

Quelle place pour les antiangiogéniques dans le cancer de l'estomac ?

What place for antiangiogenics in gastric carcinoma?

E. François¹



Malgré de multiples efforts déployés au cours de ces 25 dernières années, les différents protocoles de chimiothérapie utilisés ne permettent pas d'obtenir des médianes de survie supérieures à 1 an (1). Différentes thérapies ciblées ont été testées pour tenter d'améliorer les résultats obtenus. Là encore, les résultats sont décevants : inefficacité des anticorps anti-EGFR (2), des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) HER2 (3), des inhibiteurs de mTOR (4), des anti-MET (5). Seul le trastuzumab a pu démontrer son intérêt en présence d'une forte expression de HER2 (6) dans les cancers gastriques évolués. Les antiangiogéniques ont également été testés dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique. La justification de leur utilisation dans les cancers gastriques est fondée sur leur ubiquité thérapeutique (côlon, sein, poumons, etc.), mais aussi parce qu'il a été montré que les tumeurs gastriques sécrètent des VEGF, que cette sécrétion est associée à un mauvais pronostic (7) et dans des modèles précliniques que le blocage des VEGF a une action thérapeutique (8).

Bévacizumab en première ligne

Plusieurs études ont analysé l'impact des antiangiogéniques en première ligne thérapeutique. Tout d'abord, l'essai international AVAGAST qui a comparé chez 784 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique évolué une chimiothérapie de type cisplatine-capécitabine associée soit à un placebo, soit au bévacizumab (anticorps anti-VEGF2). L'objectif principal était d'améliorer la survie globale (SG). Cette étude est négative car bien que dans le bras bévacizumab la survie médiane ait dépassé les 12 mois, elle n'était pas statistiquement différente de celle du bras placebo (12,1 versus 10,1 mois ; HR : 0,87 ; IC₉₅ : 0,73-1,03 ; p = 0,1). En revanche, la survie sans progression (SSP) [6,7 versus 5,3 mois ; HR : 0,80 ; IC₉₅ : 0,68-0,93 ; p = 0,004] et le taux de réponse (46,0 versus 37,4 % ; p = 0,031)

ont été significativement améliorés dans le bras bévacizumab (9). Une autre étude ayant exactement le même schéma, mais réalisée uniquement en Chine et n'ayant inclus que 202 patients a abouti à des résultats similaires : pas d'amélioration de la SG (10,5 versus 11,4 mois ; p = 0,55), mais également pas d'amélioration de la SSP (6,3 versus 6,0 ; p = 0,47) ou du taux de réponse (40,7 versus 33,7 ; p = 0,34) [10]. L'analyse de sous-groupes en fonction de la zone géographique de traitement a mis en évidence dans l'étude AVAGAST un certain nombre de différences. La SSP par sous-groupe était significativement améliorée chez les patients européens contrairement à celle des patients asiatiques (9). La répartition par type histologique a mis en évidence en Asie une augmentation du taux de tumeurs à cellules indépendantes par rapport à l'Europe (57,0 versus 34,5 %) [9]. Ces tumeurs à cellules indépendantes seraient plus liées à des altérations de E-cadhérine contrairement aux adénocarcinomes distaux dont le mécanisme physiopathologique serait davantage lié à l'angiogenèse (11). Ces différences de sensibilité aux thérapies ciblées pourraient être une des explications des écarts observés entre les populations. De plus, après l'étude AVAGAST, 60 % des patients asiatiques ont reçu une deuxième ligne de chimiothérapie, ce chiffre n'est que de 25 % pour les patients européens. Cela influence, bien évidemment, la SG. L'analyse des effets indésirables n'a pas mis en évidence de toxicité inattendue. Le profil de tolérance est strictement superposable à celui des études précédentes menées avec le bévacizumab (hypertension artérielle essentiellement).

Ramucirumab en première ligne

Le ramucirumab, un anticorps humanisé antirécepteur 2 du VEG (VEGFR2), a également été testé en première ligne dans une étude de phase II randomisée en double aveugle, réalisée aux États-Unis (12). Les patients atteints d'un adénocarcinome évolué d'origine

© La Lettre du Cancérologue 2015; XXIV(6):328-9.

¹ Pôle de médecine, centre Antoine-Lacassagne, Nice.

Résumé

Les antiangiogéniques ont démontré dans plusieurs études contrôlées leur intérêt dans les cancers gastriques ou de la jonction œsogastrique après échec d'une ou de plusieurs lignes de chimiothérapie. En revanche, en première ligne de chimiothérapie, les résultats sont pour l'instant négatifs et les études doivent être poursuivies. Une meilleure sélection des patients sur les critères histologiques et biologiques est indispensable.

gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage ont reçu une chimiothérapie de type FOLFOX associée soit à du ramucirumab, soit à un placebo; 168 patients ont été inclus. L'objectif principal, qui était d'améliorer la SSP, n'a pas été atteint (6,44 versus 6,74 mois; HR: 0,98; IC₉₅: 0,69-1,37), de même, ni la SG ni le taux de réponse n'ont été significativement améliorés dans le bras ramucirumab. Seul le taux de contrôle de la maladie était statistiquement supérieur avec l'antiangiogénique (85 versus 67%; p = 0,008). Une analyse de sous-groupes semble montrer un bénéfice du ramucirumab chez les patients atteints d'adénocarcinomes gastriques ou de la jonction œsogastrique mais pas chez ceux atteints d'un cancer de l'œsophage; cependant, ces analyses rétrospectives de sous-groupes dans une étude de phase II doivent être prises uniquement à titre indicatif et ne permettent pas de tirer une conclusion. Au total, sur les 3 études contrôlées de première ligne testant un antiangiogénique, aucune n'a atteint son objectif principal.

Ramucirumab en deuxième ligne

En deuxième ligne, nous disposons également de plusieurs études de phase III. Le ramucirumab a été testé dans 2 études de phase III en deuxième ligne, soit en monothérapie versus placebo dans l'étude REGARD (13), soit en association avec du paclitaxel versus paclitaxel-placebo dans l'étude RAINBOW (14). Ces 2 études avaient le même objectif: amélioration de la SG, toutes 2 sont positives sur cet objectif. Dans l'étude REGARD, la SG passe de 3,8 à 5,2 mois (HR: 0,77; IC₉₅: 0,60-0,98; p = 0,037), dans l'étude RAINBOW, elle augmente de 7,4 à 9,6 mois (HR: 0,80; IC₉₅: 0,67-0,96; p = 0,017). De même, la SSP a été améliorée dans les 2 études, ainsi que le taux de contrôle de la maladie. En revanche, dans l'étude REGARD, il n'y avait pas d'amélioration du taux de réponse (3 versus 3%) contrairement à l'étude RAINBOW (28 versus 16%; p = 0,0001). Ces 2 études ont positionné le ramucirumab comme une molécule de référence dans la prise en charge en deuxième intention des cancers évolués de l'estomac ou de la jonction œsogastrique. Le profil de tolérance est celui d'un

antiangiogénique classique (augmentation de l'hypertension artérielle et du risque hémorragique dans l'étude RAINBOW) [13, 14]. Dans l'étude REGARD, une analyse de la qualité de vie a été réalisée et a montré une amélioration ou une préservation de la qualité de vie plus fréquente dans le groupe ramucirumab (13).

Apatinib en troisième ligne

L'apatinib (15), ITK du VEGFR2, a aussi été évalué dans 2 études contrôlées chez des patients lourdement prétraités, en troisième ligne. Une étude de phase II randomisée a démontré que la prise de 850 mg/j d'apatinib améliorait la SG et la SSP des patients par rapport à un placebo et, ce, que la molécule soit prise 1 ou 2 fois par jour (16). Une étude de phase III multicentrique chinoise (randomisation 2:1) a comparé l'apatinib à un placebo en troisième ligne. La SG (objectif principal) a été statistiquement améliorée (6,5 versus 4,7 mois; HR: 0,70; IC₉₅: 0,53-0,93; p = 0,01), ainsi que la SSP et le taux de contrôle de la maladie (17). La tolérance semble satisfaisante, le seul effet indésirable sévère observé plus fréquemment dans le bras apatinib était l'augmentation du syndrome mains-pieds.

Conclusion

Contrairement à la première ligne, toutes les études de deuxième et de troisième ligne ont atteint leur objectif principal. Le ramucirumab se présente comme la molécule si ce n'est de référence, du moins principale dans la prise en charge du cancer gastrique prétraité. L'apatinib semble prometteur, mais doit impérativement être évalué dans des populations occidentales.

Enfin, les prochaines études devront intégrer le type histologique tumoral dans leurs stratifications en raison de l'impact potentiel sur la sensibilité aux antiangiogéniques, sans parler des nouvelles classifications moléculaires qui devront être prises en compte pour une meilleure utilisation des thérapies ciblées au sens large du terme, et particulièrement pour les antiangiogéniques (18).

Mots-clés

Cancer gastrique
Thérapies ciblées
Antiangiogénique

Summary

The interest of antiangiogenic therapies is demonstrated in several controlled studies for pretreated gastric or esogastric junction cancers. However, in first line treatment, the studies are negative and at this moment, studies should be continued. A better selection of patients on histological and molecular criteria is essential.

Keywords

Gastric carcinoma
Targeted therapies
Antiangiogenic

Références bibliographiques

1. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, and Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3520-6.
2. Lordick F, Kang YK, Chung HC et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):490-9.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

E. François déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Merck, Sanofi et Celgene.