

Nouvelles thérapeutiques dans les cancers œsogastriques

New therapeutic options in gastroesophageal carcinoma

A. Gangloff¹, M. Hassine¹, P. Michel¹

Avec 6 500 et 4 550 nouveaux cas annuels, les cancers de l'estomac et de l'œsophage se situent aux troisième et quatrième rangs des cancers digestifs en France (www.snfge.org/lexique) [1, 2]. Les cancers de l'œsophage comme les cancers gastriques sont des tumeurs hétérogènes sur les plans histologique, anatomique et moléculaire (3). Cette hétérogénéité a probablement longtemps pénalisé les progrès thérapeutiques. L'optimisation des protocoles de chimio- et de radiochimiothérapie et la meilleure caractérisation des mécanismes de la carcinogenèse ont permis des progrès significatifs et permettent d'entrevoir de nouvelles avancées. Nous revenons dans cette revue sur les principales nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge des cancers œsogastriques, localisés ou métastatiques.

Nouvelles thérapeutiques pour les formes localisées

La prise en charge des carcinomes épidermoïdes de stade III et de certains adénocarcinomes (lorsque la chirurgie est refusée ou contre-indiquée) peut reposer sur une radiochimiothérapie exclusive. Le protocole de référence est le RTOG 85-01 Herskovic (2). Il a été comparé récemment à un protocole associant 6 cycles de FOLFOX et une radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions (4). Deux cent soixante-sept patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage relevant d'une radiochimiothérapie exclusive ont été inclus dans cet essai randomisé de phases II et III. La survie sans progression (SSP) n'a pas été meilleure dans le bras FOLFOX-radiothérapie que dans le bras standard (9,7 versus 9,4 mois ; $p = 0,64$), et l'incidence des toxicités de grade 3-4 a été similaire dans les 2 groupes, mais les toxicités semblaient plus acceptables dans le bras FOLFOX + radiothérapie, faisant de ce protocole un nouveau standard de radiochimiothérapie exclusive.

Pour les adénocarcinomes de stade II ou III opérables, et, dans certains centres, pour les carcinomes épidermoïdes de stade II, voire III, la prise en charge peut reposer sur une radiochimiothérapie préopératoire (2). Historiquement, le protocole utilisé était le protocole RTOG 85-01 Herskovic, également utilisé pour les radiochimiothérapies exclusives. En 2012 ont été publiés les résultats d'une étude randomisée de phase III comparant la chirurgie seule à la chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie associant une radiothérapie de 41,4 Gy en 23 fractions et l'administration hebdomadaire de carboplatine + paclitaxel sur 5 semaines (protocole CROSS) [5]. Dans cette étude ont été randomisés 368 patients porteurs de tumeurs T1N1 ou T2-3N0-1, dont 78 % de T3 et 75 % de N+ (adénocarcinomes ou carcinomes épidermoïdes). L'analyse des résultats à 5 ans montre un bénéfice en SSP pour la population globale de l'étude (48,6 versus 24,0 mois ; $p = 0,003$), sans augmentation de la morbidité opératoire. Ce bénéfice est plus marqué pour les carcinomes épidermoïdes (81,6 versus 21,1 mois ; $p = 0,008$) que pour les adénocarcinomes (43,2 versus 27,1 mois ; $p = 0,038$) [6]. Ces données sont en faveur d'une radiochimiothérapie néo-adjuvante pour les tumeurs de stade III quelle que soit l'histologie.

Nouvelles thérapeutiques pour les formes avancées ou métastatiques

Les données d'efficacité de la chimiothérapie restent limitées dans les cancers de l'œsophage, et les principales avancées concernent les adénocarcinomes gastriques. Les études consacrées à l'œsophage les plus récentes étaient réservées aux adénocarcinomes et incluaient des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique ou gastriques.

© La Lettre de l'Hépatogastroentérologie 2016;2(19):88-90.

¹ Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen.

Points forts⁺

- » La radiochimiothérapie exclusive de type RTOG 85-01 Herskovic peut être remplacée par un schéma associant FOLFOX (6 cures) et radiothérapie.
- » En situation préopératoire, pour les tumeurs ne dépassant pas le stade T3N1, une radiochimiothérapie associant 41,4 Gy en 23 fractions et l'administration hebdomadaire de carboplatine et de paclitaxel sur 5 semaines (protocole CROSS) est une alternative au protocole RTOG 85-01 Herskovic.
- » Le trastuzumab doit être utilisé en première ligne dans le traitement du cancer gastrique métastatique HER2+, associé à la capécitabine ou au fluorouracil et au cisplatine.
- » Le ramucirumab peut être proposé en deuxième ligne associé au paclitaxel dans les cancers gastriques métastatiques. Il peut être proposé en monothérapie, après progression sous chimiothérapie et si une association avec le paclitaxel n'est pas appropriée.

Vers une optimisation de nos protocoles de chimiothérapie conventionnelle

Les protocoles de chimiothérapie validés par des essais de phase III dans les adénocarcinomes œsogastriques sont le fluorouracil + cisplatine, le protocole ECF, qui associe épirubicine, cisplatine et fluorouracil en continu, et le protocole DCF (docétaxel, cisplatine et fluorouracil en continu) [2].

Depuis 2008 et les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL-2, les protocoles ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF, même si l'oxaliplatine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication (1).

La publication l'an dernier d'une étude de phase II randomisée évaluant le protocole DCF (docétaxel 75 mg/m², cisplatine 75 mg/m², fluorouracil 750 mg/m²/j pendant 5 jours, tous les 21 jours) complété par du GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) et le protocole DCF modifié (DCFm: docétaxel 40 mg/m², cisplatine 40 mg/m², fluorouracil 2 000 mg/m² sur 48 h, tous les 14 jours) suggère, sur un effectif de 85 patients, une efficacité supérieure du DCFm en termes de survie globale (SG) [18,8 versus 12,6 mois; p = 0,007] et une toxicité inférieure, ce qui justifie son utilisation en première ligne de traitement (7). L'autre évolution du DCF est représentée par l'association docétaxel + oxaliplatine + fluorouracil, qui, dans une étude de phase II randomisée portant sur 248 patients, s'est montrée plus efficace que les associations docétaxel + oxaliplatine + capécitabine et docétaxel + oxaliplatine, avec une médiane de survie globale de 14,6, 11,3 et 9,0 mois, respectivement (8).

Enfin, l'étude de phase III FFC0307, publiée en 2014, qui a comparé la séquence FOLFIRI en première ligne suivi d'ECX en deuxième ligne à la séquence inverse (ECX puis FOLFIRI), a montré que le temps jusqu'à échec du traitement, variable prenant en compte l'échec dû à la progression mais aussi à la toxicité, était supérieur avec le FOLFIRI en première intention (5,1 versus 4,2 mois; p = 0,008). Cette étude justifie l'utilisation du FOLFIRI en première ligne, bien que l'irinotécan ne dispose pas de l'AMM dans cette indication (9).

Thérapies ciblées : des résultats contrastés

La caractérisation de certaines voies de la carcinogénèse œsogastrique a conduit au développement de thérapies ciblées, avec des résultats contrastés.

◆ Le trastuzumab

Le récepteur HER2 est un récepteur orphelin surexprimé dans 20 à 30 % des cancers gastriques, essentiellement ceux de type intestinal. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui se fixe sur ce récepteur, empêchant ainsi son hétérodimérisation et son activation.

En 2011, l'étude de phase III ToGA a montré que, en première ligne de traitement, l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie associant fluorouracil (ou capécitabine) et cisplatine augmentait significativement la survie par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients dont la tumeur surexprime HER2 (10). Cet effet est observé quand la tumeur exprime fortement HER2 en immunohistochimie (IHC 3+) ou en hybridation in situ (FISH+ et IHC 2+), avec une médiane de survie de l'ordre de 16 mois chez ces patients. Cette efficacité justifie la recherche systématique d'une surexpression d'HER2 avant de décider d'une chimiothérapie.

Le trastuzumab emtansine (T-DM1), conjugué anticorps-médicament correspondant à l'association du trastuzumab et d'un agent chimiothérapeutique (DM1), a été comparé à une chimiothérapie par taxane en deuxième ligne de traitement après progression sous trastuzumab + platine + fluoropyrimidine dans un essai de phase III (GATSBY). Les résultats communiqués lors de l'ASCO® GI de 2016 ne montrent pas de bénéfice par rapport à l'administration hebdomadaire d'un taxane (11).

◆ Les inhibiteurs de l'angiogenèse

Les antiangiogéniques inhibent la voie du VEGF, dont il existe 6 sous-types et 3 récepteurs différents.

Le bévacizumab est un anticorps anti-VEGFA. L'ajout du bévacizumab, en première ligne métastatique, à l'association fluorouracil + cisplatine n'a pas montré de bénéfice sur la SG (2). Malgré ce résultat négatif pour l'objectif principal, l'étude a montré un bénéfice significatif pour la SSP (6,6 versus 5,3 mois;

Mots-clés

Voies moléculaires
Thérapies ciblées
Trastuzumab
Ramucirumab
Immunothérapie

Highlights

» FOLFOX radiotherapy should be viewed as an alternative to standard RTOG 85-01 Herskovic protocol for definitive chemoradiotherapy.

» Neoadjuvant chemoradiotherapy according to the CROSS regimen should be viewed as an alternative to standard RTOG 85-01 Herskovic chemoradiotherapy for operable patients with resectable locally advanced oesophageal or junctional cancer.

» Trastuzumab should be used for HER2+ metastatic gastric adenocarcinoma, in combination with capecitabine or fluorouracil and cisplatin in first-line treatment.

» Ramucirumab should be used as a second-line treatment, associated with paclitaxel for metastatic gastric adenocarcinoma cancer. It can also be proposed in monotherapy for patients who are not fit for chemotherapy.

Keywords

Molecular pathways
Targeted therapy
Trastuzumab
Ramucirumab
Immunotherapy

$p = 0,0032$), ce qui encourage à réaliser de nouvelles études dans le champ des antiangiogéniques.

Le ramucirumab inhibe spécifiquement la liaison des ligands (VEGFA, VEGFC, VEGFD) au VEGFR2. En 2014, il a montré son efficacité sur la SG, en monothérapie, dans une étude randomisée contre placebo en deuxième ligne métastatique (5,2 versus 3,8 mois ; $p = 0,047$) [12]. Plus récemment, il a montré son efficacité sur la SG en deuxième ligne en association avec le paclitaxel dans une étude randomisée de phase III par rapport au paclitaxel en monothérapie (9,6 versus 7,4 mois ; $p = 0,017$) [13]. La Haute Autorité de santé a donné un avis de service médical rendu modéré (ASMR IV) ; ce produit ne sera pas inscrit sur liste en sus, le prix de vente devrait être connu en 2016.

◆ C-Met : la désillusion

Une surexpression de C-Met est retrouvée dans près de 50 % des cancers gastriques avancés, et associée à un mauvais pronostic. Après des études de phase II encourageantes, les études de phase III portant sur le rilotumumab, mais aussi sur l'onartuzumab, ont dû être interrompues précocement du fait de toxicités inacceptables (1).

Immunothérapie : une piste prometteuse

Les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes de l'œsophage expriment PD-L1 dans respectivement 43 et 70 % des cas. Cette expression est corrélée de façon indépendante à un mauvais pronostic. Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal

humanisé ciblant PD-1 et inhibant son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Les résultats de l'étude de phase Ib KEYNOTE-028 pour la cohorte de carcinomes œsogastriques (carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes) exprimant PD-L1 en immunohistochimie ont été communiqués à l'ASCO® GI de 2016. Sur une population de 23 patients, les taux de SSP à 6 et 12 mois ont été respectivement de 30,4 et 21,7 % ; la durée médiane de réponse a été de 40 semaines, et la toxicité a été acceptable (14). De même, le nivolumab, un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 anti-PD-1, a été évalué en monothérapie dans les adénocarcinomes gastriques ou œsogastriques avancés ou métastatiques. Sur 59 patients traités, le taux de réponse a été de 12 %, avec une durée médiane de réponse de 7,1 mois. La toxicité a été acceptable (15). À la suite de ces résultats encourageants, le développement de ces 2 molécules se poursuit pour les cancers œsogastriques.

Conclusion

Des progrès notables ont été réalisés dans la compréhension de la carcinogenèse œsogastrique, permettant la distinction de plusieurs types de cancers gastriques à l'échelle moléculaire (3). Ces progrès ont permis le développement et la validation de l'efficacité de 2 thérapies ciblées à ce jour : le trastuzumab et le ramucirumab. D'autres molécules, telles que le pembrolizumab et le nivolumab pour l'immunothérapie, paraissent prometteuses. Une amélioration a été amorcée ces dernières années par l'optimisation des protocoles de chimiothérapie et de radiochimiothérapie. ■

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Michel P et al. Cancer de l'estomac. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* 2014.
2. Lledo G et al. Cancer de l'œsophage. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* 2013.
3. Bass AJ et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014.
4. Conroy T et al. Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial. *Lancet Oncol* 2014.
5. Van Hagen P et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012.
6. Shapiro J et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015.
7. Shah MA et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015.
8. Van Cutsem E et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015.
9. Guimbaud R 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.
10. Bang YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010.
11. Kang YK et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). *J Clin Oncol* 2016. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/34/4_suppl/5?rss=1
12. Fuchs CS et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014.
13. Wilke H et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014.
14. Doi T et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *J Clin Oncol* 2016. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/34/4_suppl/7?sid=84d1dc88-7aa6-4612-975c-07402ba03b29
15. Le DT et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastro-oesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study. *J Clin Oncol* 2016. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/34/4_suppl/6?sid=47ae79c0-8be9-47f8-8efc-de603db6383a