitaxel + Aromatase inhibitors ⁽¹⁾	4	26.7%	1	7.7%	5	17.9%
Carbo-Paclitaxel without aromatase inhibitors	8	53.3%	11	84.6%	19	67.9%
Carboplatin only	0	0%	1	7.7%	1	3.6%
Aromatase inhibitors only	3	20.0%	0	0%	3	10.7%
Others treatment						
No	14	93.3%	13	100%	27	96.40%
Yes ⁽²⁾	1	6.7%	0	0%	1	3.60%
Total number of courses administered (MD=1)						
Median - (Range)	6	(0 ; 7)	6	(3 ; 8)	6	(0 ; 8)
Mean - SD	4.6	2.4	6.6	1.4	5.6	2.2
Total number of treatment lines performed (MD=1)						
Median - (Range)	2	(1 ; 5)	2.5	(1 ; 8)	2	(1 ; 8)
Mean - SD	2.6	1.4	3.3	2.3	2.9	1.8
Time between end platinum-based treatment and recurrence (in months) (MD=6) N = 19						
<1 month	1	10.0%	1	11.1%	2	10.5%
1-6 months	2	20.0%	1	11.1%	3	15.8%
6-12 months	1	10.0%	2	22.2%	3	15.8%
≥12 months	6	60.0%	5	55.6%	11	57.9%
Platinum resistance⁽³⁾ (MD=6)						
No	10	76.9%	7	77.8%	17	77.3%
Yes	3	23.1%	2	22.2%	5	22.7%
Bevacizumab						
Bevacizumab						
No	15	100%	0	0%	15	53.6%
Yes	0	0%	13	100%	13	46.4%

	No bevacizumab (N = 15)		Bevacizumab (N = 13)		Overall (N = 28)
Main reason for bevacizumab					
FIGO IIIB IIIC or IV	NA		8	61.5%	
Interval Debulking Surgery			1	7.7%	
CC1 or CC2 tumor residue			1	7.7%	
unfavorable KELIM score			1	7.7%	
Unknown reason			2	15.4%	
Main reason for no bevacizumab					
Low level of medicine evidence	1	6.7%	NA		
CC0 tumor residue	1	6.7%			
Centre habit	2	13.3%			
Early progression	1	6.7%			
Unknown reason	10	66.7%			
Bevacizumab schedule at start of treatment					
15 mg/kg once every 3 weeks	NA		8	72.7%	
7.5 mg/kg once every 3 weeks			1	9.1%	
Other schedule (details unknown)			2	18.2%	
Total number of bevacizumab courses (MD=5)	NA				
Median - (Range)			18.5	(13 ; 70)	
Mean - SD			24.6	18.8	

MD: missing data; PDS: Primary debulking surgery; IDS: Interval debulking surgery

(1) One patient had received cyclophosphamide with carbo-paclitaxel and aromatase inhibitors.

(2) No patient received gemcitabine, docetaxel, pegylated liposomal doxorubicin, topotecan, cisplatin or tamoxifen.

(3) If the recurrence occurs less than 6 months after the last dose of platinum, the cancer is considered to be resistant to platinum salts.

3.1.4.2 At recurrence

3.1.4.2.1 Treatment before the recurrence (first line)

As prior treatment, before inclusion in the study, they mainly underwent surgery, mostly Primary Debulking Surgery (PDS) with a higher prevalence in the non-bevacizumab group (Table 5). Of 22 patients in the non-bevacizumab arm, 20 patients (95.3%) had surgery (17 PDS and 3 IDS) compared to 7 of 11 patients with bevacizumab (63.6%) who had surgery (6 PDS and one IDS). These surgeries were principally CC0, with one CC1 patient in the non-bevacizumab group and one CC3 patient in the bevacizumab group. One patient in the bevacizumab group had previously received intraperitoneal chemotherapy.

In the non-bevacizumab group, 15 patients of 22 (68.2%) received chemotherapy and they all received carboplatin – paclitaxel. 2 patients (13.3%) had docetaxel as a relay to paclitaxel (toxicity), one patient also had pegylated liposomal doxorubicin and another one pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel. One patient had carboplatin – paclitaxel associated with aromatase inhibitors (6.7%). 3 patients (20%) discontinued chemotherapy because of progression (2 patients) and toxicity (one patient).

In the bevacizumab group, 8 patients of 11 (72.7%) received chemotherapy, they all had carboplatin – paclitaxel. One patient also had aromatase inhibitors. No early stop had been reported. Details regarding discontinuation of chemotherapy are provided in appendix 3.

Among the non-bevacizumab group, 2 patients of 22 (9.1%) were platinum-resistant. Among the bevacizumab group, 3 patients of 11 (27.3%) were platinum-resistant.

Table 5. Initial treatment at diagnosis – Patients included at recurrence

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Surgical treatment (first line treatment)						
Surgery (MD = 1)						
No surgery performed	1	4.8%	4	36.4%	5	15.6%
PDS	17	81.0%	6	54.5%	23	71.9%
IDS	3	14.3%	1	9.1%	4	12.5%
Tumor residue (MD = 6)						
CC0	15	93.8%	4	80.0%	19	90.5%
CC1	1	6.3%	0	0%	1	4.8%
CC2	0	0 %	0	0%	0	0%
CC3	0	0%	1	20.0%	1	4.8%
Systemic treatment (first line treatment) ⁽¹⁾						
Intraperitoneal chemotherapy (MD=1)						
No	21	100%	10	90.9%	31	96.9%
Yes	0	0%	1	9.1%	1	3.1%
Systemic treatment						
No	7	31.8%	3	27.3%	10	30.3%
Yes	15	68.2%	8	72.7%	23	69.7%
Systemic treatment type						
Carbo - Paclitaxel + Aromatase inhibitors	1	6.7%	1	12.5%	2	8.7%
Carbo - Paclitaxel + Docetaxel ⁽²⁾	2	13.3%	0	0%	2	8.7%
Carbo - Paclitaxel + Pegylated Liposomal Doxorubicin ⁽²⁾	1	6.7%	0	0%	1	4.3%
Carbo - Paclitaxel + Docetaxel + Pegylated Liposomal Doxorubicin ⁽²⁾	1	6.7%	0	0%	1	4.3%
Carbo - Paclitaxel only	10	66.7%	7	87.5%	17	73.9%
Total number of courses						
Median - (Range)	6	(3 ; 9)	6	(3 ; 7)	6	(3 ; 9)
Mean - SD	6	1.4	5.9	1.2	6	1.3
Time between end of platinum-based first line and first recurrence (in months) (N=23)						
<1 month	1	6.7%	1	12.5%	2	8.7%
1-6 months	1	6.7%	2	25.0%	3	13.0%
6-12 months	4	26.7%	0	0%	4	17.4%
≥12 months	9	60.0%	5	62.5%	14	60.9%
Platinum resistance ⁽³⁾						
No	20	90.9%	8	72.7%	28	84.9%
Yes	2	9.1%	3	27.3%	5	15.1%

MD: Missing data

- (1) No patient received gemcitabine, topotecan, cisplatin or tamoxifen.
- (2) Carboplatin - paclitaxel changed for bi-chemotherapy with carboplatin - pegylated liposomal doxorubicin or docetaxel for allergy or intolerance
- (3) If the recurrence occurs less than 6 months after the last dose of platinum, the cancer is considered to be resistant to platinum salts.

3.1.4.2.2 Treatment at recurrence (time of inclusion)

In the non-bevacizumab group, 13 patients of 22 (59.1%) did not have surgery against 8 patients of 11 (72.7%) in the bevacizumab group (Table 6). For the 9 patients who had surgery, 5 patients had PDS and 4 IDS in the non-bevacizumab arm, among them 7 patients (77.8%) were CC0, one patient (11.1%) CC1 and one patient (11.1%) CC3. In the bevacizumab group, one patient had PDS and 2 IDS with 100% CC0.

In the non-bevacizumab group, 21 patients of 22 (95.4%) had systemic treatment: 7 carboplatin - paclitaxel (31.8%), 6 carboplatin – pegylated liposomal doxorubicin (27.3%) including one with tamoxifen then aromatase inhibitors, one carboplatin – gemcitabine (4.6%), one carboplatin – cyclophosphamide (4.6%), one pegylated liposomal doxorubicin alone (4.6%), 3 aromatase inhibitors only (13.6%), one received cyclophosphamide and another pembrolizumab only.

The main reason for not prescribing bevacizumab was primary debulking surgery for 4 patients (18.2%), then, center habit for 3 patients (13.6%), FIGO I, II or IIIA for 2 patients (9.1%), CC0 for 2 patients (9.1%), inclusion in clinical trial for 2 patients (9.1%) and unknown for 9 patients (40.9%).

In the bevacizumab group, they all received systemic treatment. 6 patients of 11 received carboplatin - paclitaxel (54.6%) including one with aromatase inhibitors as well and another one with intraperitoneal cisplatin as well. One patient received carboplatin – pegylated liposomal doxorubicin, one carboplatin – gemcitabine, one paclitaxel only, 2 patients received pegylated liposomal doxorubicin only, one intraperitoneal cisplatin only and one was included in clinical trial (atezolizumab or placebo).

The main indication for bevacizumab was stage FIGO IIIB to IV for 6 patients of 11 (54.4%). One patient had platinum sensitive relapse and no prior exposure to bevacizumab, for 4 patients, the reason was unknown. Bevacizumab was mainly administered at a dose of 15 mg/kg intravenously on day 1 of each 21-day cycle, for approximately 6 to 49 cycles, with a median of 14 cycles. If early discontinuation, the only reason was toxicity (3 patients).

As for discontinuation of chemotherapy, 50% in the non-bevacizumab and 27.3% in the bevacizumab group discontinued systemic treatment. The main reason was progression (7 patients or 63.6% in the non-bevacizumab group and 2 patients or 66.7% in the bevacizumab group). Details regarding discontinuation of chemotherapy and bevacizumab are provided in appendix 4.

Patients in the non-bevacizumab group received more lines of treatments (median of 3.5 lines; range 0 to 7) than those in the bevacizumab group (median of 2 lines; range 1 to 4).

They were more platinum resistance (3 patients, 21.4%) in the non-bevacizumab group than in the bevacizumab group (one patient, 14.3%).

Table 6. Treatment at inclusion – Patients included at recurrence

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Surgical treatment (for first recurrence)						
Surgery (MD = 1)						
No surgery performed	13	59.1%	8	72.7%	21	63.6%
PDS	5	22.7%	1	9.1%	6	18.2%
IDS	4	18.2%	2	18.2%	6	18.2%
Tumor residue						
CC0	7	77.8%	3	100%	10	83.3%
CC1	1	11.1%	0	0%	1	8.3%
CC2	0	0%	0	0%	0	0%
CC3	1	11.1%	0	0%	1	8.3%
Systemic treatment (for first recurrence) ⁽¹⁾						
Systemic treatment type						
No systemic treatment	1	4.6%	0	0%	1	3.0%
Carboplatin - Paclitaxel ⁽²⁾	7	31.8%	5	45.5%	12	36.4%
Carboplatin - Paclitaxel + Aromatase inhibitors	0	0%	1	9.1%	1	3.0%
Carboplatin and Pegylated Liposomal Doxorubicin ⁽³⁾	6	27.3%	1	9.1%	7	21.2%
Carboplatin and Gemcitabine	1	4.6%	1	9.1%	2	6.1%
Carboplatin and Cyclophosphamide	1	4.6%	0	0%	1	3.0%
Paclitaxel	0	0%	1	9.1%	1	3.0%
Pegylated Liposomal Doxorubicin ⁽⁴⁾	1	4.6%	2	18.2%	3	9.1%
Aromatase inhibitors	3	13.6%	0	0%	3	9.1%
Others ⁽⁵⁾	2	9.1%	0	0%	2	6.1%
Others treatment						
No	20	90.9%	8	80.0%	28	87.5%
Yes ⁽⁶⁾	2	9.1%	2	20.0%	4	12.5%
Total number of courses administered (MD=5)						
Median - (Range)	6	(2 ; 7)	6	(6 ; 15)	6	(2 ; 15)
Mean - SD	5	1.7	8	3.2	6.2	2.8
Total number of treatment lines performed (MD=1)						
Median - (Range)	3.5	(0 ; 7)	2	(1 ; 4)	2	(0 ; 7)
Mean - SD	3.2	2	2.1	1	2.9	1.8
Time between end of platinum-based treatment and second recurrence (in months) (MD=4) (N=19)						
<1 month	2	16.7%	1	14.3%	3	15.8%
1-6 months	1	8.3%	0	0%	1	5.3%
6-12 months	4	33.3%	1	14.3%	5	26.3%
≥12 months	5	41.7%	5	71.4%	10	52.6%
Platinum resistance ⁽⁷⁾ (MD=2)						
	N=21					
No	11	78.6%	6	85.7%	17	81.0%
Yes	3	21.4%	1	14.3%	4	19.1%

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Bevacizumab						
Bevacizumab						
No	22	100%	0	0%	22	66.7%
Yes	0	0%	11	100%	11	33.3%
Main reason for bevacizumab						
FIGO IIIB IIIC or IV	NA		6	54.4%		
Other reason ⁽⁸⁾			1	9.1%		
Unknown reason			4	36.4%		
Main reason for no bevacizumab						
FIGO I II or IIIA	2	9.1%	NA			
Primary Debulking Surgery	4	18.2%				
CC0	2	9.1%				
Centre habit	3	13.6%				
Other reason ⁽⁹⁾	2	9.1%				
Unknown reason	9	40.9%				
Bevacizumab schedule at start of treatment (MD = 2)						
10 mg/kg once every 2 weeks	NA		2	22.2%		
15 mg/kg once every 3 weeks			4	44.4%		
7.5 mg/kg once every 3 weeks			1	11.1%		
Other schedule (details unknown)			2	22.2%		
Total number of bevacizumab courses (MD=3)	NA					
Median - (Range)			14	(6 ; 49)		
Mean - SD			17.6	14.6		

MD: missing data

- (1) No patient received docetaxel or topotecan.
- (2) One patient received also intraperitoneal cisplatin ("Bevacizumab" subgroup)
- (3) One patient received also Tamoxifen then aromatase inhibitors ("No bevacizumab" subgroup)
- (4) In "Bevacizumab" subgroup, one patient received also treatment as part of a clinical trial (Atezolizumab or placebo)
- (5) In "No bevacizumab" subgroup, one patient received pembrolizumab and one patient received Tamoxifen
- (6) In "No bevacizumab" subgroup, other treatments included one patient who received cyclophosphamide and one who received pembrolizumab. In "Bevacizumab" subgroup, other treatments included one patient who received cisplatin intraperitoneal, and one patient enrolled in a clinical trial (Atezolizumab or placebo).
- (7) If the recurrence occurs less than 6 months after the last dose of platinum, the cancer is considered to be resistant to platinum salts.
- (8) Other reason for bevacizumab: Platinum sensitive relapse and no prior exposure
- (9) Other reason for no bevacizumab: inclusion in a clinical trial

3.2 Oncological outcomes

3.2.1 Best response according to bevacizumab prescription in overall population

Best response varied depending on the group.

In the bevacizumab group, of 24 patients, 4 patients (17.4%) had complete response, 9 patients (39.1%) partial response, 9 patients (39.1%) stable disease, one patient (4.3%) had progressive disease (Table 7).

Whereas in the non-bevacizumab group, of 37 patients, 13 patients (35.1%) had complete response, 4 patients (10.8%) partial response, 13 patients (35.1%) stable disease and 4 patients (10.8%) had progressive disease. In this group, the evolution of the disease in three patients could not be evaluated.

Overall response rate (CR + PR) to bevacizumab-containing regimens was 56.5% vs. 45.9% in the non-bevacizumab group. Clinical benefit (CR + PR + SD) was achieved in 95.6% of patients in the bevacizumab arm vs. 81% in the other group. Response (CR, PR, SD) was not significantly different between the two groups ($p=0.64$).

Table 7. Best response according to bevacizumab prescription (N=61)

	No bevacizumab (N = 37)		Bevacizumab (N = 24)		Overall (N = 61)	
Best response (MD=1)						
Complete response	13	35.1%	4	17.4%	17	28.3%
Partial response	4	10.8%	9	39.1%	13	21.7%
Stable disease	13	35.1%	9	39.1%	22	36.7%
Progressive disease	4	10.8%	1	4.3%	5	8.3%
Not evaluable	3	8.1%	0	0%	3	5.0%

In the non-bevacizumab arm, complete response was most common in patients who had undergone surgery (Table 8). We cannot conclude on the impact of the resection quality due to the low number of patients (Appendix 6 and 7).

Table 8. Best response according to bevacizumab prescription (N=42) – No surgery performed

	No bevacizumab (N = 26)		Bevacizumab (N = 16)		Overall (N = 42)	
Best response (MD=1)						
Complete response	5	19.2%	2	13.3%	7	17.1%
Partial response	4	15.4%	6	40.0%	10	24.4%
Stable disease	11	42.3%	6	40.0%	17	41.5%
Progressive disease	3	11.5%	1	6.7%	4	9.8%
Not evaluable	3	11.5%	0	0%	3	7.3%

3.2.2 Best response according to time of inclusion and whether or not bevacizumab was prescribed

At diagnosis, of 13 patients with bevacizumab, 2 patients showed complete response (16.7%), 3 partial response (25%), 6 stable disease (50%) and one progression (8.3%) (Table 9). Overall response rate (CR + PR) to bevacizumab-containing regimens was 41.7%. Clinical benefit (CR + PR + SD) was achieved in 91.7% of patients. These results were of the same order in both groups.

Table 9. Best response – Inclusion at diagnosis

	No bevacizumab (N = 15)		Bevacizumab (N = 13)		Overall (N = 28)	
Best response (MD=1)						
Complete response	3	20.0%	2	16.7%	5	18.5%
Partial response	3	20.0%	3	25.0%	6	22.2%
Stable disease	7	46.7%	6	50.0%	13	48.1%
Progressive disease	1	6.7%	1	8.3%	2	7.4%
Not evaluable	1	6.7%	0	0%	1	3.7%

At recurrence, of 11 patients with bevacizumab, 2 patients showed complete response (18.2%), 6 partial response (54.5%), 3 stable disease (27.3%) and no progression (Table 10). Overall response rate (CR + PR) to bevacizumab-containing regimens was 72.7%. Clinical benefit (CR + PR + SD) was achieved in 100 % of patients.

Whereas in the non-bevacizumab group, of 22 patients, 10 patients showed complete response (45.5%), one partial response (4.5%), 6 stable disease (27.3%), 3 progression (13.6%) and 2 patients couldn't be evaluated on imagery. Overall response rate (CR + PR) to chemotherapy was 50%. Clinical benefit (CR + PR + SD) was achieved in 77.3 % of patients.

Table 10. Best response - Inclusion at recurrence

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Best response						
Complete response	10	45.5%	2	18.2%	12	36.4%
Partial response	1	4.5%	6	54.5%	7	21.2%
Stable disease	6	27.3%	3	27.3%	9	27.3%
Progressive disease	3	13.6%	0	0%	3	9.1%
Not evaluable	2	9.1%	0	0%	2	6.1%

3.2.3 Progression free survival

Analyses of Progression Free Survival (PFS) were carried out on 60 patients of 61 as event follow-up was missing for one patient.

A total of 41 events were reported, corresponding to 37 progressions or recurrences and 4 deaths without prior event (Table 11).

In the overall population, the progression-free survival rate was 85 % [CI 95%: 73.2-91.9] at 6 months, 81.6% [CI 95%: 69.2-89.4] at 1 year, 46.2% [CI 95%: 32.6-58.8] at 2 years, 36.9% [CI 95%: 23.9-50.1] at 3 years and 14.5% [CI 95%: 3.4-33.1] at 5 years.

There seems to be a better progression free survival rate in the bevacizumab group in the first two years (95.7% vs. 78.4% at 6 months and 86.5% vs. 78.4% at 1 year) then trends reverse.

Median PFS was not significantly different between the two groups (27.9 months in the non-bevacizumab group vs. 22.4 months in the bevacizumab group, p: 0.70) (Figure 4).

Table 11. Progression free survival

	No bevacizumab (N=37)	Bevacizumab (N = 23)	Overall (N=60)
Progression free survival			
Number of events	25	15	41
Progression or recurrence	23	14	37
Death as first event	3	1	4
Median PFS (in months)	27.9 (14.1-42.6)	22.4 (14.7-39.1)	23.7 (17.8-36.6)
Progression free survival rate			
6-month rate in % (95%CI)	78.4 % [61.4-88.6]	95.7 % [72.9-99.4]	85.0 % [73.2-91.9]
1-year rate in % (95%CI)	78.4 % [61.4-88.6]	86.5 % [63.8-95.5]	81.6 % [69.2-89.4]
2-year rate in % (95%CI)	52.1% [34.6-67.0]	35.3 % [15.3-56.1]	46.2 % [32.6-58.8]
3-year rate in % (95%CI)	38.1% [21.6-54.4]	35.3 % [15.3-56.1]	36.9 % [23.9-50.1]
5-year rate in % (95%CI)	20.3% [5.4-41.9]	-	14.5 % [3.4-33.1]

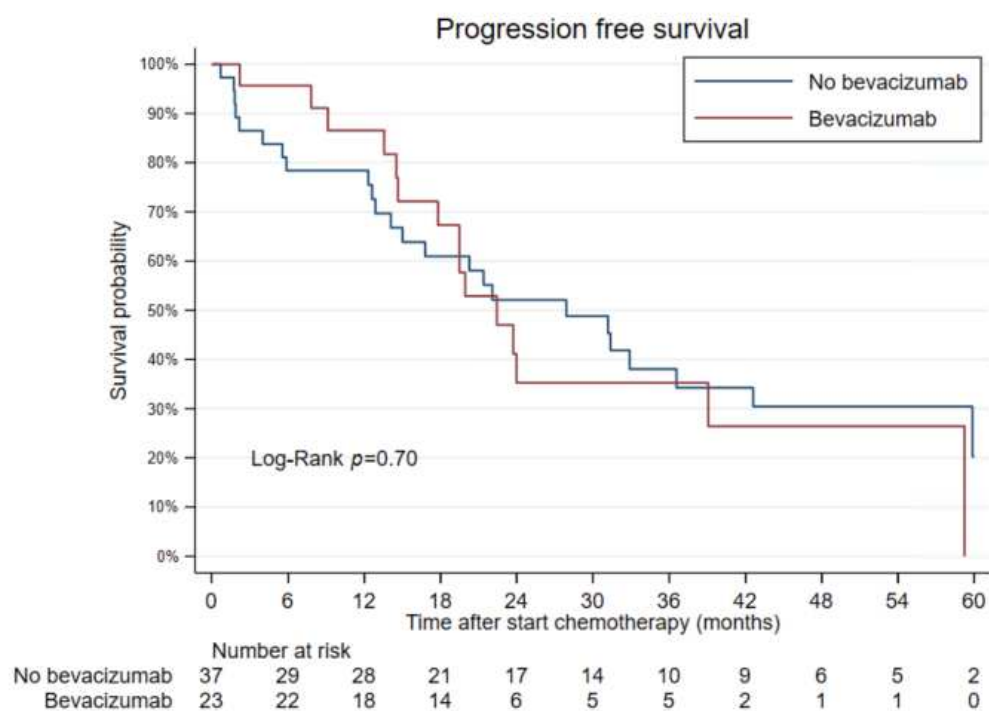


Figure 4. Progression free survival

These findings were also observed in the patients included in the diagnosis (appendix 8).

At recurrence, the median PFS was 23.7 months in the bevacizumab group and 20.3 months in the non-bevacizumab group (p:0.48, table 12 and figure 5).

Table 12. Progression free survival – Patients included at recurrence

	No bevacizumab (N=22)	Bevacizumab (N = 11)	Overall (N=33)
Progression free survival			
Number of events	16	7	23
Progression or recurrence	15	7	22
Death as first event	1	0	1
Median PFS (in months)	20.3 (12.3 – 32.9)	23.7 (1.6 – not reached)	20.3 (13.6-32.9)
Progression free survival rate			
6-month rate in % (95%CI)	77.3 % [53.7-89.9]	100%	84.9 % [67.4-93.4]
1-year rate in % (95%CI)	77.3 % [53.7-89.9]	90.9 % [50.8-98.7]	81.8 % [63.9-91.4]
2-year rate in % (95%CI)	40.6 % [19.4-60.9]	32.7 % [8.3-60.6]	37.8 % [20.8-54.7]
3-year rate in % (95%CI)	27.1 % [9.3-48.7]	32.7 % [8.3-60.6]	28.3 % [12.8-46.1]
5-year rate in % (95%CI)	-	-	-

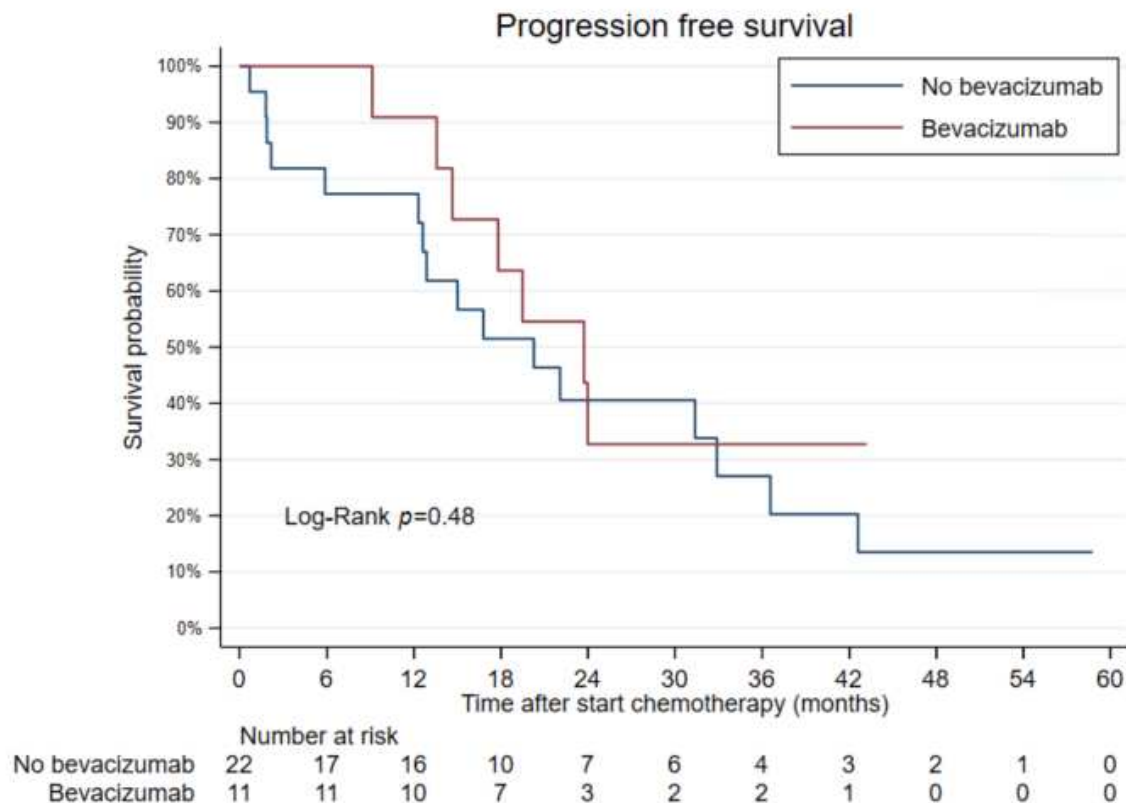


Figure 5. Progression free survival – Patients included at recurrence

3.2.4 Overall survival

Analyses of overall survival were carried out on 60 patients of 61 as event follow-up was missing for one patient.

A total of 21 deaths were reported in our population: 17 deaths were related to cancer, no death was related to toxicity and 4 deaths were of unknown cause (Table 13).

In the overall population, the overall survival rate was 100% at 6 months, 96.6% [CI 95%: 87.1-99.1] at 1 year, 88.8% [CI 95%: 76.7-94.8] at 2 years, 79.7% [CI 95%: 65.3-88.6] at 3 years and 60.6% [CI 95%: 42.8-74.4] at 5 years.

There seems to be a better overall survival rate in the bevacizumab group during these 5 years (94.7% in the bevacizumab group vs. 85.4% at 2 years, 87.5% in the bevacizumab group vs. 75.7% at 3 years and 66.3% in the bevacizumab group vs. 57.7% at 5 years).

Median OS was not significantly different between the two groups (81.7 months in the non-bevacizumab group vs. 78.1 months in the bevacizumab group, $p: 0.97$) (Figure 6).

Table 13. Overall survival

	No bevacizumab (N=37)	Bevacizumab (N = 23)	Overall (N=60)
Overall survival			
Number of events	14	7	21
Death by cancer	13	4	17
Death by unknown reason	1	3	4
Median OS (in months)	81.7 (50.9 – not reached)	78.1 (39.1 – not reached)	78.1 (52.4 – not reached)
Overall survival rate			
6-month rate in % (95%CI)	100%	100%	100%
1-year rate in % (95%CI)	94.6 % [80.1-98.6]	100%	96.6 % [87.1-99.1]
2-year rate in % (95%CI)	85.4% [68.4-93.7]	94.7 % [68.1-99.2]	88.8 % [76.7-94.8]
3-year rate in % (95%CI)	75.7 % [57.1-87.1]	87.5 % [57.7-96.8]	79.7 % [65.3-88.6]
5-year rate in % (95%CI)	57.7 % [36.7-74.0]	66.3 % [29.6-87.0]	60.6 % [42.8-74.4]

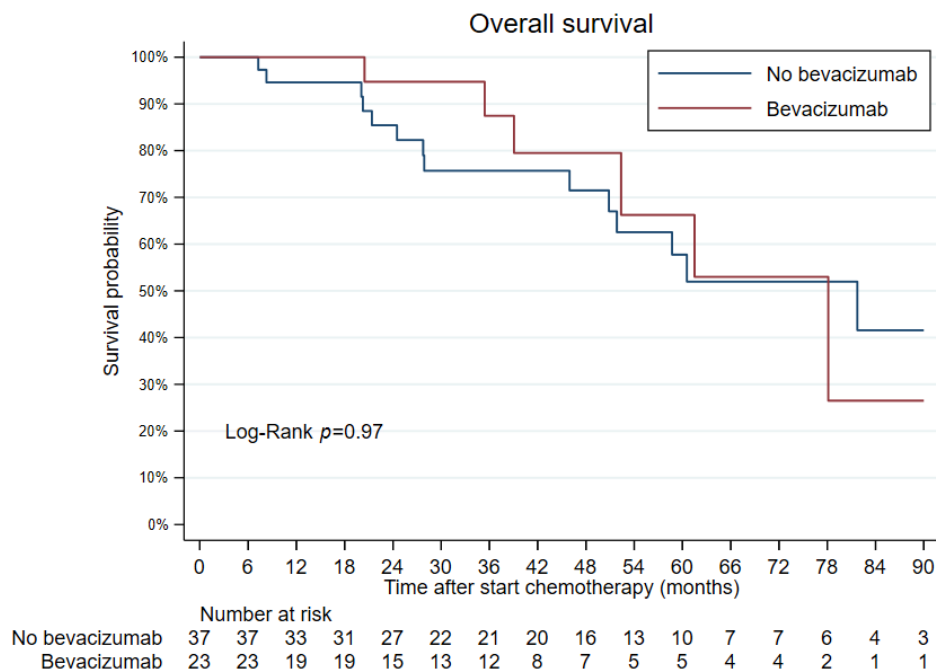


Figure 6. Overall survival

At diagnosis, patients with bevacizumab seem to have a better overall survival rate (p:0.60, Table 14, figure 7).

Table 14. Overall survival – Patient included at diagnosis

	No bevacizumab (N=15)	Bevacizumab (N = 12)	Overall (N=27)
Overall survival			
Number of events	6	3	9
Death by cancer	6	2	8
Death by unknown reason	0	1	1
Median OS (in months)	Not reached	78.1 (39.1 – not reached)	78.1 (39.1 – not reached)
Overall survival rate			
6-month rate in % (95%CI)	100%	100%	100%
1-year rate in % (95%CI)	93.3 % [61.3-99.0]	100%	96.2 % [75.7-99.5]
2-year rate in % (95%CI)	80.0 % [50.0-93.1]	100%	87.6 % [66.2-95.8]
3-year rate in % (95%CI)	66.0 % [36.5-84.3]	100%	78.1 % [54.9-90.3]
5-year rate in % (95%CI)	55.0 % [24.4-77.6]	83.3 % [27.3-97.5]	65.9 % [40.5-82.5]

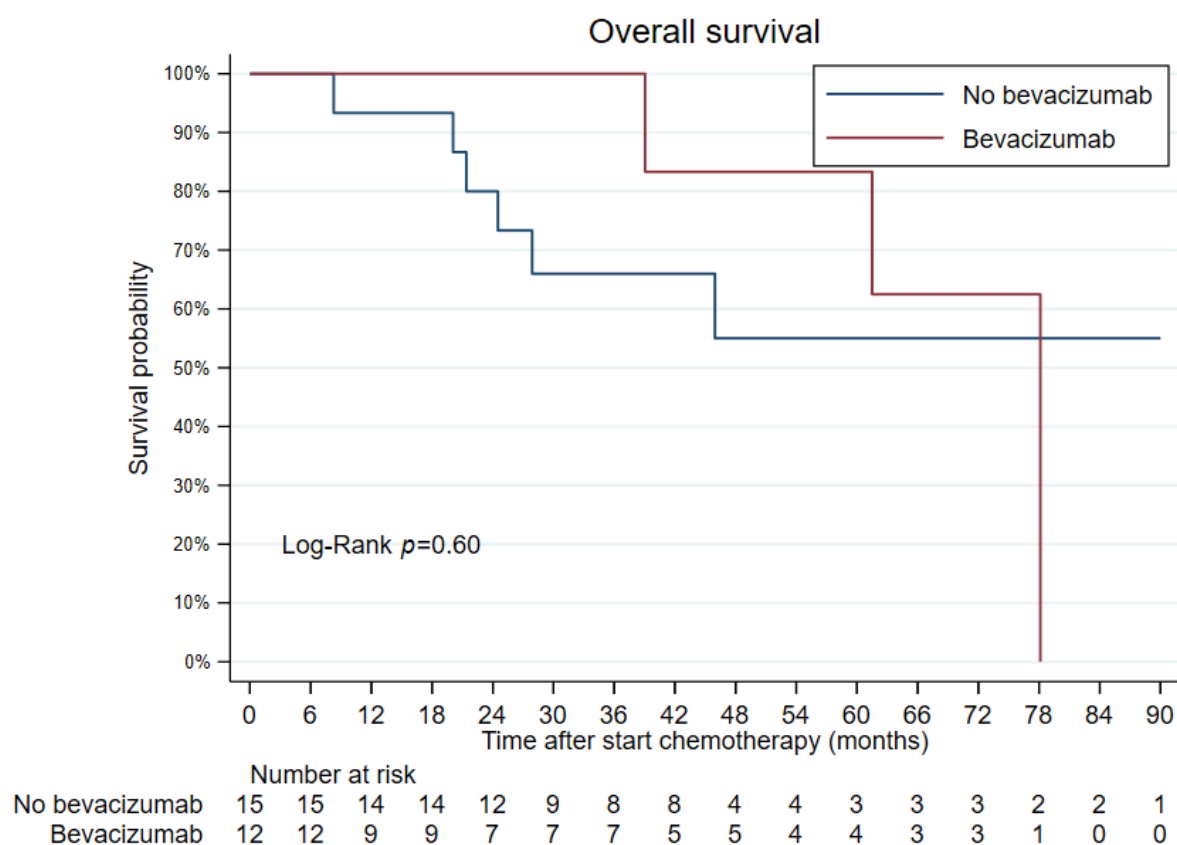


Figure 7. Overall survival – Patients included at diagnosis

At recurrence, there isn't difference between the two groups (appendix 9).

3.2.5 Factors associated with the prescription of bevacizumab and progression free survival

Context of inclusion, age, OMS, stage FIGO, primary debulking surgery were not associated with the prescription of bevacizumab (Table 15).

Table 15. Factors associated with the prescription of bevacizumab

	Bevacizumab						
	Events/N	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Context for inclusion				0.30			
Inclusion at diagnosis	13/28	1					
Inclusion at recurrence	11/33	0.58	(0.20-1.63)				
Age at inclusion				0.046			
<40 years old	7/18	1					
[40 – 60[years old	12/20	2.35	(0.64-8.70)				
≥ 60 years old	5/23	0.44	(0.11-1.72)				
OMS at inclusion				0.56			
0	17/39	1					
1/2	6/17	0.71	(0.22-2.29)				
FIGO at diagnosis (MD=5)				0.38			
I or II	2/5	1					
III	10/33	0.65	(0.09-4.53)				
IV	9/18	1.5	(0.20-11.24)				
PDS at inclusion (MD=1)				0.91			
No PDS performed	19/50	1					
PDS	4/10	1.09	(0.27-4.36)				

Older age was significantly associated with a poorer progression-free survival (Odds Ratio = 0.25 [CI 95%, 0.11-0.57]; p = 0.004; Table 16). This finding is confirmed by multivariate analysis.

No other variable was significantly associated with the progression free survival.

Table 16. Factors associated with the progression free survival

	Progression free survival						
	Events/N	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Context for inclusion				0.14			0.25
Inclusion at diagnosis	18/27	1			1		
Inclusion at recurrence	23/33	1.65	(0.84-3.22)		1.54	(0.73-3.20)	
Age at inclusion				0.004			0.0004
<40 years old	16/18	1			1		
[40 – 60[years old	12/19	0.56	(0.26-1.20)		0.50	(0.21-1.21)	
≥ 60 years old	13/23	0.25	(0.11-0.57)		0.11	(0.04-0.33)	
OMS at inclusion (MD=5)				0.24			0.93
0	28/38	1			1		
1/2	9/17	0.62	(0.28-1.37)		1.04	(0.42-2.55)	
FIGO at diagnosis (MD=5)				0.94			
I or II	3/5	1					
III	22/32	1.06	(0.31-3.60)				
IV	12/18	0.94	(0.26-3.37)				
PDS at inclusion (MD=1)				0.17			0.08
No PDS performed	36/50	1			1		
PDS	4/10	0.49	(0.17-1.38)		0.37	(0.12-1.13)	
Bevacizumab				0.70			0.12
No	26/37	1			1		
Yes	15/23	1.14	(0.59-2.19)		0.54	(0.25-1.17)	

3.3 Toxicity

Adverse events are summarized in Table 17. There were 37.8% side effects of any grade in the non-bevacizumab group and 25% in the bevacizumab group. Serious adverse events (grade III) occurred in 5 patients (13.5%) and 3 patients (12.5%) in the non-bevacizumab and the bevacizumab arms respectively.

In the non-bevacizumab group, the main adverse events were arthralgia (5.4%), thromboembolic event (2.7%), allergy (10.8%), skin and subcutaneous tissue disorders (5.4%) and other toxicities (35.1%).

In the bevacizumab group, the main adverse events were proteinuria (12.5% grade I, 4.2% grade II), arterial hypertension (4.2% grade III), arthralgia (4.2% grade II), allergy (4.2% grade III) and other toxicities (20.8%).

No arterial thromboembolism, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, left ventricular systolic dysfunction, abdominal infection, fistula, haemorrhage, perforation were reported. No death was related to toxicity.

One patient stopped bevacizumab for toxicity at diagnosis (appendix 2) and 3 at recurrence (appendix 4).

Table 17. Safety

	No Bevacizumab N=37								Beverizumab N=24							
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		All grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3		All grade	
At least one event, n (%)	3	8.1 %	3	8.1 %	5	13.5%	14 ⁽¹⁾	37.8%	1	4.2%	2	8.3%	3	12.5%	6	25.0%
Proteinuria	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	12.5%	1	4.2%	0	0%	4	16.7%
Arterial hypertension	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	4.2%	1	4.2%
Arthralgia	0	0%	1	2.7%	1	2.7%	2	5.4%	0	0%	1	4.2%	0	0%	1	4.2%
Thromboembolic event	1	2.7%	0	0%	0	0%	1	2.7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Allergy	4	10.8%	0	0%	0	0%	4	10.8%	0	0%	0	0%	1	4.2%	1	4.2%
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	5.4%	0	0%	0	0%	2	5.4%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Other toxicities	1	2.7%	3	8.1 %	5	13.5%	13 ⁽²⁾	35.1%	2	8.3%	2	8.3%	1	4.2%	5	20.8%

(1) For 3 patients who experienced toxicity, the grade is unknown.

(2) For 4 patients who experienced other toxicities, the grade is unknown

4 Discussion

Our retrospective multicentric study aimed to evaluate the efficacy of bevacizumab, an anti-angiogenic drug, in LGSC in addition to chemotherapy in first and recurrence lines.

This study didn't show significant statistical differences in terms of progression free survival (27.9 months in the non-bevacizumab group vs. 22.4 months in the bevacizumab group, $p=0.70$) neither in overall survival (81.7 months in the non-bevacizumab group vs. 78.1 months in the bevacizumab group, $p=0.97$) with the addition of bevacizumab to chemotherapy.

Progression free survival rates tend to improve in the first 2 years, particularly at recurrence, and overall survival rates in the first 5 years, particularly at diagnosis.

On average, bevacizumab is administered for 18 cycles at diagnosis and 14 cycles at recurrence, period during which progression-free survival appears to be improved.

In the overall population, the overall response rate (CR + PR) to bevacizumab containing regimens was 56.5% vs. 45.9% in the non-bevacizumab group and clinical benefit (CR + PR + SD) was 95.6% vs. 81% respectively.

Overall survival seems to be improved, especially at diagnosis, which may be related to surgery. The lack of difference in overall survival between the two groups could be related to the use of bevacizumab in a subsequent line.

A decrease in progression free survival was observed in patients aged ≥ 60 years at inclusion.

No death was related to toxicity. There were as many grade III side effects in both groups (13.5% in the group without bevacizumab and 12.5% with). No fistulas, perforations or hemorrhages were reported.

This study contains both limitations and strengths.

The limitations are those associated with study based on retrospective data including incomplete data and the potential presence of indication bias. Given the rarity of this pathology, the sample size of our population remains small and therefore the lack of power explains the absence of significance.

The strengths of our study are its multicentric nature, the outcomes' comparison between patients receiving bevacizumab and those who don't. To our knowledge, this is the first French retrospective study evaluating the place of bevacizumab in low grade serous ovarian cancer at diagnosis and first recurrence.

On the one hand, our results are consistent with Dalton and al. They found, at recurrence, 7.5% CR, 40% PR, 30% SD with 47.5% overall response rate and 77.5% clinical benefit [53]. We highlighted better responses with 18.2% CR, 54.5% PR, 27.3% SD with 72.7% overall response rate and 100% clinical benefit. Their median PFS was 10.2 months and our 23.7 months. Their median OS was 34.6 months and our 52.4 months.

On the other hand, our results differ from the MITO study. At diagnosis, they observed 50% CR and 50% PR [37]. We highlighted 16.7% CR, 25% PR, 50% SD and 8.3% progression. Our median PFS was worse (22.4 months vs. 47.86 months). At recurrence, they noted 38.5% CR, 53.8% PR and 7.7% SD. In our study, we

observed 18.2% CR, 54.5% PR, 27.3% SD. Our median PFS was also worse (23.7 months vs. 37.1 months).

These differences between the CR rates at diagnosis and recurrence can be explained by the lowest number of patients treated by surgery in our study (33.3% at diagnosis and 27.3% at recurrence vs. 100% at diagnosis and 100% primary cytoreductive surgery, 37.5% second one in the Italian study).

Our population had a worse prognosis than the Italian study. In fact, our population included more FIGO IV stage patients (42.9% at diagnosis in our bevacizumab group vs. 6.7%, and, at recurrence, 33.3% in our bevacizumab arm vs. 0% in Italian study) and our patients were more chemo-resistant at inclusion (26.3 % vs. 0%).

Although the study was inconclusive on the primary endpoint, this does not call into question the use of bevacizumab. Implementation with more patients is ongoing.

LGSOC clinical management remains challenging. With the emergence of precision medicine and increasing knowledge of genomics and molecular biology, the identification of molecular drivers has led to the evaluation of new therapeutic opportunities in prospective studies.

As metastatic luminal breast cancer, LGSC expresses high levels of hormone receptors. NRG-GY-019 trial evaluates treatment maintenance by letrozole after platinum-based chemotherapy compared to letrozole only [65,66]. In this type of breast cancer, the role of CDK 4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy is well established [65]. As LGSC presents similarities to hormone receptor-positive breast cancer, some studies are evaluating the efficacy of CDK 4/6 inhibitors in recurrent and advanced LGSC by using ribociclib and letrozole or fulvestrant and abemaciclib [67,68].

As detailed in the introduction, LGSC expresses mutations in the MAP kinase pathway. The MILO/ENGOT-ov11 study is a phase 3 trial that compared binimetinib (MEK inhibitor) versus physician's choice chemotherapy in patients with persistent or recurrent LGSC [69]. MEK inhibitor showed activity with overall response rate (ORR) of 16% and median OS of 25.3 months. Patients with KRAS mutations had better responses to binimetinib.

The GOG 281 is a phase 2/3 trial that compared trametinib (MEK inhibitor) versus physician's choice chemotherapy in patients with recurrent LGSC. The median PFS was 13 months for trametinib versus 7.2 months for standard of care (HR 0.48; [95% CI 0.36–0.64]; $p < 0.0001$) [70]. The ORR for the trametinib group was 26% versus 6% for standard therapy. KRAS, BRAF and NRAS mutations were not predictive for PFS.

In conclusion, randomized clinical trials have demonstrated improved outcomes for patients treated with bevacizumab in front-line situation [31,32] and recurrence situation (both platinum-sensitive and platinum-resistant) [43–45] in epithelial ovarian cancers. However, few patients with low-grade serous tumors were included in these trials, only retrospective studies have provided specific data.

It is obvious from this and other trials in rare cancers that study design and statistical power are limited by current retrospective clinical trial designs and that further research in prospective clinical trials is warranted.

5 Discussion en français

5.1 Points essentiels des résultats

L'adénocarcinome séreux de bas grade est un cancer gynécologique rare dont la prise en charge thérapeutique n'est pas fondée sur des études de fort niveau de preuve. Ce type histologique est souvent comparé et traité de la même manière que des types plus courants de cancer épithélial de l'ovaire, tel que l'adénocarcinome séreux de haut grade, et ce malgré les preuves émergentes que ces deux types anatomopathologiques ont des comportements distincts et nécessitent des traitements adaptés.

Les thérapies conventionnelles telles que la chimiothérapie et l'hormonothérapie ont des taux de réponse globale faibles, de l'ordre de 4 % [49,50] et 9 % [51] respectivement, il est ainsi essentiel d'investiguer d'autres approches thérapeutiques tels que le système de la néoangiogenèse.

Notre étude rétrospective multicentrique visait principalement à évaluer l'efficacité du bévacizumab, un médicament anti-angiogénique, en association à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un adénocarcinome séreux de bas grade de l'ovaire métastatique au diagnostic ou en première récurrence.

Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de survie sans progression et de survie globale de l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule.

Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de survie sans progression (27.9 mois dans le groupe sans bévacizumab vs. 22.4 mois dans le groupe bévacizumab, $p=0.70$) ainsi qu'en survie globale (81.7 mois dans le groupe sans bévacizumab vs. 78.1 mois dans le groupe bévacizumab, $p=0.97$).

On observe une tendance à l'amélioration de la survie sans progression au cours des deux premières années, en particulier en cas de récurrence, et de la survie globale au cours des cinq premières années, surtout au diagnostic. En moyenne, le bévacizumab est administré pendant 18 cycles en 1^{ère} ligne et 14 cycles au moment de la récurrence, période pendant laquelle la survie sans progression semble être améliorée.

Dans la population globale, le taux de réponse global (RC + RP) dans le groupe bévacizumab était de 56.5 % contre 45.9 % dans le groupe chimiothérapie seule et le taux de bénéfice clinique (RC + RP + MS) était de 95.6 % contre 81 % respectivement.

La survie globale semble être améliorée surtout en 1^{ère} ligne, ce qui peut être en lien avec la chirurgie. L'utilisation du bévacizumab dans les lignes ultérieures pourrait expliquer l'absence de différence significative en survie globale entre les deux groupes.

Il a été mis en évidence une diminution de la survie sans progression en cas d'âge ≥ 60 ans à l'inclusion.

Aucun décès toxique n'a été rapporté. Il y avait autant d'effets secondaires de grade III dans les deux groupes (13.5% dans le groupe sans bévacizumab et 12.5% avec). Une patiente au diagnostic et 3 à la récurrence ont arrêté le bévacizumab pour toxicité. Aucune fistule, perforation ni hémorragie n'ont été rapportées.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude rétrospective de Dalton et al. étudiant des patientes en récurrence. Ils ont mis en évidence 7.5 % de RC, 40 % de RP, 30 % de MS avec un taux de réponse globale de 47.5 % et un bénéfice clinique de 77.5 % [53]. Sur un plus faible effectif, nous avons mis en évidence de meilleures réponses avec 18.2 % de RC, 54.5 % de RP, 27.3 % de MS avec un taux de réponse globale de 72.7 % et un bénéfice clinique de 100 %. Leur SSP médiane était de 10.2 mois et la nôtre de 23.7 mois. Leur SG médiane était de 34.6 mois et la nôtre de 52.4 mois.

En revanche, nos résultats diffèrent de l'étude MITO. Au moment du diagnostic, ils ont observé 50 % de RC et 50 % de RP [37]. Nous avons mis en évidence 16.7 % de RC, 25 % de RP, 50 % de MS et 8.3 % de progression. Notre SSP médiane était moins bonne (22.4 mois contre 47.86 mois). Lors de la récurrence, ils ont noté 38.5 % de RC, 53.8 % de RP et 7.7 % de MS. Notre SSP médiane était également moins bonne (23.7 mois contre 37.1 mois).

Les différences entre les taux de RC au diagnostic et à la récurrence peuvent s'expliquer par le nombre plus faible de patientes traitées par chirurgie dans notre étude (33.3 % au diagnostic et 27.3 % à la récurrence contre 100 % au diagnostic, 100% de chirurgie cytoréductrice primaire et 37.5 % de secondaire en cas de récurrence).

Notre population avait un pronostic plus défavorable que l'étude italienne. En effet, notre échantillon comprenait plus de patientes de stade FIGO IV (42.9% au diagnostic dans notre groupe bévacizumab vs. 6.7%, et, à la récurrence, 33.3% dans notre groupe bévacizumab vs. 0% dans l'étude italienne) associé au fait que nos patientes étaient plus platine-résistantes à l'inclusion (26.3% vs. 0%).

Bien que l'étude ne soit pas concluante sur le critère de jugement principal, cela ne doit pas remettre en question l'utilisation du bévacizumab en pratique clinique. Une implémentation de nouvelles patientes dans notre étude est en cours.

5.2 Limites et forces de l'étude

Cette étude comporte à la fois des limites et des points forts.

Les limites à souligner sont celles relatives aux études rétrospectives soit le manque de données pour certaines variables, la présence de données incomplètes et la présence potentielle d'un biais d'indication. En raison de la rareté de cette pathologie, la taille de notre échantillon reste faible ainsi le manque de puissance peut expliquer l'absence de significativité.

Les points forts de notre étude sont son caractère multicentrique, la comparaison réalisée entre les résultats des patientes avec bévacizumab et celles avec chimiothérapie seule. A notre connaissance, il s'agit de la première étude rétrospective française évaluant la place du bévacizumab dans l'adénocarcinome séreux de bas grade de l'ovaire au diagnostic et à la première récurrence.

5.3 Perspectives

Comme évoqué dans l'introduction, l'adénocarcinome séreux de bas grade a d'autres particularités moléculaires tels que la présence de récepteurs hormonaux et une activation excessive de la voie de signalisation MAP kinase.

L'essai NRG-GY-019 évalue une maintenance par létrozole après une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport au létrozole seul [65,66]. Comme l'adénocarcinome séreux de bas grade présente des similitudes avec le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, certaines études évaluent l'efficacité des inhibiteurs de CDK 4/6 dans ce cancer avancé ou en récurrence en utilisant le ribociclib et le létrozole ou le fulvestrant et l'abemaciclib [67,68].

L'étude MILO/ENGOT-ov11 est un essai de phase 3 qui a comparé le binimétinib (inhibiteur de MEK) à la chimiothérapie choisie par le médecin chez des patientes avec une maladie persistante ou en récurrence [69]. L'inhibiteur de MEK a montré une activité avec un taux de réponse globale de 16% et une survie globale médiane de 25.3 mois. Les patients présentant des mutations du gène KRAS ont mieux répondu au binimétinib.

L'étude GOG 281 est une étude de phase 2/3 qui a comparé le tramétinib (inhibiteur de MEK) à une chimiothérapie choisie par le médecin chez des patientes en récurrence. La SSP médiane était de 13 mois pour le tramétinib contre 7.2 mois pour la chimiothérapie standard [70]. Le taux de réponse globale pour le groupe tramétinib était de 26% contre 6% pour le traitement standard. Les mutations KRAS, BRAF et NRAS n'étaient pas prédictives de la SSP.

Malgré la faible puissance statistique inhérente à l'épidémiologie de l'adénocarcinome séreux de bas grade et les biais propres aux études rétrospectives, les résultats de ces différentes études sur l'efficacité du bévacizumab sont encourageants. Néanmoins, ces limites justifient de poursuivre les recherches dans le cadre d'essais cliniques prospectifs multicentriques voir internationaux. Les cliniciens sont vivement encouragés à inclure leurs patientes dans des essais cliniques.

Conclusion en Français

L'adénocarcinome séreux de bas grade est un type histologique rare de cancer de l'ovaire. Sa prise en charge thérapeutique actuelle repose sur un ensemble de résultats d'études rétrospectives et de consensus d'experts, doit être réalisée dans des centres experts et rediscutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'arsenal thérapeutique repose sur la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie. Le bévacizumab obtient de meilleures réponses que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie seules.

En raison de son faible effectif, notre étude n'a pas montré d'amélioration de la survie sans progression ni de la survie globale de l'adjonction du bévacizumab à la chimiothérapie. Le bévacizumab est un médicament bien toléré dont les effets secondaires sont maîtrisables en pratique clinique.

Une implémentation de nouvelles patientes dans notre étude est en cours.

Des études supplémentaires prospectives et l'inclusion des patientes dans des essais cliniques sont primordiales pour améliorer et personnaliser la prise en charge de ces patientes.

Liste des tables

Table 1. Patients' characteristics at inclusion according to timing of inclusion (N=61)	37
Table 2. Patients' characteristics at inclusion according to bevacizumab prescription (N=61)	38
Table 3. Patients' characteristics at recurrence according to bevacizumab prescription (N=33)	39
Table 4. Treatments – patients included at diagnosis (N=28)	41
Table 5. Initial treatment at diagnosis – Patients included at recurrence	43
Table 6. Treatment at inclusion – Patients included at recurrence	45
Table 7. Best response according to bevacizumab prescription (N=61)	47
Table 8. Best response according to bevacizumab prescription (N=42) – No surgery performed	47
Table 9. Best response – Inclusion at diagnosis	48
Table 10. Best response - Inclusion at recurrence	48
Table 11. Progression free survival	49
Table 12. Progression free survival – Patients included at recurrence	50
Table 13. Overall survival	52
Table 14. Overall survival – Patient included at diagnosis	53
Table 15. Factors associated with the prescription of bevacizumab	54
Table 16. Factors associated with the progression free survival	55
Table 17. Safety	56

Liste des figures

Figure 1. Coupe transversale d'un ovaire (d'après [6]).....	19
Figure 2. Activation de l'angiogenèse par l'intermédiaire de plusieurs facteurs de croissance (d'après [30]).....	25
Figure 3. Flow chart	36
Figure 4. Progression free survival	50
Figure 5. Progression free survival – Patients included at recurrence	51
Figure 6. Overall survival	52
Figure 7. Overall survival – Patients included at diagnosis	53

Références

- [1] Les taux mondiaux de cancer de l’ovaire augmentent | Figo 2019. <https://www.figo.org/fr/news/les-taux-mondiaux-de-cancer-de-lovaire-augmentent> (accessed September 4, 2024).
- [2] Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory n.d. <https://gco.iarc.fr/> (accessed July 27, 2023).
- [3] ARCAGY-GINECO DBP-. Cancer de l’ovaire et de la trompe - L’épidémiologie. Infocancer 2024. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/avant-propos.html/> (accessed September 4, 2024).
- [4] Cancérologie - 3e édition - R2C. Éditions Med-Line n.d. <https://www.med-line.fr/catalogue/cancerologie-3eme-edition-r2c/> (accessed July 27, 2023).
- [5] Cancer de l’ovaire et facteurs de risque • Cancer Environnement. Cancer Environ n.d. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-lovaire/> (accessed July 27, 2023).
- [6] Cancers de l’ovaire : comment est établi le diagnostic ? - Cancer de l’ovaire n.d. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Le-diagnostic> (accessed July 27, 2023).
- [7] https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/media/downloadable-files/2023-09/les_cancers_de_lovaire.pdf n.d. https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/media/downloadable-files/2023-09/les_cancers_de_lovaire.pdf (accessed August 31, 2024).
- [8] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2013;24:vi24–32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt333>.
- [9] Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, Nathan LC, Milojevic L, Wong KK, et al. Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor. *J Clin Oncol* 2015;33:2675–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.0873>.
- [10] Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker’s peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2015;25:135–44. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000327>.
- [11] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156–61. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.08.021>.
- [12] Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011;120:23–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.09.010>.

- [13] Tumeurs séreuses de bas grade n.d. https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_sereuses_bas_grade.aspx (accessed October 30, 2023).
- [14] InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancers féminins - Cancer de l’ovaire - Formes de la maladie - Les stades FIGO n.d. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/formes-de-la-maladie/les-stades.html/> (accessed July 27, 2023).
- [15] Wong K-K, Gershenson D. The Continuum of Serous Tumors of Low Malignant Potential and Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary. *Dis Markers* 2007;23:377–87. <https://doi.org/10.1155/2007/204715>.
- [16] Gershenson DM, Sun CC, Wong K-K. Impact of mutational status on survival in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Br J Cancer* 2015;113:1254–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.364>.
- [17] Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3–10. [https://doi.org/10.1002/1098-2388\(200007/08\)19:1<3::AID-SSU2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1098-2388(200007/08)19:1<3::AID-SSU2>3.0.CO;2-S).
- [18] Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Genotypic variability of melanoma: A therapeutic challenge. *Médecine Sci MS* 2006;22:178–82. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006222178>.
- [19] Figure 1. Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies... ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/figure/Voie-de-signalisation-des-MAP-kinases-avec-les-voies-RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK_fig1_7316008 (accessed December 17, 2023).
- [20] Singer G, Oldt R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS Characterize the Development of Low-Grade Ovarian Serous Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003;95:484–6. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.6.484>.
- [21] Grisham RN, Iyer G, Garg K, DeLair D, Hyman DM, Zhou Q, et al. BRAF Mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Cancer* 2013;119:548–54. <https://doi.org/10.1002/cncr.27782>.
- [22] Wong K-K, Tsang YTM, Deavers MT, Mok SC, Zu Z, Sun C, et al. BRAF Mutation Is Rare in Advanced-Stage Low-Grade Ovarian Serous Carcinomas. *Am J Pathol* 2010;177:1611–7. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100212>.
- [23] Létalité synthétique. Wikipédia 2023.
- [24] L’Épigénétique et les mutations oncogéniques: une histoire d’évolution | Parlons épigénétique n.d. <https://thisisepigenetics.ca/fr/about-epigenetics/lepigenetique-et-les-mutations-oncogeniques-une-histoire-devolution> (accessed December 17, 2023).
- [25] Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1449–55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw142>.
- [26] Vineyard MA, Daniels MS, Urbauer DL, Deavers MT, Sun CC, Boerwinkle E, et al. Is low-grade serous ovarian cancer part of the tumor spectrum of Hereditary Breast and Ovarian Cancer? *Gynecol Oncol* 2011;120:229–32. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.033>.
- [27] Ricciardi E, Baert T, Ataseven B, Heitz F, Prader S, Bommert M, et al. Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78:972–6. <https://doi.org/10.1055/a-0717-5411>.
- [28] Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer.

An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016;140:457–62. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.022>.

[29] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

[30] Gavalas NG, Lontos M, Trachana S-P, Bagratuni T, Arapinis C, Liacos C, et al. Angiogenesis-Related Pathways in the Pathogenesis of Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci* 2013;14:15885–909. <https://doi.org/10.3390/ijms140815885>.

[31] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>.

[32] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>.

[33] MVASI (bévacizumab). Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167720/fr/mvasi-bevacizumab (accessed August 1, 2023).

[34] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2021;19:191–226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>.

[35] 1ères recommandations sur le cancer de l’Ovaire à Paris le 30 mars 2012, continuons le débat. n.d. <https://www.arcagy.org/gineco/2627> (accessed August 8, 2023).

[36] Recommandation Saint Paul de Vence 2023 n.d. <https://arcagy.org/gineco/2659> (accessed October 30, 2023).

[37] Musacchio L, Turinetti M, Arenare L, Bartoletti M, Califano D, Tuninetti V, et al. Effect of bevacizumab in advanced low grade serous ovarian cancer: Data from the MITO 22 trial. *Gynecol Oncol* 2023;172:72–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.03.011>.

[38] Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35:5501–5501. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5501.

[39] Crane EK, Sun CC, Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Gershenson DM. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:25–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.005>.

[40] Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet* 2003;361:2099–106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13718-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13718-X).

[41] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699–707. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.0913>.

[42] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. *J Clin Oncol* 2010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7519>.

- [43] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505>.
- [44] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779–91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6).
- [45] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:1302–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4489>.
- [46] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274–84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2).
- [47] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>.
- [48] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017;390:1949–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6).
- [49] Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, Deavers MT, Malpica A, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;108:510–4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.013>.
- [50] Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009;114:48–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.001>.
- [51] Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, Malpica AL, Kavanagh JJ, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125:661–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.02.037>.
- [52] Schmeler KM, Tao X, Sun CC, Malpica A, Deavers M, Sood A, et al. Encouraging responses with bevacizumab in recurrent low-grade serous ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:e15503–e15503. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e15503.
- [53] Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC, Bhosale P, Schmeler KM, Gershenson DM. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol* 2017;145:37–40. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.027>.
- [54] Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, Lankes HA, Coleman R, Morgan MA, et al. A Phase II Trial Of Selumetinib (Azd6244) In Women With Recurrent Low-Grade Serous Carcinoma Of The Ovary Or Peritoneum: A Gynecologic Oncology Group Trial. *Lancet*

Oncol 2013;14:134–40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70572-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70572-7).

[55] Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019;111:60–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy071>.

[56] Chang L-C, Huang C-F, Lai M-S, Shen L-J, Wu F-LL, Cheng W-F. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLOS ONE* 2018;13:e0194993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194993>.

[57] Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.2517>.

[58] Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih I-M, Huntsman D, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol* 2020;156:715–25. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.033>.

[59] Schlumbrecht MP, Sun CC, Wong KN, Broaddus RR, Gershenson DM, Bodurka DC. Clinicodemographic factors influencing outcomes in patients with low-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer* 2011;117:3741–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.25929>.

[60] Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Ann Oncol* 2016;27:i45–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw085>.

[61] Shvartsman HS, Sun CC, Bodurka DC, Mahajan V, Crispens M, Lu KH, et al. Comparison of the clinical behavior of newly diagnosed stages II–IV low-grade serous carcinoma of the ovary with that of serous ovarian tumors of low malignant potential that recur as low-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:625–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.01.030>.

[62] Bogani G, Maggiore ULR, Paolini B, Diito A, Martinelli F, Lorusso D, et al. The detrimental effect of adopting interval debulking surgery in advanced stage low-grade serous ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2018;30. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e4>.

[63] Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO, et al. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2017;129:439–47. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001867>.

[64] Yoneda J, Kuniyasu H, Price JE, Bucana CD, Fidler IJ, Crispens MA. Expression of Angiogenesis-Related Genes and Progression of Human Ovarian Carcinomas in Nude Mice. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1998;90:447–54. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.6.447>.

[65] Moujaber T, Balleine RL, Gao B, Madsen I, Harnett PR, DeFazio A. New therapeutic opportunities for women with low-grade serous ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer* 2022;29:R1–16. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0191>.

[66] Study Details | Letrozole With or Without Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Stage II-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer | ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04095364> (accessed August 4, 2024).

[67] Study Details | Fulvestrant Plus Abemaciclib in Women With Advanced Low Grade Serous Carcinoma | ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03531645> (accessed August 4, 2024).

[68] Study Details | Ribociclib and Letrozole Treatment in Ovarian Cancer |

ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03673124> (accessed August 4, 2024).

[69] Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, Kalbacher E, Mirza MR, Romero I, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01164>.

[70] Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2022;399:541–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02175-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02175-9).

[71] Table: Classification chirurgicale FIGO par stade du cancer des ovaires, des trompes de Fallope et du péritoine. Édition Prof Man MSD n.d. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/classification-chirurgicale-figo-par-stade-du-cancer-des-ovaires-des-trompes-de-fallope-et-du-p%C3%A9ritoine> (accessed December 17, 2023).

Annexes

1 Classification chirurgicale FIGO par stade du cancer des ovaires, des trompes de Fallope et du péritoine (d'après [71])

Stade	Description
I	Tumeur limitée aux ovaires ou aux trompes de Fallope
IA	Tumeur limitée à un ovaire (capsule intacte) ou trompe de Fallope; pas de tumeur sur la surface de l'ovaire ou des trompes de Fallope; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou dans les lavages péritonéaux
IB	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires (capsule intacte) ou aux trompes de Fallope; pas de tumeur sur la surface de l'ovaire ou de la trompe de Fallope; pas de cellules malignes dans le liquide ascitique ou dans les lavages péritonéaux
	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires ou aux trompes de Fallope, plus l'un des éléments suivants:
IC1	• Fuite chirurgicale
IC2	• Capsule rompue avant une intervention chirurgicale ou tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe de Fallope
IC3	• Cellules malignes dans l'ascite ou dans le liquide de lavage péritonéal
II	Tumeur impliquant un ou deux ovaires ou une ou deux trompes de Fallope avec extension pelvienne (au-dessous du rebord pelvien) ou cancer péritonéal
IIA	Extension et/ou implants sur l'utérus, les trompes de Fallope et/ou les ovaires
IIB	Extension et/ou des implants à d'autres tissus pelviens intrapéritonéaux
III	Tumeur impliquant un ou deux ovaires ou une ou deux trompes de Fallope ou cancer péritonéal microscopiquement confirmées à l'extérieur du pelvis et/ou des métastases aux ganglions lymphatiques rétropéritonéaux
IIIA1	Ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs seulement (prouvés histologiquement)
IIIA1(i)	Métastase ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension
IIIA1(ii)	Métastase > 10 mm dans sa plus grande dimension
IIIA2	Atteinte péritonéale extrapelvienne microscopique (au-delà du bord pelvien), avec ou sans ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques qui s'étendent hors du pelvis et font ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, avec ou sans ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs
IIIC	Les métastases macroscopiques péritonéales qui s'étendent au-delà du bassin et ont leur plus grande dimension > 2 cm, avec ou sans métastase ganglionnaire lymphatique rétropéritonéale (ce qui comprend l'extension de la tumeur à la capsule hépatique et à celle de la rate sans atteinte parenchymateuse de l'un ou l'autre organe)
IV	Métastases à distance sans métastases péritonéales
IVA	Epanchement pleural avec cytologie positive
IVB	Métastases parenchymateuses et/ou métastases aux organes extra-abdominaux (y compris les ganglions inguinaux et les ganglions lymphatiques en dehors de la cavité abdominale)

Adapted from staging established by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): [Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet 155 Suppl 1:61–85, 2021. doi: 10.1002/ijgo.13878.](#)

2 Details of chemotherapy and bevacizumab protocol discontinuation and modifications at diagnosis

	No bevacizumab (N = 15)		Bevacizumab (N = 13)		Overall (N = 28)	
Systemic treatment other than bevacizumab, if any						
Early stop treatment (MD = 1)						
No	8	57.1%	11	84.6%	19	70.4%
Yes	6	42.9%	2	15.4%	8	29.6%
Reason for early stop treatment						
Toxicity	1	16.7%	0	0%	1	12.5%
Progression	4	66.7%	2	100%	6	75.0%
Other reason	1	16.7%	0	0%	1	12.5%
Modification of protocol treatment						
No	13	86.7%	11	84.6%	24	85.7%
Yes	2	13.3%	2	15.4%	4	14.3%
Reason for modification treatment						
Toxicity	1	50.0%	0	0%	1	25.0%
Allergy	0	0%	1	50.0%	1	25.0%
Progression	1	50.0%	1	50.0%	2	50.0%
Dose reduction (MD = 1)						
No	11	78.6%	12	92.3%	23	85.2%
Yes	3	21.4%	1	7.7%	4	14.8%
Reason for dose reduction						
Toxicity	3	100%	0	0%	3	75.0%
Other	0	0%	1	100%	1	25.0%
Bevacizumab						
Early stop bevacizumab (MD = 1)	NA					
No			8	66.7%		
Yes			4	33.3%		
Main reason for early stop bevacizumab	NA					
Toxicity			1	25.0%		
Progression			3	75.0%		

3 Details of chemotherapy protocol discontinuation and modifications at diagnosis for patients included at recurrence

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Systemic treatment (first line treatment)						
Early stop treatment						
No	12	80.0%	8	100%	20	87.0%
Yes	3	20.0%	0	0%	3	13.0%
Reason for early stop treatment						
Toxicity	1	33.3%	NA		1	33.3%
Progression	2	66.6%			2	66.6%

4 Details of chemotherapy protocol discontinuation and modifications at recurrence

	No bevacizumab (N = 22)		Bevacizumab (N = 11)		Overall (N = 33)	
Systemic treatment (for first recurrence)						
Early stop treatment						
No	11	50.0%	8	72.7%	19	57.6%
Yes	11	50.0%	3	27.3%	14	42.4%
Reason for early stop treatment						
Toxicity	3	27.3%	0	0%	3	21.4%
Patients' choice	1	9.1%	0	0%	1	7.1%
Progression	7	63.6%	2	66.7%	9	64.3%
Therapeutic break	0	0%	1	33.3%	1	7.1%
Modification of protocol treatment						
No	17	77.3%	10	90.9%	27	81.8%
Yes	5	22.7%	1	9.1%	6	18.2%
Reason for modification treatment						
Toxicity	3	60%	1	100%	4	66.7%
Allergy	1	20%	0	0%	1	16.7%
Other	1	20%	0	0%	1	16.7%
Dose reduction						
No	18	78.3%	8	80.0%	26	78.8%
Yes	5	21.8%	2	20.0%	7	21.2%
Reason for dose reduction						
Toxicity	5	100%	2	100%	7	100%
Mean - SD	3.2	2	2.1	1	2.9	1.8

	No bevacizumab (N = 22)	Bevacizumab (N = 11)	Overall (N = 33)
Bevacizumab			
Early stop bevacizumab (MD = 1)	NA		
No		8 72.7%	
Yes		3 27.3%	
Main reason for early stop bevacizumab	NA		
Toxicity		3 100%	

5 Best response according to timing of inclusion (N=61)

	Inclusion at diagnosis (N = 28)	Inclusion at recurrence (N = 33)	Overall (N = 61)
Best response (MD=1)			
Complete response	5 18.5%	12 36.4%	17 28.3%
Partial response	6 22.2%	7 21.2%	13 21.7%
Stable disease	13 48.1%	9 27.3%	22 36.7%
Progressive disease	2 7.4%	3 9.1%	5 8.3%
Not evaluable	1 3.7%	2 6.1%	3 5.0%

6 Best response according to bevacizumab prescription (N=13) –Surgery and CC0

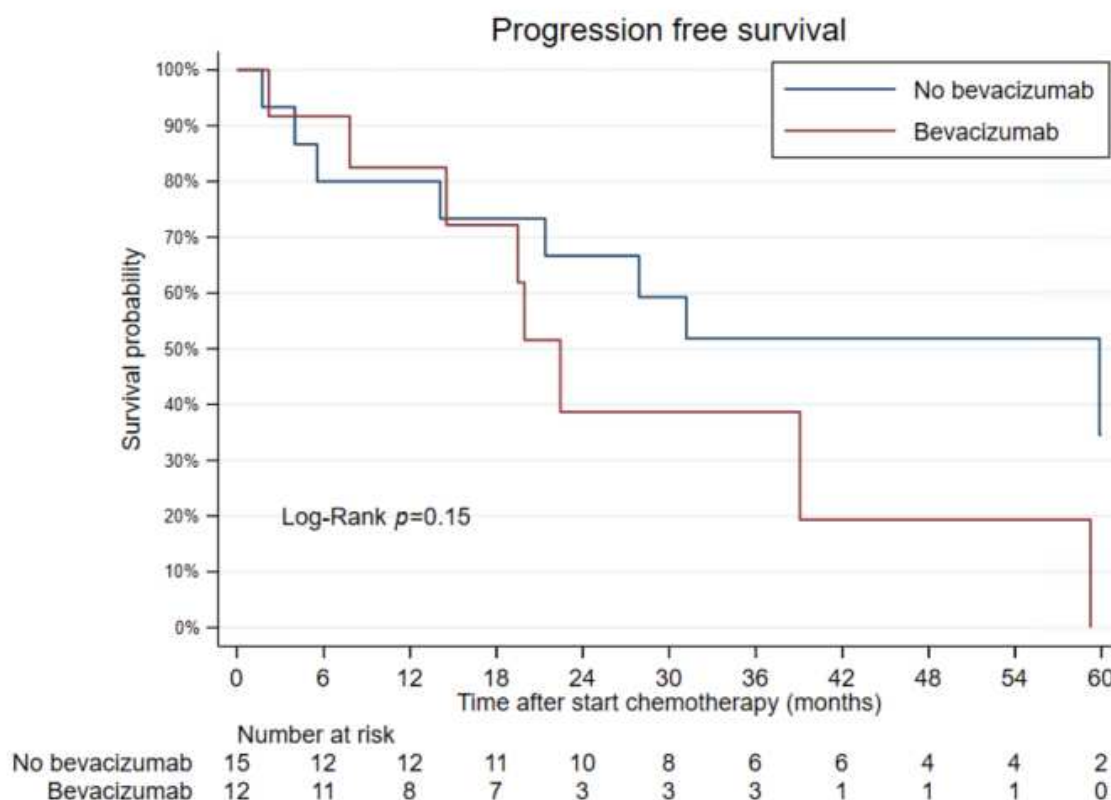
	No bevacizumab (N = 9)	Bevacizumab (N = 4)	Overall (N = 13)
Best response			
Complete response	7 77.8%	2 50.0%	9 69.2%
Partial response	0 0%	1 25.0%	1 7.7%
Stable disease	1 11.1%	1 25.0%	2 15.4%
Progressive disease	1 11.1%	0 0%	1 7.7%

7 Best response according to bevacizumab prescription (N=5) – Surgery with post-surgical tumor residue

	No bevacizumab (N = 2)	Bevacizumab (N = 3)	Overall (N = 5)
Best response			
Complete response	1 50.0%	0 0%	1 20.0%
Partial response	0 0%	1 33.3%	1 20.0%
Stable disease	1 50.0%	2 66.7%	3 60.0%

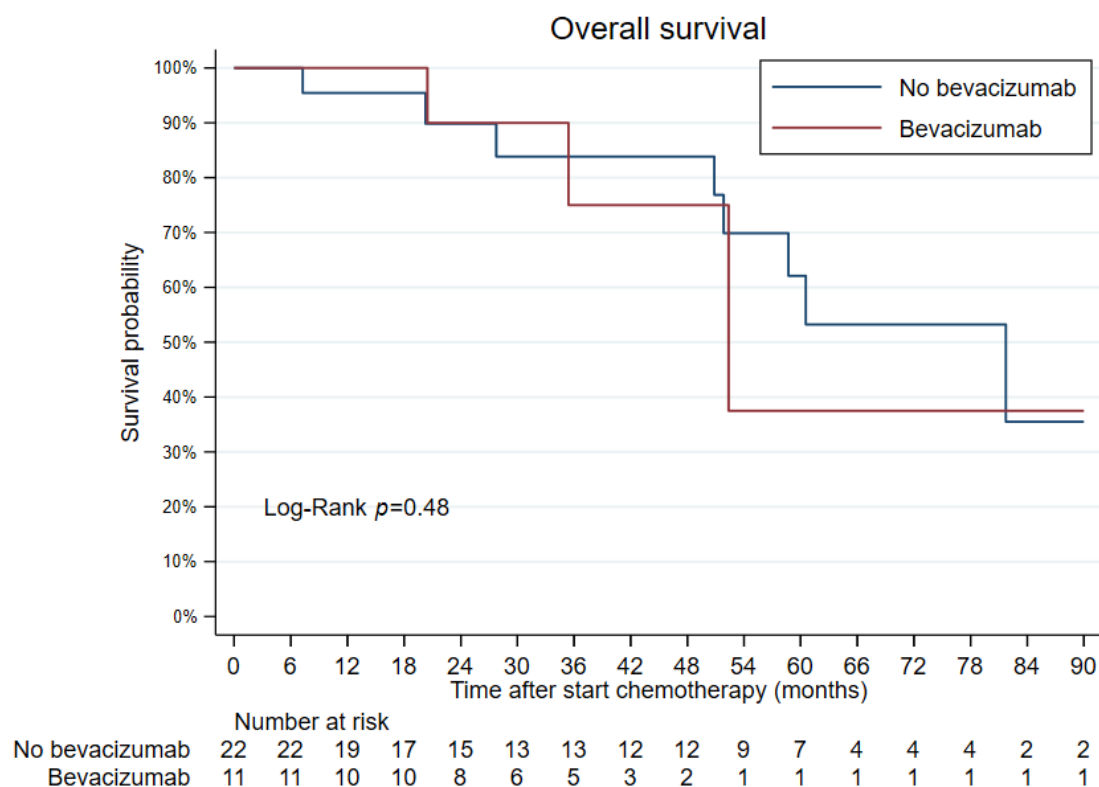
8 Progression free survival – Patients included at diagnosis

	No bevacizumab (N=15)	Bevacizumab (N = 12)	Overall (N=27)
Progression free survival			
Number of events	10	8	18
Progression or recurrence	8	7	15
Death as first event	2	1	3
Median PFS (in months)	59.9 (5.6 – not reached)	22.4 (7.8 – not reached)	31.2 (19.5-59.9)
Progression free survival rate			
6-month rate in % (95%CI)	80.0 % [50.0-93.1]	91.7 % [53.9-98.8]	85.2 % [65.2-94.2]
1-year rate in % (95%CI)	80.0 % [50.0-93.1]	82.5 % [46.1-95.3]	81.3 % [60.8-91.8]
2-year rate in % (95%CI)	66.7 % [37.5-84.6]	38.7 % [10.4-67.1]	56.4 % [35.0-73.1]
3-year rate in % (95%CI)	51.9 % [24.5-73.6]	38.7 % [10.4-67.1]	47.0 % [26.3-65.2]
5-year rate in % (95%CI)	35.6 % [7.6-64.6]	-	20.6 % [4.2-45.5]

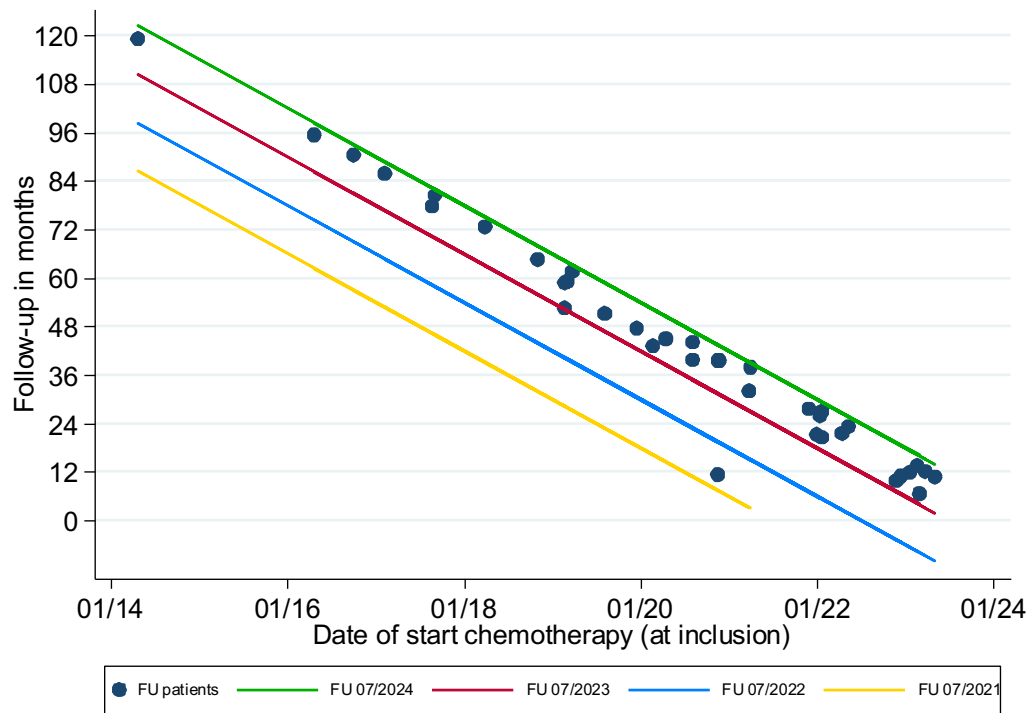


9 Overall survival – Patients included at recurrence

	No bevacizumab (N=22)	Bevacizumab (N = 11)	Overall (N=33)
Overall survival			
Number of events	8	4	12
Death by cancer	7	2	9
Death by unknown reason	1	2	3
Median OS (in months)	81.7 (50.9 – not reached)	52.4 (20.5 – not reached)	81.7 (51.8 – not reached)
Overall survival rate			
6-month rate in % (95%CI)	100%	100%	100%
1-year rate in % (95%CI)	95.5 % [71.9-99.4]	100%	97.0 % [80.4-99.6]
2-year rate in % (95%CI)	89.8 % [64.8-97.4]	90.0 % [47.3-98.5]	89.8 % [71.5-96.6]
3-year rate in % (95%CI)	83.9 % [57.5-94.6]	75.0 % [29.8-93.4]	81.0 % [59.8-91.7]
5-year rate in % (95%CI)	62.1 % [33.4-81.3]	37.5 % [1.4-79.9]	57.3 % [32.5-75.9]



10 Follow-up



AUTEUR : Nom : BRIENNE **Prénom :** Eloïse

Date de Soutenance : 20/09/2024

Titre de la Thèse : Étude rétrospective multicentrique comparant l'efficacité de l'ajout du bévacicumab à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'adénocarcinome séreux de bas grade de l'ovaire métastatique d'emblée ou en première récurrence

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Oncologie

DES + FST ou option : Oncologie médicale

Mots-clés : adénocarcinome séreux de bas grade de l'ovaire, stade avancé, récurrence, bévacicumab.

Résumé :

Contexte : L'adénocarcinome séreux de bas grade de l'ovaire (LGSC) est un type histologique rare dont la prise en charge repose sur des études de faible niveau de preuve. Le bévacicumab semble avoir une efficacité en termes de réponse et de survie sans récurrence.

Matériel et Méthodes : Une cohorte rétrospective multicentrique a été réalisée chez des patientes (pts) avec LGSC localement avancé ou métastatique au diagnostic ou en première récurrence dans 10 centres français entre 2015 et 2023. Les données sur les caractéristiques clinico-biologiques, la stadification et la prise en charge thérapeutique ont été recueillies. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier.

Résultats : 61 pts ont été incluses : 28 pts (45.9%) au diagnostic et 33 pts (54.1%) à la récurrence. Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de SSP (27.9 mois dans le bras chimiothérapie seule vs. 22.4 mois dans le groupe avec bévacicumab, $p=0.70$) et survie globale (81.7 mois dans le groupe chimiothérapie seule vs. 78.1 mois dans le groupe bévacicumab, $p=0.97$). Dans la population globale, le taux de réponse globale (RC + RP) dans le groupe bévacicumab était de 56.5 % contre 45.9 % dans le groupe chimiothérapie seule et le taux de bénéfice clinique (RC + RP + MS) était de 95.6 % contre 81 % respectivement. Il semble y avoir de meilleurs taux de SSP dans les deux premières années, période durant laquelle le bévacicumab est administré. Un âge ≥ 60 ans est associé à une moins bonne SSP. Il y avait autant d'effets secondaires de grade III (13% en moyenne), aucun décès toxique n'a été rapporté.

Conclusion : L'étude n'a pas montré d'amélioration de la SSP ni SG. Les taux de réponse et de SSP semblent améliorés lorsque les patientes sont sous bévacicumab. Les effectifs limités pourraient être à l'origine d'une absence de significativité. Des inclusions supplémentaires sont en cours.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs : Madame le Docteur Hortense CHEVALIER
Monsieur le Docteur Christophe DESAUW

Directeur : Monsieur le Docteur Cyril ABDEDDAIM