

Le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique par un antihypertenseur améliore le pronostic*

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, 75010, Paris.

bernard.levy@inserm.fr

Mots-clés : système rénine angiotensine, antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine, angiogenèse, prolifération cellulaire

* Osumi H, Matsusaka S, Wakatsuki T, Suenaga M, Shinozaki E, Mizunuma N. Angiotensin II type-1 receptor blockers enhance the effects of bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol* 2015;3:1295-1300. ☆☆

 <http://www.spandidos-publications.com/mco/3/6/1295>

☆☆ : intérêt réel, apports de données inédites ;

Cet article reprend une idée qui a été évoquée dans les années 90 à l'apparition des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2), nouvelle classe de médicaments antihypertenseurs, sans soulever d'intérêt majeur ; les médicaments antihypertenseurs ne sont pas au centre des intérêts des oncologues et n'ont, à ce titre, intéressé que les biologistes vasculaires. Le vent de l'histoire nous pousse vers une médecine de plus en plus pluridisciplinaire et l'essai clinique rapporté par Osumi et al. nous encourage à aller dans cette direction. La cardio-oncologie après l'immuno-oncologie : ne nous en privons pas !

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un des éléments majeurs de l'homéostasie cardiovasculaire. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I transforme ce peptide, inactif, en angiotensine II, actif. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou IEC) et les bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2), responsables de ses effets vasoconstricteurs mais aussi pro-inflammatoires et pro-fibrosants, sont certainement parmi les médicaments les plus utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

On sait depuis une quinzaine d'années que l'angiotensine II induit une angiogenèse et une prolifération vasculaire par l'intermédiaire d'une augmentation de l'expression du VEGF et/ou de l'EGF [1, 2]. Nous avons nous-même, dans un modèle murin, démontré que les récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (AT1) ont des effets pro-angiogéniques [3], alors que les récepteurs de type 2 (AT2) sont anti-angiogéniques [4]. Quinze ans, c'est le temps nécessaire pour qu'une connaissance migre d'une discipline à une autre. La question du rôle du SRA dans le développement tumoral a toutefois fait l'objet de plusieurs articles importants [5] ; le plus souvent, et sans que l'on s'explique pourquoi, par des équipes japonaises.

La croissance des tumeurs gastriques est, par exemple, significativement réduite par un traitement avec un ARA2 [6]. Ces mêmes agents diminuent l'angiogenèse et la croissance, chez la souris, de xénogreffes de tumeurs vésicales [7]. Dans un modèle murin de cancer pancréatique, l'association gemcitabine et ARA2 a des effets synergiques [8]. Une étude rétrospective, toujours japonaise, montre que l'association gemcitabine et ARA2 ou gemcitabine et IEC améliore la survie sans progression et la survie globale de patients atteints de tumeurs pancréatiques [9].

L'association oxaliplatine, 5-fluorouracil (5-FU), leucovorine (FOLFOX) ou capécitabine (XELOX) et bévacicumab (Bev) est le traitement de référence en première ligne du cancer colorectal métastaté (CCRM). Osumi *et al.* ont testé, dans une étude rétrospective, l'hypothèse selon laquelle l'ajout d'un ARA2 à ce traitement améliore l'évolution clinique.

Patients

Tous les patients porteurs de CCRM du Cancer Institute de Tokyo entre juin 2007 et septembre 2010 ont été inclus. Les patients (181) étaient répartis dans deux groupes, selon qu'ils recevaient ou non un ARA2 pour le traitement d'une hypertension artérielle, tous recevant du Bev ([figure 1](#)). Le suivi médian était de 2,2 ans. Il n'y avait pas de différence entre les caractéristiques cliniques à l'inclusion des patients entre les deux groupes.

Survie

Pour les patients traités en première ligne, le temps de survie sans progression était de 17,9 mois dans le groupe ARA2 et de 12,9 mois dans le groupe de patients ne recevant pas d'ARA2 (HR=0,66, 95% CI: 0,46–0,94, P=0,023). La survie globale était de 43,2 vs. 35,4 mois (HR=0,61, 95% CI: 0,39–0,95, P=0,031) ([figure 2](#)).

Discussion

Le traitement par un ARA2 est associé à une meilleure survie et un retard de progression tumorale chez les patients recevant, en première ligne, une chimiothérapie associée au bévacicumab. Les auteurs suggèrent que le blocage du SRA pourrait inhiber la croissance tumorale et donc la survie des patients. Lever *et al.* [10] ont rapporté que les IEC sont associés à une diminution de l'incidence de l'apparition de cancers dans une population de 10 000 patients figurant sur les registres de Glasgow. L'implication du SRA a été également suggérée dans les tumeurs pancréatiques humaines qui sur-expriment à fois les récepteurs AT1 et AT2 [11, 12]. In vitro, les IEC et les ARA2 inhibent la prolifération des cellules tumorales pancréatiques et gastriques en diminuant leur expression de VEGF [13], IEC et ARA2 augmentent également l'apoptose des cellules tumorales [14]. Le rôle du SRA dans l'évolution des tumeurs en clinique a donc été souligné sans toutefois que les recommandations en fasse état [15].

Les auteurs montrent dans cette étude rétrospective que la présence d'ARA2 au moment de l'initiation d'une chimiothérapie pour CRCm, en première et en seconde ligne, améliore le pronostic du patient. Se pose une fois de plus la question d'inclure, ou non, cette notion de synergie entre bloqueurs du SRA et bévacicumab dans les recommandations pour le traitement des patients atteints de cancers colorectaux métastatés.

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

Références

- [1] Ager EI, Neo J, Christophi C. The renin-angiotensin system and malignancy. *Carcinogenesis*. 2008;29:1675-84.
- [2] Khakoo AY, Sidman RL, Pasqualini R, Arap W. Does the renin-angiotensin system participate in regulation of human vasculogenesis and angiogenesis?. *Cancer Res*. 2008;68:9112-5.
- [3] Tamarat R, Silvestre JS, Duriez M, Levy BI. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest*. 2002;82:747-56.
- [4] Silvestre JS, Tamarat R, Sensbonmatsu T, et al. Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res*. 2002;90:1072-9.
- [5] Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer?. *Lancet*. 1998;352:179-84.
- [6] Huang W, Wu YL, Zhong J, Jiang FX, Tian XL, Yu LF. Angiotensin II type 1 receptor antagonist suppress angiogenesis and growth of gastric cancer xenografts. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1206-10.
- [7] Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist enhances cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity in mouse xenograft model of bladder cancer. *Urology*. 2009;73:655-60.
- [8] Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Synergistic inhibitory effect of gemcitabine and angiotensin type-1 receptor blocker, losartan, on murine pancreatic tumor growth via anti-angiogenic activities. *Oncol Rep*. 2009;22:355-60.
- [9] Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, et al. Inhibition of renin-angiotensin system affects prognosis of advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Br J Cancer*. 2010;103:1644-8.
- [10] Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer?. *Lancet*. 1998;352:179-84.
- [11] Fujimoto Y, Sasaki T, Tsuchida A, Chayama K. Angiotensin II type 1 receptor expression in human pancreatic cancer and growth inhibition by angiotensin II type 1 receptor antagonist. *FEBS Lett*. 2001;495:197-200.
- [12] Arafat HA, Gong Q, Chipitsyna G, Rizvi A, Saa CT, Yeo CJ. Antihypertensives as novel antineoplastics: angiotensin-I-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2007;204:996-1006.
- [13] Fendrich V, Chen NM, Neef M, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor enalapril and aspirin delay progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and cancer formation in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. *Gut*. 2010;59:630-7.
- [14] Gong Q, Davis M, Chipitsyna G, Yeo CJ, Arafat HA. Blocking angiotensin II type 1 receptor triggers apoptotic cell death in human pancreatic cancer cells. *Pancreas*. 2010;39:581-94.
- [15] Yanase K, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Synergistic inhibition of hepatocellular carcinoma growth and hepatocarcinogenesis by combination of 5-fluorouracil and angiotensin-converting enzyme inhibitor via anti-angiogenic activities. *Oncol Rep*. 2007;17:441-6.

Illustrations

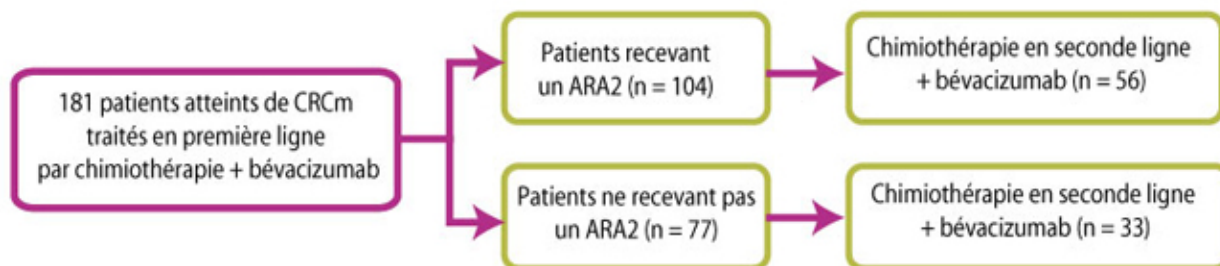


Figure 1. Schéma de l'étude : 181 patients avec un CCRm traités en première ligne par chimiothérapie et bévacizumab (Bev) ont été divisés en 2 groupes selon la présence ou l'absence d'un traitement par ARA2 avant le début d'une chimiothérapie en seconde ligne. PD : progressive disease.

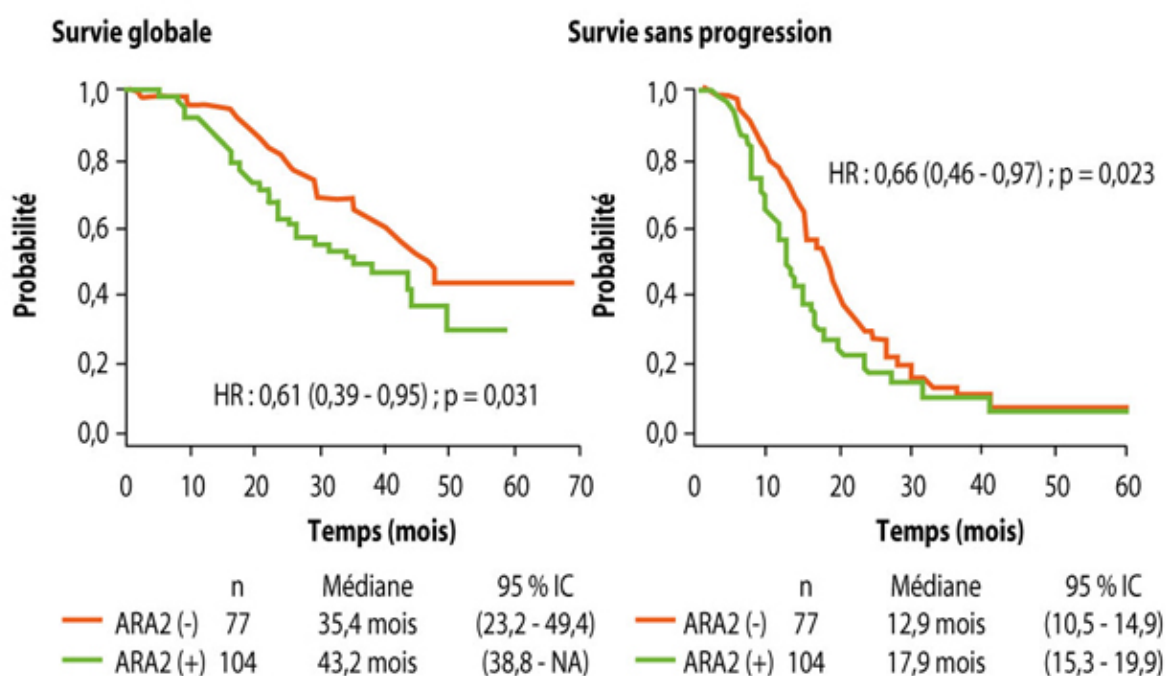


Figure 2. Courbes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) après chimiothérapie + Bev en première ligne, selon la présence ou l'absence d'ARA2 avant le traitement. Pour les patients recevant une chimiothérapie de deuxième ligne comprenant du Bev, la survie médiane sans progression était de 8,3 mois dans le groupe ARA2 (n=56) et de 5,7 mois dans le groupe sans ARA2 (HR=0,57, 95% CI: 0,35–0,94, P=0,028). La survie globale était alors de 26,5 mois contre 15,2 mois dans les deux groupes (HR=0,47, 95% CI: 0,25–0,88, P=0,019) (Fig. 3). Une analyse multivariée montre que la présence d'ARA2 dans le traitement est associée, de manière indépendante, à une meilleure survie et de survie sans progression des patients, en première comme en deuxième ligne.

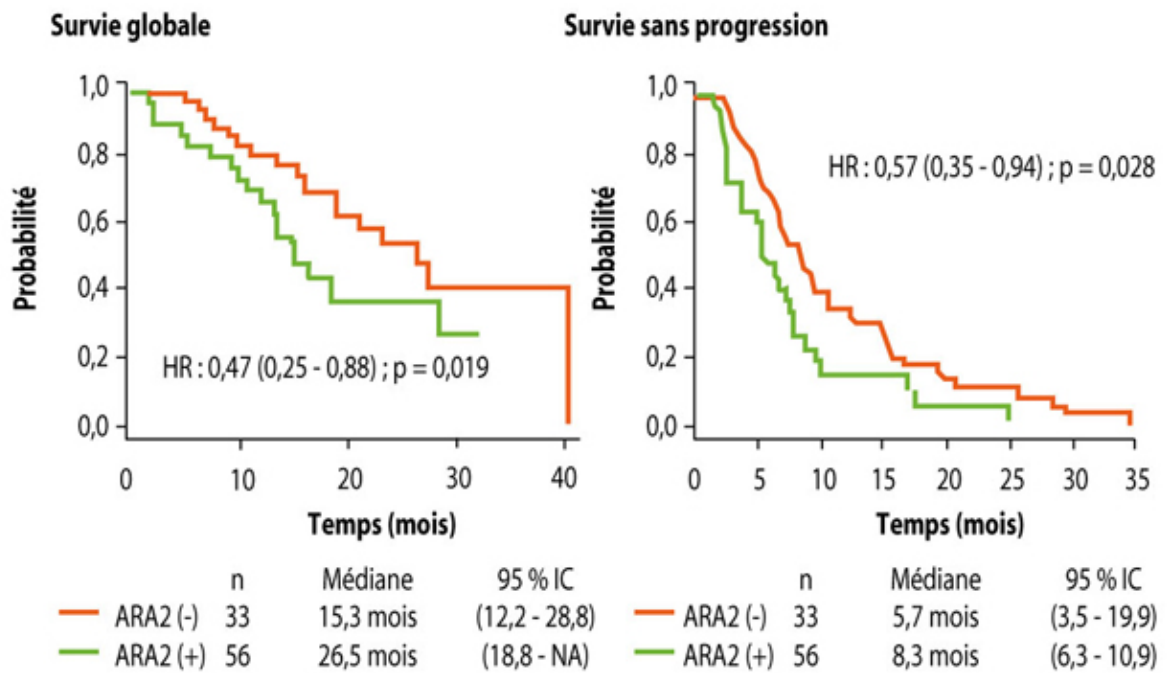


Figure 3. Courbes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) après chimiothérapie + Bev en deuxième ligne selon la présence ou l'absence d'ARA2 avant le traitement.