

# Place des traitements anti-angiogéniques dans le traitement des adénocarcinomes avancés du cardia et de l'estomac

Emmanuel Mitry

Ensemble hospitalier, Institut Curie et Université de Versailles – St Quentin, France

<emmanuel.mitry@uvsq.fr>

Comme pour la plupart des autres tumeurs malignes solides, il existe un rationnel en faveur de l'utilisation des anti-angiogéniques dans le traitement des adénocarcinomes avancés du cardia et de l'estomac. Plusieurs études ont en effet suggéré que l'expression importante de VEGF dans les tumeurs gastriques est associée à une agressivité élevée et à un mauvais pronostic [1, 2]. Dans les tumeurs du cardia, un switch angiogénique survient précocement au cours de la séquence métaplasie-dysplasie-carcinome et une surexpression du VEGF est observée au niveau de la muqueuse de Barrett [3].

## Bevacizumab dans le traitement de première ligne

Dans le traitement de 1<sup>re</sup> ligne de ces tumeurs gastriques avancées, une étude multicentrique de phase II chez 47 patients avait suggéré l'intérêt d'un traitement par une chimiothérapie cisplatine + irinotecan associée au bevacizumab (à la dose de 15 mg/kg tous les 21 jours). Le taux de réponses objectives était de 65 %, la survie sans progression médiane de 8,3 mois et la survie globale de 12,3 mois [4]. D'autres études de phase

II évaluant différentes associations de chimiothérapie + bevacizumab ont également montré la faisabilité de ces traitements et suggéré leur bonne efficacité [5, 6]. Compte tenu de ces premiers résultats encourageants, une étude de phase III, l'étude AVAGAST, a été réalisée. Cette étude a comparé, chez 774 patients atteints d'un adénocarcinome avancé de l'estomac ou de la jonction œsogastrique une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne par l'association fluoropyrimidine (capecitabine dans 94 % des cas, 5-FU dans 6 % des cas) plus cisplatine toutes les 3 semaines avec ou sans bevacizumab (46,0 % vs. 37,4 %,  $p = 0,03$ ). Il existait également une amélioration significative de la survie sans progression médiane qui passait de 5,3 mois dans le groupe chimiothérapie + placebo à 6,7 mois dans le groupe chimiothérapie + bevacizumab ( $HR = 0,80$ ,  $p = 0,0037$ ). Cependant, l'objectif principal de l'étude n'était pas atteint puisque la survie globale n'était pas différente entre les deux bras thérapeutiques, passant de 10,1 mois dans le groupe chimiothérapie plus placebo à 12,1 mois dans le groupe chimiothérapie + bevacizumab

( $HR = 0,87$ ,  $p = 0,1$ ) (figure 1) [7]. Dans une analyse en sous-groupes pré-planifiée, les auteurs ont observé une nette différence d'efficacité en fonction de la région dans laquelle se trouvaient les patients. Un bénéfice significatif en termes de survie globale a été retrouvé chez les patients d'Amérique du Nord ou d'Amérique latine recevant l'association chimiothérapie + bevacizumab (survie médiane 11,5 vs. 6,8 mois,  $HR = 0,63$ ). Il existait également une tendance non significative chez les patients européens ( $HR = 0,85$ ) alors que l'ajout du traitement anti-angiogénique chez les patients asiatiques (Japonais ou Coréens dans 90 % des cas) ne modifiait pas du tout la survie par rapport au traitement par chimiothérapie seule ( $HR = 0,97$ ) (figure 2). Les différences de survie observées en fonction de l'origine géographique des patients pourraient s'expliquer par des caractéristiques tumorales histologiques différentes (forme diffuse vs. forme intestinale) et/ou des modalités de prise en charge différentes, en particulier pour les traitements de 2<sup>e</sup> ligne. On peut noter également que la dose de bevacizumab utilisée dans cette étude était de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines, alors que des doses supérieures (jusqu'à 10 ou 15 mg/kg) avaient été utilisées dans les études de phase II. Il faut également signaler que, dans cette étude, un taux plasmatique élevé de VEGF-A et une faible expression de neuropiline-1 avant traitement étaient associés à une amélioration, non significative, de la survie globale chez les patients recevant le bevacizumab [8]. Malgré ces signaux suggérant l'intérêt de l'association chimiothérapie + bevacizumab dans certains sous-groupes, et la volonté de la communauté scientifique de conduire une nouvelle étude dans une population non asiatique, le développement du bevacizumab dans cette indication n'a pas été poursuivi. Il n'y a donc, aujourd'hui, aucune indication à prescrire le bevacizumab dans le traitement des adénocarcinomes du cardia ou de l'estomac métastatiques.

## Ramucirumab dans le traitement des tumeurs progressant sous chimiothérapie

Le ramucirumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur VEGFR-2 dont l'intérêt dans le traitement des tumeurs gastriques avancées ayant échappé à une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne a été démontré dans 2 essais randomisés internationaux.

### Etude REGARD

L'étude REGARD [9] a comparé le ramucirumab au placebo chez 355 patients (rando-

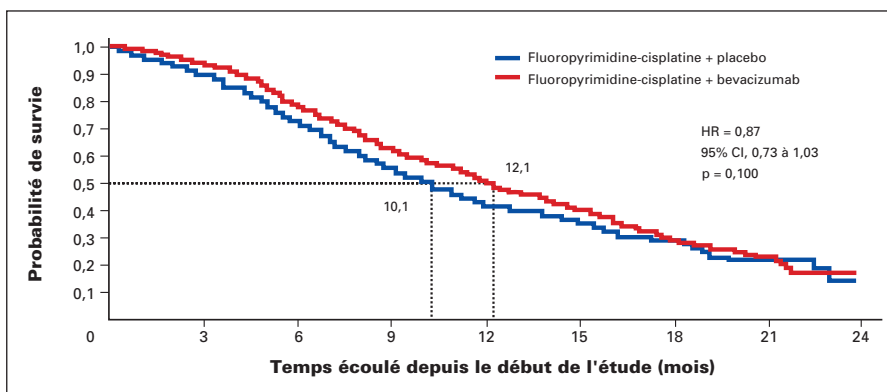


Figure 1. Etude TOGA. Courbes de survie globale (d'après [7]).

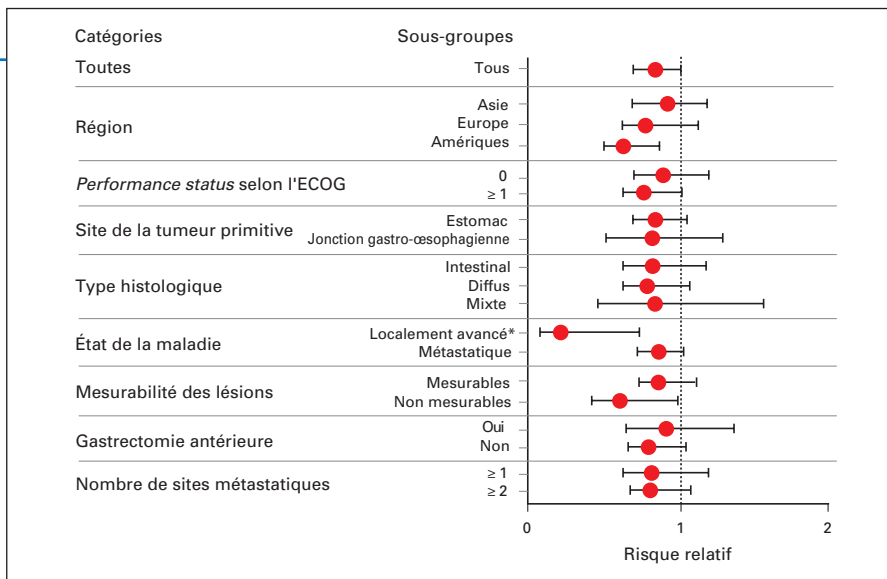


Figure 2. Etude TOGA. Survie globale par sous-groupes (d'après [7]).

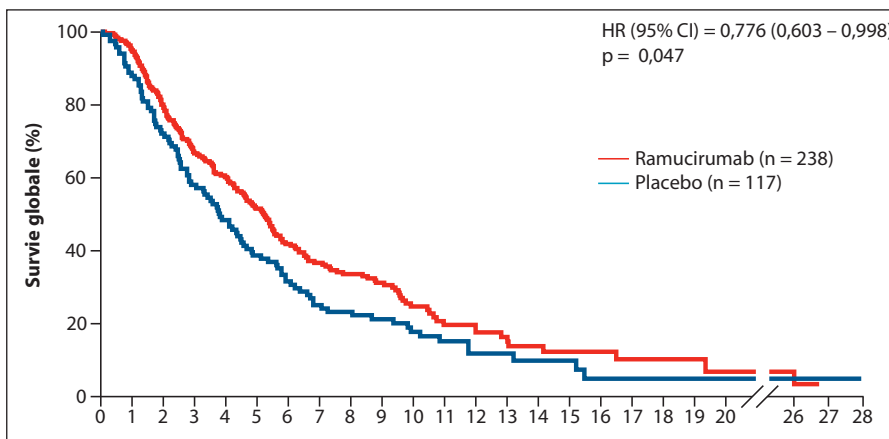


Figure 3. Etude REGARD. Courbes de survie globale (d'après [9]).

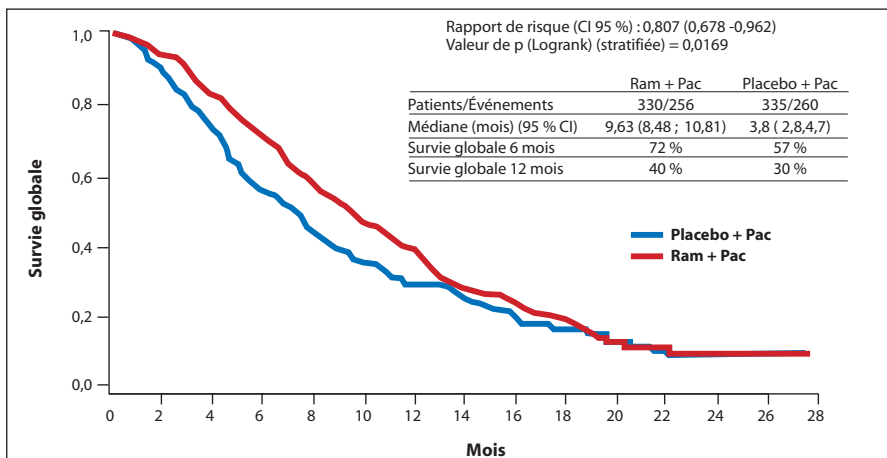


Figure 4. Etude RAINBOW. Courbes de survie globale (d'après Wilke *et al.* ASCO GI 2014, LBA6)

misation 2 pour 1 avec 238 patients dans le bras ramucirumab et 117 dans le bras placebo) ayant une maladie en progression dans les 4 mois ayant suivi une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne métastatique à base de platine et/ou de fluoropyrimidine ou

présentant une reprise évolutive dans les 6 mois suivant une chimiothérapie adjuvante. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un état général OMS 0 ou 1, ce qui implique une certaine sélection de ces patients qui ont fréquemment

un état général altéré lorsque l'évolution de la tumeur gastrique est avancée. La randomisation était stratifiée sur les principaux facteurs pronostiques (perte de poids, région de traitement, localisation de la tumeur primitive (cardia vs. estomac). Une amélioration significative de la survie globale a été observée chez les patients recevant le ramucirumab (survie médiane 5,2 vs. 3,8 mois, HR = 0,776, p = 0,047) ; l'objectif principal de l'essai a été atteint (figure 3). Le traitement par ramucirumab permettait également d'améliorer la survie médiane sans progression par rapport au placebo (2,1 vs. 1,3 mois, HR = 0,48, p < 0,0001). Il est important de noter que, contrairement à ce qui avait été observé dans l'étude AVAGAST, les patients d'origine asiatique ne représentaient que 8 % de la population de cette étude, essentiellement en raison du fait que les traitements de 2<sup>e</sup> ligne sont considérés comme des standards en Asie et qu'une randomisation vs. placebo était difficilement acceptable dans ces pays. Une étude de phase II est d'ailleurs en cours au Japon pour évaluer l'intérêt du ramucirumab après progression sous chimiothérapie dans une population asiatique. La tolérance du ramucirumab était correcte, sans majoration notable des toxicités observées dans le groupe placebo, mise à part la survenue d'une hypertension artérielle qui était observée chez 16 % des patients traités par ramucirumab mais n'était sévère (grade 3 ou 4) que dans 8 % des cas. L'accès aux données de qualité de vie était limité, ces données étant disponibles pour moins de la moitié des patients traités par ramucirumab et moins de 20 % des patients recevant le placebo. Il ne semblait néanmoins pas exister de détérioration de la qualité de vie chez les patients recevant le ramucirumab mais plutôt un allongement du délai jusqu'à détérioration de l'état général. L'étude REGARD est donc une étude importante qui montre pour la 1<sup>re</sup> fois l'intérêt d'un traitement anti-angiogénique dans cette indication.

### Etude RAINBOW

Une deuxième étude internationale de phase III, l'étude RAINBOW non encore publiée mais présentée lors du congrès ASCO GI au début de l'année 2014 (Wilke *et al.* ASCO GI 2014, LBA6), confirme l'intérêt du ramucirumab dans cette indication. L'objectif de l'étude était de comparer chez des patients en bon état général (OMS 0-1) présentant un adénocarcinome avancé du cardia ou de l'estomac, en progression après une 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie à base de platine + fluoropyrimidine, un traitement de 2<sup>e</sup> ligne par chimiothérapie seule (paclitaxel hebdomadaire) ou en association avec le ramucirumab. Plus de 660

# Revue

patients ont été inclus dans l'étude avec une randomisation 1 pour 1. La survie globale était significativement augmentée en cas de traitement par l'association chimiothérapie + ramucirumab par rapport à un traitement par chimiothérapie + placebo. La survie globale médiane passant de 7,36 à 9,63 mois (HR = 0,807,  $p = 0,01$ ) (figure 4). Les résultats de cette étude confirment l'intérêt du ramucirumab dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne dans la prise en charge des tumeurs gastriques avancées et l'association paclitaxel + ramucirumab pourrait devenir un standard dans cette situation.

## Autres traitements anti-angiogéniques

D'autres molécules ayant une action anti-angiogénique ont été, ou sont, en cours d'évaluation dans le traitement des tumeurs gastriques avancées. L'étude de phase III Granite-1 a montré que, par rapport à un placebo, l'everolimus (inhibiteur de mTOR) à la dose de 10 mg par jour par voie orale n'était pas efficace chez les patients en progression après 1 ou 2 ligne(s) de chimiothérapie par voie systémique [10]. Dans une étude internationale de phase II randomisée, le regorafenib a été comparé au placebo chez des patients ayant une tumeur œsogastrique avancée en échappement après traitement de 1<sup>re</sup> intention ; les résultats de cette étude INTEGRATE ne sont pas encore connus.

L'apatinib est une petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du VEGF. Dans une étude de phase II randomisée contre placebo réalisée en Chine chez des patients présentant un adénocarcinome gastrique métastatique en progression après au moins 2 lignes de chimiothérapie, l'apatinib à la dose de 850 mg par jour en 1 ou 2 prises améliorait la survie sans progression et la survie globale par rapport au placebo. Quelques patients ont présenté une réponse partielle et la tolérance était correcte ; les principaux effets secondaires sévères étaient une hypertension artérielle ou un syndrome main-pied. La tolérance du traitement administré en prise unique à la dose de 850 mg par jour était meilleure que le traitement donné à la même dose mais en 2 prises. Cette modalité d'administration en dose quotidienne unique est cours d'évaluation dans une étude de phase III contre placebo [11].

## Conclusion

À ce jour, l'intérêt d'un traitement anti-angiogénique est donc démontré dans le traitement des tumeurs gastriques avancées ayant progressé sous chimiothérapie ; le ramucirumab devrait rapidement devenir un traitement de référence dans cette situation. La situation est différente en première ligne où, bien qu'il soit possible, voire probable, que les anti-angiogéniques soient utiles, au moins chez certains patients

ou sous-types tumoraux, leur utilisation ne peut être actuellement recommandée en l'absence de bénéfice démontré. Les choses pourraient changer prochainement quand les résultats d'une étude de phase III randomisée comparant une chimiothérapie de première ligne par FOLFOX à un traitement par l'association FOLFOX plus ramucirumab seront connus.

**Liens d'intérêts :** L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article

## Références

1. Maeda K, et al. *Cancer* 1996 ; 77 : 858-63.
2. Lieto E, et al. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 69-79.
3. Lord RV, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 246-53.
4. Shah MA, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5201-6.
5. Shah MA, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 868-74.
6. El-Rayes BF, et al. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1999-2004.
7. Ohtsu A, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3968-76.
8. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2119-27.
9. Fuchs CS, et al. *Lancet* 2014 ; 383 : 31-9.
10. Ohtsu A, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3935-43.
11. Li J, et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3219-25.