

# Chimiothérapie de seconde ligne des cancers gastriques avancés : nouvelles options thérapeutiques et perspectives futures

## *Second-line chemotherapy for advanced gastric cancer: new therapeutic options and future prospects*

Christelle de la Fouchardière

Centre Léon Bérard  
Département de cancérologie médicale  
28, rue Laennec  
69373 Lyon cedex 08  
France  
<christelle.delafouchardiere@lyon.uni-cancer.fr>

### Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : participation à des boards d'experts (Lilly, Roche).

\*Cet article, actualisé en 2018, est déjà paru dans *Hépatogastro* : de la Fouchardière C. Chimiothérapie de seconde ligne de cancers gastriques avancés : nouvelles options thérapeutiques et perspectives futures. *Hépatogastro* 2016 ; 23 : 497-504. doi : 10.1684/hpg.2016.1305.

Tirés à part : C. de la Fouchardière

## RÉSUMÉ

Depuis quelques années, la prise en charge des cancers gastriques avancés a beaucoup progressé. L'utilisation plus large et l'optimisation des traitements de seconde et troisième lignes ont participé à l'allongement de la survie globale des patients. Ainsi, une proportion non négligeable de patients est candidate à un traitement de seconde ligne. En Europe, 15 à 45 % des patients seulement seraient traités après échec d'une chimiothérapie contre 75 % en Asie. L'intérêt de la chimiothérapie de seconde ligne, à base de taxanes (docétaxel ou paclitaxel) ou d'irinotécan, est dorénavant bien établi. En revanche, la poursuite après progression du traitement anti-HER2 pour les tumeurs surexprimant cette oncoprotéine n'est sous-tendue, jusqu'à présent, par aucune étude prospective. L'utilisation du ramucirumab en seconde ligne en association avec le paclitaxel est également une option pour les centres prêts à assumer la charge financière du ramucirumab, non couverte par les groupes homogènes de séjours (GHS). L'intérêt des antiangiogéniques dans les cancers gastriques est conforté par les résultats très intéressants obtenus par un nouvel antiangiogénique (apatinib) dans une population de patients asiatiques en troisième ligne de traitement. Enfin, l'immunothérapie ouvre de nouvelles perspectives de traitement chez les patients prétraités par chimiothérapie.

● **Mots clés** : cancer gastrique ; chimiothérapie de deuxième ligne ; antiangiogéniques ; paclitaxel ; docetaxel ; irinotécan.

## ABSTRACT

*In recent years, the treatment of advanced gastric cancer has greatly evolved due to the large use of treatments in the second- and third-line settings. Thus, a significant number of patients are candidates for a second line treatment. In Europe, only 15 to 45% of patients are treated after failure of first-line chemotherapy as opposed to 75% in Asia. Second-line chemotherapy can be based on taxanes (docetaxel or paclitaxel) or irinotecan but do not include antiHER2 treatment in HER2 overexpressing tumors. The use of ramucirumab in second line in combination with paclitaxel is also an option, in the centers who can pay the costs of this treatment. Finally, another antiangiogenic (apatinib) showed very promising results in Asian patients after failure of two or more chemotherapy regimens. At last, immunotherapy and especially immune checkpoint inhibitors have been tested in gastric cancer and showed early interesting results.*

● **Key words**: gastric cancer; second-line chemotherapy; antiangiogenic treatments; paclitaxel; docetaxel; irinotecan.

Pour citer cet article : de la Fouchardière C. Chimiothérapie de seconde ligne des cancers gastriques avancés : nouvelles options thérapeutiques et perspectives futures. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 73-80. doi : 10.1684/ito.2018.0107

En France, le nombre de nouveaux cas de cancers gastriques diagnostiqués en 2012 était estimé à 6 500, ce qui le situait au 13<sup>e</sup> rang de l'incidence des cancers. Il contribuait à la même époque à 4 412 décès par an [1]. Son incidence est beaucoup plus faible en France qu'en Asie (Corée, Mongolie, Japon, Chine) et en Amérique du Sud (Guatemala, Costa Rica, Équateur) où il représente un problème majeur de santé publique. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé (localement avancé avec envahissement ganglionnaire régional ou métastatique), sauf dans les pays où un dépistage est mis en place comme au Japon et en Corée du Sud. En première ligne métastatique, il est actuellement recommandé d'utiliser une combinaison de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de cisplatine, associé à du trastuzumab en cas de surexpression de la protéine HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Le choix d'utiliser une trithérapie en rajoutant un taxane ou une anthracycline est également possible chez les patients en très bon état général ne surexprimant pas HER2. Tous les patients vont cependant présenter une progression tumorale après un délai médian de six mois et certains d'entre eux (14 à 75 % selon les études) vont être candidats à un traitement de seconde ligne [2-5]. Depuis quelques années, la prise en charge des cancers gastriques avancés a progressé du fait de l'utilisation plus large de traitements de seconde et troisième ligne, à base de cytotoxiques et d'agents antiangiogéniques. Ainsi, il devient indispensable chez les patients présentant un bon état général (PS 0-1) de réfléchir dès la prise en charge initiale de la maladie métastatique à la stratégie thérapeutique envisagée.

**« Tous les patients vont cependant présenter une progression tumorale après un délai médian de six mois et certains d'entre eux (14 à 75 %) vont être candidats à un traitement de seconde ligne »**

Le statut HER2 n'influence pas pour l'instant le choix du traitement de seconde ligne dans les cancers gastriques avancés surexprimant HER2 (HER2+). Ainsi, l'étude de phase III randomisée TyTAN n'a pas montré d'intérêt au lapatinib (à la dose de 1 500 mg/j), inhibiteur de kinase ciblant à la fois EGFR (*epidermal growth factor receptor*) et HER2, en association à une chimiothérapie par paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> à J1, 8, 15, reprise à J28) (*versus* paclitaxel seul) dans une population de patients asiatiques, porteurs d'une tumeur gastrique présentant une amplification du gène HER2 en FISH (*fluorescence in situ hybridization*) et ayant progressé sous chimiothérapie de première ligne [6]. Au total, 261 patients ont été randomisés dans cette étude. Aucun bénéfice n'a été montré avec le lapatinib en survie sans progression (SSP) ou survie globale (SG). Seul un petit sous-groupe de patients porteurs d'une tumeur surexprimant fortement HER2 (score 3+) en immunohistochimie (IHC) (n = 11) semblait bénéficier de l'ajout du lapatinib au paclitaxel

avec une SG de 14 mois *versus* 7,6 mois avec paclitaxel seul (HR = 0,59 ; p = 0,0176). On regrettera que dans cette étude 94 % des patients n'aient pas reçu de trastuzumab en première ligne. Le groupe allemand *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* (AIO) a également récemment publié les résultats d'une étude de phase II randomisée ne montrant pas d'intérêt à l'association lapatinib + capécitabine [7].

Malgré ces résultats négatifs avec le lapatinib, la question du maintien d'un anti-HER2 en seconde ligne ou le développement de nouveaux anti-HER2 reste pertinente et est en cours d'évaluation. Des conjugués anticorps-chimiothérapie tels que le trastuzumab-emtansine (T-DM1-Kadcyla<sup>®</sup>) ou de nouveaux anticorps monoclonaux (Pertuzumab-Perjeta<sup>®</sup>) ciblant un domaine différent de dimérisation extracellulaire de HER2 sont testés. L'étude de phase II-III GATSBY a évalué l'intérêt du trastuzumab-emtansine (T-DM1-Kadcyla<sup>®</sup>) *versus* paclitaxel/docétaxel chez des patients porteurs d'un cancer gastrique métastatique ou localement avancé HER2+ (IHC3+ ou 2+/FISH+), après progression sous une chimiothérapie de première ligne par fluoropyrimidine + platine ± trastuzumab [8]. Les patients étaient initialement randomisés pour recevoir :

- le T-DM1 à 3,6 mg/kg toutes les trois semaines ;
- le T-DM1 à 2,4 mg/kg par semaine ;
- une chimiothérapie dont le choix était laissée à la convenance du médecin (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines).

Finalement, seul le bras de TDM1 hebdomadaire a été conservé pour l'étude de phase III. Le critère principal d'évaluation était la SG et 415 patients ont été randomisés : 228 ont reçu T-DM1 hebdomadaire et 117 la chimiothérapie (randomisation 2/1). Soixante-dix patients ont reçu le T-DM1 toutes les trois semaines. Sur les 415 malades analysés en phase III, plus de 77 % avaient déjà reçu du trastuzumab en première ligne. Les résultats montrent l'absence de bénéfice en SG, SSP et taux de réponse. Il n'y avait aucun sous-groupe bénéficiant du traitement, y compris les patients n'ayant pas reçu d'anti-HER2 en première ligne, ceux dont la tumeur exprimait fortement HER2, ou les patients non asiatiques. Un essai de phase III évaluant l'administration du pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>), nouvel anticorps monoclonal ciblant un domaine différent de dimérisation extracellulaire de HER2, en plus du trastuzumab et d'une chimiothérapie à base de 5FU et cisplatine a été mené chez des patients présentant un adénocarcinome HER2 positif localement avancé, inopérable ou métastatique de la jonction gastro-oesophagienne ou de l'estomac (étude JACOB). Les résultats, non publiés, ont été présentés au congrès de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2017 [9]. Avec un suivi médian de près de deux ans, les patients ayant reçu du pertuzumab, du trastuzumab et la chimiothérapie ont présenté une SG de 17,5 mois *versus* 14,2 mois chez les patients recevant du trastuzumab + chimiothérapie + placebo (HR = 0,84, IC 95% [0,71-1,00], p = 0,0565). La PFS médiane était de

8,5 mois chez les patients ayant reçu du pertuzumab, du trastuzumab et de la chimiothérapie, et de 7,0 mois chez les patients ayant reçu du trastuzumab, une chimiothérapie et un placebo (HR = 0,73, IC 95 % [0,62-0,86]). De plus, la toxicité était plus importante avec le pertuzumab, notamment en ce qui concerne les diarrhées (61,6% *versus* 31,2%). Il est possible que l'expression non ubiquitaire de HER2 dans les cancers gastriques (contrairement à ce qui est observé dans les cancers du sein) soit en cause dans cet échec. La poursuite du trastuzumab en seconde ligne après progression n'est sous-tendue par aucun essai clinique randomisé. Plusieurs études de phase II sont en cours : une étude du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* évalue l'association du trastuzumab et de l'afatinib (BIBW 2992) chez des patients porteurs d'un cancer gastrique avancé HER2+ réfractaires à un premier traitement par trastuzumab et chimiothérapie (NCT01522768). De même, une équipe japonaise évalue l'association trastuzumab et irinotécan (CPT-11) après progression sous un traitement de première ligne (OGSG1203 (HERBIS-5) [10]. Par ailleurs, deux études rétrospectives, une publiée par l'équipe du MD Anderson et l'autre française, ont rapporté des résultats intéressants de ce maintien du blocage anti-HER2 [11-12].

**« En 2018, le statut HER2 positif n'influence pas le choix du traitement de seconde ligne dans les cancers gastriques avancés »**

## Quelle chimiothérapie utiliser en seconde ligne ?

La place de la chimiothérapie palliative en seconde ligne métastatique est démontrée depuis 2011 par trois essais randomisés ayant chacun comparé un traitement de chimiothérapie à des soins de support exclusifs. Dans ces 3 études, la plupart ( $\geq 80\%$ ) voire la totalité des patients (pour l'étude de Kang *et al.*) étaient en très bon état général, avec un indice de performance à 0 ou 1 selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (*tableau 1*). Leurs résultats sont concordants, montrant que le bénéfice de SG médiane apporté par la chimiothérapie est compris entre 1,4 et 1,6 mois avec une réduction de 52 %, 34 % et 33 % du risque de décès (HR = 0,48, IC 95 % [0,25-0,92], HR = 0,65, IC 95 % [0,48-0,89] et HR = 0,67 [0,49-0,92]) [13-15]. Différentes modalités de chimiothérapie de seconde ligne métastatique ont été ensuite évaluées (*tableau 2*). Les données des essais de phase III montrent une SG médiane à partir de la seconde ligne entre 3,7 et 13,9 mois, une SSP médiane entre 2,3 et 4,6 mois et un taux de réponse objective compris entre 13 et 27 %. Deux types de traitements ont été validés par des essais de phase III : l'irinotécan et les taxanes.

La première étude de phase III randomisée avec de l'irinotécan en monothérapie (250 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines augmenté si possible à 350 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines jusqu'à 10 cycles maximum) a été réalisée chez 40 patients.

**Tableau 1.** Répartition des patients selon leur état général dans les études de phase III.  
*Table 1. Distribution of patients according to their general state and Phase III studies.*

Auteur Année	N	n	Traitement	ECOG-PS 0	ECOG-PS 1	ECOG-PS 2
Thuss-Patience 2011	40	19	- Irinotécan	81 %		19 %
		21	- Soins de confort	74 %		26 %
Kang 2012	202	133	- Docétaxel/Irinotécan	54	46	0
		69	- Soins de confort	52	48	0
Hironaka 2013	223	111	- Irinotécan	96,4 %		3,6 %
		108	- Pacltxl	96,3 %		3,7 %
Ford 2014	168	84	- Docétaxel	28 %	55 %	17 %
		84	- Soins de confort	26 %	60 %	14 %
Fuchs 2014	355	238	- Ramu	28 %	72 %	0
		117	- Placebo	26 %	73 %	1 %
Wilke 2014	665	330	- Pacltxl + Ramu	35 %	65 %	0
		335	- Pacltxl + Placebo	43 %	57 %	0
Guimbaud 2014	416	209	- ECX → FOLFIRI	29 %	52 %	17 %
		207	- FOLFIRI → ECX	34 %	49 %	13 %
Higuchi 2014	130	64	- BIRIP	69 %	31 %	0
		63	- Irinotécan	68 %	32 %	0

BIRIP : irinotécan-cisplatine ; ECX : épiburicine-cisplatine-capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) ; Pacltxl : paclitaxel ; Ramu : ramucirumab.

**Tableau 2.** Bénéfice en survie globale des traitements de seconde ligne (études de phase III randomisées).  
*Table 2.* Benefits of second-line treatments for overall survival (Phase III randomised studies).

Auteur Année	N	Traitement	Survie globale médiane	HR [95 % CI]	p
Thuss-Patience 2011	40	- Irinotécan	4 mois	0,48	0,012
		- Soins de confort	2,4 mois	0,25-0,92	
Kang 2012	202	- Docétaxel/Irinotécan	5,3 mois	0,657	0,007
		- Soins de confort	3,8 mois	0,485-0,891	
Hironaka 2013	223	- Pacltxl	9,5 mois	1,13	0,38
		- Irinotécan	8,4 mois	0,86-1,49	
Ford 2014	168	- Docétaxel	5,2 mois	0,67	0,01
		- Soins de confort	3,6 mois	0,49-0,92	
Fuchs 2014	355	- Ramu	5,2 mois	0,776	0,047
		- Placebo	3,8 mois	0,603-0,998	
Wilke 2014	665	- Pacltxl + Ramu	9,6 mois	0,807	0,017
		- Pacltxl + Placebo	7,4 mois	(0,678-0,962)	
Guimbaud* 2014	416	- ECX → FOLFIRI	9,5 mois	1,01	0,95
		- FOLFIRI → ECX	9,7 mois	(0,82-1,24)	
Higuchi* 2014	130	- BIRIP	10,7 mois	1	0,98
		- Irinotécan	10,1 mois	(0,69-1,44)	

BIRIP : irinotécan-cisplatine ; ECX : épirubicine-cisplatine-capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) ; Pacltxl : paclitaxel ; Ramu : ramucirumab.

\*Dans ces études, la survie globale n'était pas le critère principal de jugement.

Dans cette étude destinée à montrer la supériorité de l'irinotécan sur des soins de confort, un bénéfice statistiquement significatif de survie a été mis en évidence avec l'irinotécan (SG médiane de 4,0 *versus* 2,4 mois ; HR = 0,48 ;  $p = 0,0012$ ) [14]. Dans l'étude de phase III randomisée WJOG 4007, publiée par Hironaka *et al.* en 2013, l'irinotécan (150 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines) était comparé à du paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8 et J15 ; J1 = J28) chez 219 patients sans carcinose péritonéale sévère (définie par un iléus ou la présence d'une ascite dépassant la cavité pelvienne). Les résultats ont montré l'absence de supériorité de l'irinotécan sur le paclitaxel (objectif principal de l'étude) avec une SG de 8,4 *versus* 9,5 mois (HR = 1,13, IC 95 % [0,86-1,49],  $p = 0,38$ ) [16]. Higuchi *et al.* ont cherché à démontrer plus tard la supériorité de l'association BIRIP (irinotécan 60 mg/m<sup>2</sup> + cisplatine 30 mg/m<sup>2</sup>, toutes les deux semaines) comparé à l'irinotécan seul (irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup>, toutes les deux semaines) chez 130 patients n'ayant pas reçu de sels de platine en première ligne mais du S1 [17]. La SSP était significativement plus longue dans le groupe BIRIP (3,8 mois [IC 95 % : 3,0-4,7] *versus* 2,8 mois avec l'irinotécan HR = 0,68, [IC 95 % 0,47-0,98] ;  $p = 0,0398$ ). De même, le taux de contrôle de la maladie était significativement meilleur dans le groupe BIRIP (75 %) que dans le groupe irinotécan (54 % ;  $p = 0,0162$ ) sans que le taux de réponse objective soit significativement augmenté par l'association cisplatine-irinotécan (22 % *versus* 16 % ;  $p = 0,4975$ ). Mais la SG médiane, objectif

principal de l'étude, était en revanche non significativement différente avec 10,7 mois dans le groupe BIRIP *versus* 10,1 mois dans le groupe irinotécan (HR 1,00, IC 95 % 0,69-1,44 ;  $p = 0,9823$ ). Enfin, dans l'essai de phase III randomisé français, FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 ayant recruté 416 patients, la séquence FOLFIRI comme traitement de seconde ligne après ECX épirubicine-cisplatine-capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) (ECX → FOLFIRI) a montré un temps jusqu'à échec du traitement (TTF) moins long que la séquence thérapeutique inverse (FOLFIRI → ECX) (18,5 semaines *versus* 22,1 ; HR : 0,77 ;  $p = 0,008$ ), mais avec une SG identique (9,7 *versus* 9,5 mois) [4].

Dans l'étude de Kang *et al.* qui a validé l'intérêt de la chimiothérapie par rapport aux meilleurs soins de confort chez des patients prétraités par une ou deux lignes de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et cisplatine, le docétaxel était utilisé en perfusion de 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines et l'irinotécan en perfusion de 150 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines. La chimiothérapie a montré un bénéfice significatif de survie vis-à-vis des soins de confort sans différence apparente entre irinotécan et docétaxel (5,2 *versus* 6,5 mois ;  $p = 0,116$ ). La tolérance était globalement similaire entre ces deux chimiothérapies, notamment en ce qui concerne les neutropénies de grade 3-4 (15 % avec le docétaxel *versus* 18 % avec l'irinotécan). Les diarrhées de grade 3-4 étaient plus fréquentes avec l'irinotécan (8 % *versus* 3 % avec le docétaxel) [15]. Dans l'étude COUGAR-02, 168 patients prétraités par fluoropyrimidine et cisplatine ont été randomisés (1:1) entre un

traitement par docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines (six cycles maximum) et des soins de confort exclusifs. Le docétaxel a montré qu'il permettait une amélioration de la SG médiane (5,2 mois *versus* 3,6 mois, HR = 0,67) sans altérer la qualité de la vie. La tolérance du docétaxel était marquée par un taux de neutropénie de grade 3-4 de 15 %, et des neutropénies fébriles dans 7 % des cas. Une toxicité gastro-intestinale de grade 3 a été rapportée par 25 % des patients traités par docétaxel [13]. En ce qui concerne le paclitaxel, il a été évalué dans l'essai de phase III asiatique publié par Hironaka *et al.* [16]. Dans cette étude, le paclitaxel utilisé à la dose hebdomadaire de 80 mg/m<sup>2</sup>, 3 semaines/4, permettait d'obtenir une réponse dans 20,9 % des cas, une SSP de 3,6 mois (IC 95 % : 3,3 à 3,8 mois) et une survie médiane de 9,5 mois (IC 95 % : 8,4 à 10,7 mois). Les effets secondaires étaient principalement hématologiques (neutropénies de grade 3-4 : 28,7 %, neutropénies fébriles : 2,8 %, anémie grade 3-4 : 21,3 %) avec de plus une anorexie de grade 3-4 décrite dans 7,4 % des cas. Le nabpaclitaxel est en cours d'évaluation dans une étude japonaise (ABSOLUTE) chez des patients en échec d'un traitement par fluoropyrimidine. Cette étude de non-infériorité a comparé deux schémas d'administration du nabpaclitaxel au paclitaxel hebdomadaire et a inclus 741 patients dans 72 institutions (JapicCTI-132059) [18]. Les résultats montrés au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2017 [19] ne sont pas en faveur d'une équivalence (non-infériorité) entre le nabpaclitaxel hebdomadaire ou toutes les trois semaines et le paclitaxel hebdomadaire qui reste donc le standard. La qualité de vie était similaire entre les trois bras de traitement.

## Quel rôle pour les antiangiogénique en seconde ligne ?

Alors que les antiangiogéniques, et notamment le bévécizumab, n'avaient pas démontré leur intérêt en situation localement avancée ou en première ligne métastatique, l'anticorps anti-VEGFR2 ramucirumab a réussi à prouver son efficacité dans deux essais de phase III randomisés [20, 21]. L'étude REGARD était un essai international de phase III randomisé, en double aveugle, qui a évalué le ramucirumab en monothérapie *versus* un placebo chez des patients porteurs d'un cancer gastrique avancé en échec d'une première ligne de chimiothérapie (à base de 5-fluorouracile ou de sels de platine) [20]. Trois cent cinquante-cinq patients ont été inclus dans cette étude. La randomisation (2/1) était stratifiée par :

- la perte de poids ( $\geq 10$  % *versus*  $< 10$  % de poids corporel au cours des trois mois précédents) ;
- la région géographique (Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande *versus* Amérique centrale et du Sud, Inde, Afrique du Sud et Moyen-Orient *versus* Asie) ;
- la localisation de la tumeur primitive (gastrique *versus* jonction œsogastrique).

Les caractéristiques initiales des patients étaient pour la plupart similaires entre les 2 groupes. La plupart des patients étaient de couleur blanche, originaires d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande. Le site de la tumeur primitive était gastrique pour deux tiers des patients, en place dans environ 70 % des cas. Un pourcentage relativement élevé d'une histologie de type diffuse était constaté (40 % dans le bras ramucirumab *versus* 38 % dans le bras placebo). Une carcinose péritonéale était rapportée dans environ 30 % des cas. Une amélioration significative de la SG des patients traités par ramucirumab a été observée avec une survie médiane de 5,2 mois chez les patients recevant ramucirumab *versus* 3,8 mois chez ceux recevant le placebo (HR = 0,776 [0,603-0,998] ;  $p = 0,047$ ) représentant une diminution de 22 % du risque de décès. Il entraînait également une réduction de 52 % du risque de progression de la maladie avec une SSP médiane de 2,1 mois *versus* 1,3 mois. Les toxicités de grade 3 ou plus étaient similaires dans les deux bras de traitement sauf pour l'hypertension artérielle et les événements thrombotiques artériels (ETA), tous deux plus fréquents dans le groupe ramucirumab (HTA grade 3-4 : 8 % *versus* 3 % ; ETA : quatre événements (2 %) incluant trois événements de grade  $\geq 3$  *versus* 0 ;  $p = 0,55$ ). Les saignements, protéinuries, événements thrombotiques veineux ou perforations gastro-intestinales n'étaient pas augmentés par le ramucirumab. En France, le service médical rendu (SMR) a été jugé insuffisant par la Commission de transparence et le ramucirumab n'est donc pas remboursé. Dans l'étude RAINBOW, 665 patients ont été randomisés entre une association ramucirumab + paclitaxel et placebo + paclitaxel après échec d'une chimiothérapie à base de 5-FU et sels de platine [21]. Le critère principal était la SG. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux groupes avec l'absence de sur-représentation de l'histologie de type diffus. Une grande proportion des patients présentaient des facteurs de mauvais pronostic, y compris au moins deux sites métastatiques, la présence de la tumeur primitive en place et des métastases péritonéales. La SG avec la combinaison ramucirumab + paclitaxel était significativement plus longue qu'avec le placebo + paclitaxel (médiane 9,6 mois *versus* 7,3 mois, HR 0,807 ;  $p = 0,017$ ). La médiane de SSP était également significativement prolongée (4,4 mois *versus* 2,9 mois, HR = 0,635,  $p < 0,0001$ ) de même que le taux de réponse (réponses partielles 27 % *versus* 16 %). Dans cette étude, la médiane de SG dans le groupe ramucirumab + paclitaxel par rapport au placebo + paclitaxel n'était pas augmentée de façon significative pour les patients originaires d'Asie (la plupart en provenance du Japon) et leur survie était plus longue que chez les patients provenant des autres régions, indépendamment du traitement. En revanche, la SSP médiane et le taux de réponse étaient augmentés de façon similaire par le ramucirumab. L'utilisation accrue des traitements ultérieurs en Asie (69 % des patients) vis-à-vis des régions non asiatiques (38 % des patients) pourrait expliquer probablement ces résultats.

L'incidence des effets indésirables de grade 3-4 était plus élevée dans le bras ramucirumab + paclitaxel. La fatigue, la diarrhée et des douleurs abdominales étaient parmi les effets secondaires non hématologiques les plus fréquemment rapportés. La neuropathie périphérique était plus fréquente dans le groupe ramucirumab + paclitaxel du fait d'une plus forte dose cumulative reçue de paclitaxel. Comme attendu, l'hypertension, la protéinurie, les saignements (épistaxis de grade 1 ou 2), et les perforations gastro-intestinales, événements indésirables associés à la plupart des traitements anti-angiogéniques, étaient plus fréquents dans le groupe ramucirumab + paclitaxel. Le nombre de décès toxiques a été le même dans les deux bras de traitement. Malgré le réel intérêt de l'association du ramucirumab au paclitaxel en deuxième ligne de traitement, le médicament n'a pas été inscrit sur la liste en sus, son coût devant être assumé par les établissements hospitaliers.

**« Il existe un réel intérêt de l'association du ramucirumab au paclitaxel en seconde ligne de traitement mais pas de prise en charge financière du traitement par l'assurance maladie »**

## Les perspectives futures

### L'apatinib

L'apatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant le VEGFR-2. Il agit également en inhibant Ret, c-kit et c-src [22]. Un essai clinique de phase I avait montré une activité anti-tumorale chez les patients chinois atteints de cancer gastrique métastatique puis un essai de phase II randomisé contre placebo avait montré une amélioration de la SSP et de la SG chez des patients chinois lourdement prétraités (en échec après  $\geq$  deux lignes de chimiothérapie) [23, 24]. Récemment les résultats d'un essai de phase III randomisé ont confirmé l'efficacité de cette molécule [25]. En effet, 273 patients chinois prétraités pour un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique métastatique ont été randomisés (2/1) pour recevoir de l'apatinib (850 mg/j en continu) ou un placebo, en double aveugle. L'objectif principal de l'étude était de montrer une amélioration de la SG avec l'apatinib. Les patients étaient en très bon état général (PS 0 ou 1), opérés de leur tumeur primitive dans 69,3 et 73,6 % des cas respectivement. Ils avaient reçu au moins trois lignes de chimiothérapies dans 34,1 et 36,3 % des cas. Initialement, un *cross-over* placebo vers apatinib était permis puis a été interdit (seuls 14 patients ont été concernés). L'apatinib a montré une amélioration de la SG avec une survie médiane augmentée de 4,7 mois (sous placebo) à 6,5 mois (HR = 0,709 ; IC 95 % [0,537-0,937] ;  $p = 0,0149$ ). La SSP moyenne était aussi augmentée de 1,8 mois sous placebo à 2,6 mois avec l'apatinib (HR = 0,444 ; IC 95 % [0,331-0,595] ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse objective induit par l'apatinib était faible (2,84 %).

L'apatinib n'a pas entraîné de détérioration de la qualité de vie en comparaison au placebo. La tolérance a été comparable à celle des autres ITK antiangiogéniques avec des syndromes mains-pieds, des protéinuries et de l'hypertension justifiant une réduction de dose dans 21 % des cas. La toxicité hématologique de grade 3-4 était modérée : neutropénie 5,7 %, anémie 6,3 % et thrombopénie 2,8 %. Ce traitement a été approuvé par la *China Food and Drug Administration* pour le traitement des cancers gastriques ou de la jonction œsogastrique en progression après au moins deux lignes de chimiothérapie. Son développement a débuté en Europe et notamment en France dans un essai de phase III randomisé (étude ANGEL).

### L'immunothérapie

Cibler les points de contrôle immunitaires dans les tumeurs malignes solides devient une approche méthodologique majeure pour traiter les cancers. Dans les cancers gastriques, le pembrolizumab, un anticorps monoclonal anti PD-1 a obtenu une approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement des patients porteurs d'un ADK gastrique PD-L1+ réfractaires à deux lignes de chimiothérapie, suite à la parution des résultats de l'étude KEYNOTE-059 (NCT02335411) [26]. Dans la cohorte 1 de cette étude ont été inclus 259 patients progressifs après au moins deux lignes de chimiothérapie. Le taux de réponse global a été de 12 % (IC 95 % [8-17]), plus élevé dans le sous-groupe des patients moins prétraités (en troisième ligne) porteurs d'une tumeur PD-L1 positive (21,3% [IC 95 % : 12,7-32,3]). La SSP médiane était de deux mois (IC 95 % [2-2]) et la SG médiane de six mois (IC 95 % [4-7]). Quarante-six (18 %) patients ont présenté des effets secondaires de grade 3-5, sept patients ayant conduit à un arrêt du traitement (3 %) ou un décès (1 %). Le 2<sup>e</sup> anticorps anti PD-1 est le nivolumab. Il a été évalué *versus* placebo chez des patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique métastatique ou localement avancé, non résécable, prétraités par chimiothérapie ( $\geq$  deux lignes antérieures) (étude de phase III ATTRACTION-2 (NCT02267343) [27]. Les résultats ont montré une supériorité du nivolumab avec une amélioration significative de la SG (HR = 0,63, IC 95 % [0,51-0,78] ; médiane 5,26 mois *versus* 4,14), de la SSP (HR = 0,60, IC 95 % [0,49-0,75] ; médiane 1,61 *versus* 1,45 mois) et du taux de réponse (11,2 % *versus* 0 %). De même qu'avec le pembrolizumab, un avantage en survie globale semble également présent chez les patients dont la tumeur est PD-L1 positive. Plusieurs essais évaluant ces inhibiteurs de PD-1 ou d'autres inhibiteurs de PD-1/PDL-1 seuls ou en association avec d'autres agents immunomodulateurs ou antiangiogéniques sont en cours.

**« L'immunothérapie va prochainement prendre une place importante dans l'arsenal thérapeutique des cancers gastriques »**

## Take home messages

- L'état général guide le choix de la seconde ligne de traitement dans les cancers gastriques avancés.
- L'irinotécan et les taxanes sont les principales molécules utilisées en seconde ligne.
- Il existe un réel intérêt de l'association du ramucirumab au paclitaxel en deuxième ligne mais il n'est pas pris en charge financièrement en sus des groupes homogènes de séjours (GHS), restant à la charge de l'établissement hospitalier dans lequel il est prescrit.
- Les patients peuvent avoir des traitements innovants dans les essais cliniques.

## Conclusion

L'état général est le seul facteur qui guide le choix de la seconde ligne de traitement dans les cancers gastriques avancés. Le statut HER2 n'influence pas le choix du traitement de seconde ligne pour l'instant. Si l'état général est conservé (PS 0 à 2), il existe un bénéfice significatif en survie pour les patients à recevoir une seconde ligne de chimiothérapie. L'irinotécan et les taxanes sont les principales drogues utilisées dans cette situation. L'association du ramucirumab au paclitaxel en seconde ligne est réellement très intéressante mais n'est pas accessible à tous. Enfin, les patients en bon état général peuvent également bénéficier de traitements innovants dans le cadre d'essais cliniques.

## RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : E359-86.
2. Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3945-50.
3. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 687-97.
4. 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 : 3520-6.
5. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 215-21.
6. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations : TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 2039-49.
7. Lorenzen S, Riera KJ, Haag GM, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer : a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : 569-76.
8. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 640-53.
9. Tabernero J, Hoff P, Shen L, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): final analysis of a phase III study (JACOB). Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain.
10. Sakai D, Satoh T, Kurokawa Y, et al. A Phase II Trial of Trastuzumab Combined with Irinotecan in Patients with Advanced HER2-positive Chemo-refractory Gastric Cancer : Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group OGS1203 (HERBIS-5). *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 43 : 838-40.
11. Al-Shamsi HO, Fahmawi Y, Dahbour I, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression in HER2-positive metastatic gastric cancer: the MD Anderson experience. *J Gastrointest Oncol* 2016 ; 7 : 499-505.
12. Palle J, Tougeron D, Pozet A, et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 101383-93.
13. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) : an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014 ; 15 : 78-86.
14. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2306-14.
15. Kang JH, Lee SI, Lim dH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer : a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1513-8.
16. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum : WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 4438-44.
17. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer* 2014 ; 50 : 1437-45.
18. Koizumi W, Morita S, Sakata Y. A randomized Phase III trial of weekly or 3-weekly doses of nab-paclitaxel versus weekly doses of Cremophor-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE Trial). *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 303-6.
19. Koeda K, Shitara K, Takashima A, et al. ABSOLUTE: A phase 3 trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PTX) versus solvent-based paclitaxel (sb-PTX) in patients with pre-treated advanced gastric cancer (AGC)—Efficacy and QOL results. *Journal of Clinical Oncology* 2017 ; 35 : 4010.
20. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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* 2004 ; 383 : 31-39.
21. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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 Oncology* 2014 ; 15 : 1224-35.
22. Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015 ; 16 : 117-22.
23. Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies. *BMC Cancer* 2010 ; 10 : 1-8.
24. Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for Chemotherapy-Refractory Advanced Metastatic Gastric Cancer : Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3219-25.

25. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1448-54.

26. Fuchs CS, Doi T, Woo-Jun Jang R, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with

previously treated advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017 ; 35 : 4003.

27. Kang YK, Bokun N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 390 : 2461-71..



Collection *Méthodo*

- Septembre 2016
- 16 x 24 cm / 208 pages
- ISBN : 978-2-7040-1471-2

## Les essentiels de la recherche bibliographique en santé

Chercher • Organiser • Publier

S'adressant à tous les acteurs de santé, cet ouvrage leur apprend à :

- **conduire une recherche documentaire pertinente,**
- **sélectionner les documents utiles,**
- **gérer une veille bibliographique,**
- **connaître les règles de la rédaction bibliographique.**



Evelyne Mouillet

Bibliothécaire, chargée d'enseignement / Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Université de Bordeaux

d'oin

John Libbey  
EUROTÉXTE

Ouvrage disponible sur [www.jle.com](http://www.jle.com)

METHODO



- points importants à retenir
- recommandations de lecture
- exemples illustrés
- 28 exercices avec corrigés de mise en pratique pour s'entraîner et s'auto-évaluer
- glossaire anglais/français rassemblant les termes spécifiques les plus fréquemment rencontrés

