

Actualités dans le cancer de l'estomac métastatique : les nouvelles chimiothérapies et biothérapies

➔ Pierre Michel, Alice Gangloff

(✉) Service d'Hépatogastroentérologie, hôpital Charles-Nicolle CHU de Rouen, 1 rue de Germont 76031 Rouen cedex

E-mail : pierre.michel@chu-rouen.fr

Objectifs pédagogiques

- Place des thérapies ciblées dans le cancer de l'estomac métastatique
- Les facteurs prédictifs de réponse
- Stratégies de traitement en première et deuxième ligne

Introduction

L'incidence de l'adénocarcinome gastrique diminue dans la plupart des régions du monde [1]. En France il représente environ 6 500 nouveaux cas par an, dont la moitié est diagnostiquée après 75 ans [2]. En raison des différences multiples et importantes entre l'Asie et l'Occident, les résultats des études cliniques asiatiques sont difficilement transposables à la population occidentale. L'analyse de la littérature a privilégié les études sur population occidentale, les résultats des études asiatiques sont présentés dans des situations où aucune donnée occidentale n'a été identifiée. Par ailleurs, le sujet est limité à l'adénocarcinome de l'estomac et les autres cancers de l'estomac sont exclus de cette mise au point (tumeur stromale, lymphome, tumeur endocrine). Le bilan pré-thérapeutique d'un patient avec un adénocarcinome de l'estomac métastatique comprend, l'évaluation de l'état général par l'indice de performance (OMS ou Karnofsky), de l'état nutritionnel (poids, pourcentage de perte de poids dans les 3 mois, albumine sérique), des fragilités gériatriques chez les sujets de plus de 70 ans (score G8, évaluation oncogériatrique si score G8 < 14/17), des fonctions rénales et cardiaques (clearance de la créatinine et échographie cardiaque).

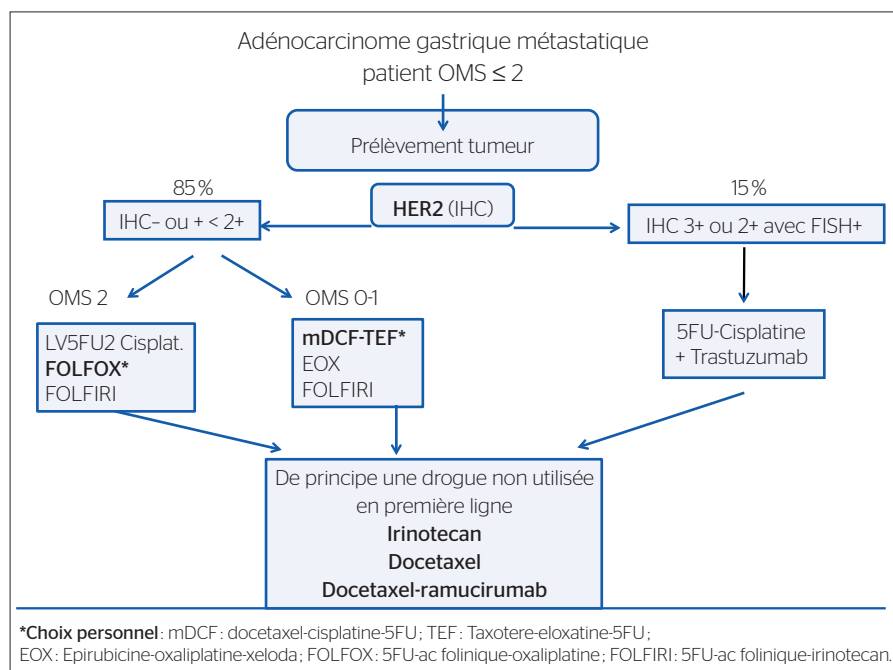
Les chimiothérapies palliatives : principaux protocoles

L'analyse de la littérature montre que la chimiothérapie augmente significativement la durée de vie dans cette situation palliative par rapport aux

seuls soins symptomatiques avec un Hazard ratio (HR) de 0,37 (IC95 % : 0,24-0,55). De plus, les poly-chimiothérapies sont plus efficaces que les mono-chimiothérapies sur le critère de la durée de vie avec un HR de 0,82 (IC95 % : 0,74-0,90) [3, 4].

Les protocoles de polychimiothérapie [5]

- L'ECF, associant épirubicine, cisplatine et 5FU continu est un schéma de référence. Les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL montrent une équivalence entre le cisplatine et l'oxaliplatine, et entre le 5FU et la capécitabine. 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. La survie médiane était de 11,2 mois dans le bras EOX, le plus favorable, sans différence significative avec les autres bras (9,3 à 9,9 mois). La capécitabine a l'AMM dans l'adénocarcinome gastrique, ce qui permet de simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu.
- L'association docetaxel-cisplatine-5FU (DCF) a l'AMM en Europe en première ligne métastatique. Cette association a été comparée en phase III au 5FU-cisplatine. Les résultats sont en faveur du DCF pour le taux de réponse, la survie sans récurrence et la survie globale (9,2 contre 8,6 mois ; $p = 0,02$), au prix d'une toxicité hématologique plus importante. Une administration fractionnée du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique et d'optimiser l'efficacité avec une survie médiane de l'ordre de 18 mois [6]. Une phase II randomisée plaide plus en faveur de l'association docetaxel-



oxaliplatine-5FU que de l'association docetaxel-oxaliplatine (TO) ou TOX (TO-capécitabine) [7].

- L'association 5FU-cisplatine sur 5 jours ou sous forme de LV5FU2-cisplatine est largement utilisée. Une étude française suggère une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2-cisplatine [8]. La méta-analyse des données individuelles de deux essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capécitabine par rapport au 5 FU, avec une médiane de survie à 10,7 contre 9,5 mois [9].
- Le FOLFOX dans une étude de phase III a montré une efficacité équivalente à celle du 5FU-AF-cisplatine, avec une supériorité du bras contenant l'oxaliplatine, significative en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à échec du traitement (TTF) et de survie sans progression chez les sujets de plus de 65 ans. Dans cette étude l'association 5FU, leucovorin et oxaliplatine montrait une survie médiane de 10,7 mois. L'oxaliplatine n'a pas l'AMM dans cette indication.
- Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI vs LV5FU2-cisplatine vs LV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2-cisplatine ; les résultats en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale étaient en faveur du FOLFIRI [10]. La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée

avec l'irinotecan qu'avec le 5FU-cisplatine. L'étude FFCD 0307 comparant les séquences de première et deuxième ligne FOLFIRI-ECX et ECX-FOLFIRI a montré que le temps jusqu'à échec du traitement était supérieur avec le FOLFIRI en première intention. Ce critère de jugement prenait en compte l'échec par progression mais aussi par arrêt pour toxicité. L'irinotecan n'a pas l'AMM dans cette indication.

- Le docetaxel en monothérapie à 75 mg/m² a été évalué en seconde ligne dans une étude de phase III contre soins de support [11]. Avec 36 % des patients qui ont réalisé les 6 cycles de docetaxel, il existait une différence significative en survie globale pour le bras chimiothérapie avec une médiane de 5,2 contre 3,6 mois (HR 0,67 ; p = 0,01). Le paclitaxel hebdomadaire en monothérapie est utilisé au Japon en raison de son bon rapport efficacité-toxicité [11].

Le choix d'une polychimiothérapie dépend de facteurs liés au patient (état général, nutritionnel, rénal, cardiaque) et du niveau de preuve dans les résultats des études publiés. Il n'est pas méthodologiquement correct de comparer les médianes de survie entre les études, en raison de l'hétérogénéité des populations que seule la randomisation sur des grands effectifs permet de neutraliser. Il est cependant remarquable que les résultats de médiane de survie s'améliorent avec les années alors que les produits de chimiothé-

rapie n'ont pas évolué depuis plus de 15 ans. Les études de polychimiothérapie des années 90 ont toutes une médiane de survie inférieure à 10 mois, au début des années 2000 la survie reste inférieure à 12 mois et les données les plus récentes montrent une médiane de survie entre 14 et 18 mois sans thérapie ciblée [5-7]. Les études les plus anciennes ont évalué le 5Fluorouracile (5FU), le cisplatine et une anthracycline comme l'épirubicine et les études les plus récentes ont associé un taxane (le docetaxel) à la bithérapie par 5FU et sel de platine. L'amélioration du pronostic est probablement multifactorielle, liée à une meilleure sélection des patients, à une meilleure prise en charge des effets secondaires (GCSF en cas d'hématotoxicité) et de la dénutrition et des soins de support. Cependant quelques études randomisées suggèrent que l'optimisation d'un protocole de chimiothérapie par une révision des doses et du fractionnement est aussi responsable de l'amélioration du résultat [6, 7].

Les thérapies ciblées [12, 13]

Les thérapies ciblées s'opposent aux chimiothérapies classiques développées au XX^e siècle. Les chimiothérapies utilisent des produits issus de la chimie pour leur action toxique sur les mécanismes de la mitose. Leur site d'action est intra-nucléaire. Toutes les cellules en cours de cycle mitotique sont concernées par l'action du produit chimique toxique. Les thérapies ciblées, développées au XXI^e siècle, sont des produits élaborés spécifiquement pour inhiber une voie de signalisation ou une interaction cellulaire anormalement activée ou dérégulée dans la cellule tumorale ou son environnement proche. Cette cible est présente soit sur la membrane cellulaire ou dans le cytoplasme de la cellule tumorale soit sur des cellules de son environnement immédiat. Une voie de signalisation comporte un récepteur avec une partie extra cellulaire, une partie intracellulaire transmembranaire et des étapes intra-cytoplasmiques multiples entre le récepteur membranaire et le lieu de l'effet biologique, le plus souvent dans le noyau. Chacune des étapes de la voie de signalisation peuvent faire l'objet d'une action ciblée le plus souvent une inhibition.

- La famille des récepteurs HER comporte 4 types de récepteurs

pouvant se dimeriser de manière autologue ou hétérologue. Seul le récepteur HER2 n'a pas de ligand connu. HER1, HER3 et HER4 ont des ligands communs EGF, transforming growth factor alpha (TGF alpha), epireguline, amphireguline, hereguline, et l'*heparin-binding EGF-like growth factor* (HB-EGF). Ces différents ligands ont une affinité variable en fonction du type de récepteur [14].

- HER2. Chez les patients dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 en immunohistochimie, l'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU (ou capecitabine) -cisplatine-trastuzumab, (Herceptin®, inhibiteur de HER2) augmentait la survie par rapport à la chimiothérapie seule (5FU ou capecitabine -cisplatine) 13,8 contre 11,1 mois (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,60-0,91 ; p = 0,0046). Cet effet est important quand la tumeur exprime fortement HER2 (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. Aucune étude randomisée n'a validé l'utilisation du trastuzumab en seconde ligne de traitement. Moins de 20 % des cancers de l'estomac surexpriment HER2, plus souvent pour les cancers du cardia et les formes intestinales de Lauren. Le trastuzumab est cependant cardiotoxique. Il est recommandé une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échographie tous les 3 mois. Cette efficacité d'un traitement ciblé justifie la recherche systématique d'une surexpression d'HER2 en immunohistochimie avant de décider d'une chimiothérapie. Les modalités de standardisation de l'IHC ont été publiées [15]. Le matériel biopsique doit être riche en cellules tumorales, et l'immunomarquage doit distinguer la fixation membranaire sur au moins 5 cellules tumorales pour une biopsie et 10 % des cellules pour une pièce opératoire. Le marquage cytoplasmique n'a pas de valeur. Au grossissement 40, l'absence de fixation membranaire est cotée 0, la fixation rare est cotée 1, modérée 2 (visible dès un grossissement 10-20) et intense 3 (visible dès un grossissement 2,5-5). Les deux anticorps (Hercep Test et 4B5) sont utilisables, cependant il semble que le 4B5 donne des fixations plus reproductibles.

- HER1. Les anticorps anti HER1 ou Anti EGFr ont été étudiés en phase III. Les trois études publiées sont négatives. L'étude EXPAND a évalué le cetuximab associé au 5FU-cisplatine (HR 1,00 ; IC 95 % 0,87-1,17). L'étude REAL 3 a évalué le panitumumab associé à l'EOX (épirubicine, oxaliplatine, xeloda) ; la survie globale avec l'anti EGFr était significativement inférieure à celle du groupe témoin (HR 1,4 ; IC 95 % 1,1-1,8). Dans ces études les mutations de RAS (K et N) n'ont pas été recherchées dans l'adénocarcinome de l'estomac. L'utilisation des anti EGFr n'est pas indiquée dans le cancer de l'estomac métastatique. Le lapatinib, inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFr (HER1) et HER2, a été associé au XELOX en première ligne pour des tumeurs surexprimant HER2. La survie globale n'était pas différente dans les deux groupes (HR 0,9 ; IC 95 % 0,7-1,1).
- Les antiangiogéniques inhibent la voie du VEGF dont il existe 6 sous type et 3 récepteurs différents.
 - Le bevacizumab est un anticorps anti VEGF A. L'ajout du bevacizumab, en première ligne métastatique, à l'association 5FU-cisplatine n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale.
 - Le ramucirumab inhibe spécifiquement le VEGFR2. En monothérapie, il a démontré son efficacité sur la survie globale dans une étude internationale randomisée contre placebo en seconde ligne métastatique : survie médiane 5,2 (IQR 2,3-9,9) contre 3,8 mois (IQR 1,7-7,1) (HR 0,77 ; IC 95 % 0,603-0,998 ; p = 0,047). Le ramucirumab a également montré en seconde ligne son efficacité en association au paclitaxel dans une étude randomisée de phase 3 *versus* paclitaxel monothérapie : survie médiane 9,6 contre 7,4 mois, p = 0,017. La Haute Autorité de Santé a donné un avis de service médical rendu modéré (ASMR V), ce produit ne sera pas inscrit sur liste en sus, le prix de vente devrait être connu en 2016.
 - Le Sorafenib, inhibiteur multicitables, a donné des résultats intéressants en phase II et est actuellement évalué en phase III.
- c-MET est le récepteur transmembranaire de l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF). L'hyperexpression de c-Met est un facteur de mauvais pronostic. Deux anticorps ont été étudiés, le

rilatumumab et l'onartuzumab. Les études d'association aux chimiothérapies ont été interrompues prématurément en raison d'une toxicité inacceptable [16].

Indications thérapeutiques

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'état général, des fragilités (pathologies associées, score G8 si âge > 70 ans) et du statut HER2 de la tumeur. L'administration des schémas ayant l'AMM ou validés par des études de phase III doit être privilégiée. Peuvent donc être proposés en première intention :

En première ligne

- Tumeurs avec surexpression de HER2 :
 - 5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC 2+ et FISH+ ou SISH+), surveillance de la FEVG par échographie tous les 3 mois (*recommandation : grade B*).
- Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :
 - ECF (*recommandation : grade A*). La capecitabine (Xéloba®) peut remplacer le 5FU en perfusion continue : protocole ECX (*recommandation : grade B*). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine (*recommandation : grade B*).
 - DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de son hématotoxicité ; à réserver aux patients en bon état général (*recommandation : grade B*). L'utilisation du schéma modifié est le plus utilisé, et le remplacement du cisplatine par l'oxaliplatine est possible.
 - 5FU-cisplatine, en remplaçant le 5FU par la capecitabine ou sous la forme LV5FU2 (*recommandation : grade B*).
 - Le FOLFIRI ou le FOLFOX peuvent être proposés hors essai après validation de l'indication en RCP (*recommandation : grade B*).

Si l'état général le permet, le choix se portera vers une trithérapie (EOX ou mDCF ou TEF).

En deuxième ligne [11, 17]

Chez les patients en bon état général progressant après une première ligne de chimiothérapie un traitement de seconde ligne peut être discuté en

RCP). Plusieurs études randomisées montrent qu'un traitement carcinologique en seconde ligne améliore la survie des patients. L'étude FFCD 0307 a montré la faisabilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI ou ECX (épirubicine, cisplatine, Xeloda®). Les protocoles validés par des études de phase III contre soins symptomatiques sont le docetaxel en monothérapie (75 mg/m²/3 semaines) (**recommandation : grade B**), l'irinotecan en monothérapie (**recommandation : grade B**) et le Ramucirumab 8 mg/kg/2sem (**recommandation : grade B**). L'association Ramucirumab 8 mg/kg/2sem-paclitaxel 80 mg/m² J1,8,15 est supérieure au paclitaxel seul en seconde ligne (**recommandation : grade B**). Le choix privilégie les drogues ou classes non utilisées en première ligne. Chez les patients avec une tumeur HER2+, le trastuzumab n'a pas démontré son utilité en seconde ligne.

Conclusion

Le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac demeure fondé sur la chimiothérapie cytotoxique. Le sous-groupe des adénocarcinomes qui surexpriment HER2 peut bénéficier d'une thérapie ciblée par le Trastuzumab. Les études randomisées de phase III évaluant les traitements par antiEGFR ou anti Met n'ont pas confirmé les espoirs initiaux. Les antiangiogéniques ont montré des résultats encourageants en seconde ligne. L'avenir est aux associations de thérapies ciblées, aux inhibiteurs multi-cibles et à l'immunothérapie.

Références

- Bertuccio, Recent Patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125:666-73.
- Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse. Saint Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013. 6 p. URL : <http://www.invs.sante.fr>.
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064.
- The GASTRIC group. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient - data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:1565-77.
- Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:1760-9.
- Shah MA, Janjigian YY, Stoller RG, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi SS, Su YB, *et al*. Randomised multicenter phase II of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US gastric cancer consortium. *J Clin Oncol* 2015;33 doi/10.1200/JCO.2015.60.7465.
- van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F *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;26:149-56.
- Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC *et al*. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:765-9.
- Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-34.
- Bouché O, Raoul JF, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, *et al*. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-28.
- Chrom P, Stec R, Szczylik C. Second-line treatment of advanced gastric cancer: current options and future perspectives. *Anticancer Res* 2015;35:4575-84.
- Niccolai E, Taddei A, Prisco D, Amedei A. Gastric cancer and the epoch of immunotherapy approaches. *World J Gastroenterol* 2015;21:5778-93.
- Kasper S, Schuler M. Targeted therapies in gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:1247-58.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-137.
- Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, *et al*. HER2 diagnostics in gastric cancer- guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307.
- Marano L, Chiari R, Fabozzi A, de Vita F, Boccardi V, Roviello G, Petrioli R, Marrelli D, Roviello F, Patrioti A. c-Met targeting in advanced gastric cancer: An open challenge. *Cancer letters* 2015;365:30-6.
- Lacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, de Braud F, Di Bartolomeo. Chemotherapy or targeted therapy as second line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS ONE* 2014;9(9): e108940. doi : 10.1371/journal.pone.0108940.

LES QUATRE POINTS FORTS

La médiane de survie des patients traités pour un adénocarcinome gastrique métastatique s'est améliorée (14-16 mois).

La chimiothérapie classique reste le socle du traitement.

La recherche d'une sur-expression de HER2 sur la tumeur est indispensable pour définir la stratégie.

Si l'état général le permet, l'utilisation de plusieurs lignes de chimiothérapie est recommandée.

Questions à choix multiple

Question 1

Chez un sujet en bon état général, la chimiothérapie palliative du cancer de l'estomac (1 réponse exacte).

- A. Doit comporter un antiangiogénique en première ligne
- B. Nécessite de connaître le statut RAS de la tumeur
- C. Nécessite de connaître le statut HER2 de la tumeur
- D. Nécessite de connaître le statut HER2 de l'individu
- E. Doit toujours comporter une thérapie ciblée

Question 2

Le cancer métastatique de l'estomac en France (1 réponse exacte)

- A. A une incidence en diminution
- B. Est diagnostiqué majoritairement avant 70 ans
- C. A une survie médiane de l'ordre de 18 mois
- D. A une survie médiane inférieure à 10 mois
- E. Est traité par monochimiothérapie

Question 3

La chimiothérapie du cancer de l'estomac métastatique avec surexpression de HER2

- A. Associe un inhibiteur de tyrosine kinase à la chimiothérapie
- B. Associe un anticorps monoclonal à une mono-chimiothérapie par taxane
- C. Utilise un anti HER2 en seconde ligne après échec d'une chimiothérapie
- D. Utilise des inhibiteurs multicibles anti HER et anti angiogéniques
- E. Associe un anti HER 2 à une chimiothérapie (Fluorouracile + ciplatine)

Notes
