



Christophe Penna

AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Fédération des spécialités digestives,
9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne
<christophe.penna@apr.aphp.fr>

Propos recueillis par Emmanuel Mitry

En tant que chirurgien digestif, en quoi êtes-vous concerné par les traitements anti-angiogéniques ?

En tant que chirurgien digestif, en quoi êtes-vous concerné par les traitements anti-angiogéniques ?

L'utilisation des traitements anti-angiogéniques chez les patients ayant un cancer colorectal (CCR) peut avoir des conséquences qui intéressent directement les chirurgiens. Parce que des effets secondaires, peu fréquents, à type de perforation digestive ou d'hémorragie ont été rapportés et parce que la diminution du VEGF libre circulant peut retentir sur la cicatrisation ou la régénération hépatique après hépatectomie. Chez l'adulte, en effet, le VEGF joue un rôle dans la cicatrisation des plaies en favorisant la formation du tissu de granulation par augmentation de la perméabilité vasculaire. L'expression du VEGF augmente durant la cicatrisation normale et l'inhibition de l'angiogenèse peut donc retarder la cicatrisation des plaies. Après résection hépatique, il existe une activation du VEGF-R1 dans le sinusoiide hépatique entraînant la stimulation de facteurs mitogènes et la régénération. Certaines chimiothérapies peuvent induire des lésions vasculaires hépatiques ou de stéatohépatite. On ne sait pas si l'association d'un traitement angiogénique à ces chimiothérapies risque d'aggraver les lésions chimio-induites ou, au contraire, un parallélisme entre le taux de VEGF

circulant et la sévérité du syndrome d'obstruction sinusoiidale ayant été rapporté, permettrait d'avoir un effet favorable.

Quel est réellement le risque de complications chirurgicales chez des patients traités par anticorps anti-VEGF ?

D'après les données rapportées dans les études randomisées et observationnelles, le risque de complication chirurgicale chez des patients traités par bevacizumab pour CCR métastatique est faible et essentiellement représenté par des perforations digestives. La majorité de ces perforations surviennent dans les 3 mois suivant l'introduction du traitement, et dans un tiers des cas elles se situent au niveau de la tumeur primitive en place.

Dans l'étude pivot d'Hurwitz, les taux d'hémorragies de grade 3-4 n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes traités par IFL + placebo ou IFL + bevacizumab, respectivement de 2,5 et de 3,1 %. Ces taux étaient de 0 et 1,5 % pour les risques de perforation digestive. Dans l'étude de Kabbinar comparant une association LV 5FU seule (n = 105) ou avec bevacizumab (n = 104), deux perforations digestives étaient rapportées chez des patients ayant reçu du bevacizumab et étaient en rapport avec des diverticules

sigmoïdiens. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour les hémorragies ou les thromboses. Dans l'étude observationnelle BRITE, chez 1 953 patients le taux de perforation digestive était de 1,7 %. Les facteurs favorisants, retrouvés dans deux tiers des cas, étaient l'existence d'une tumeur primitive en place (un tiers des cas), des antécédents de diverticulite, de chirurgie ou de radiothérapie, l'existence d'une carcinose péritonéale ou d'un syndrome occlusif.

Quelles sont vos recommandations ?

Il est recommandé de surveiller attentivement les patients en début de traitement mais aucune recommandation ne peut être faite concernant la nécessité de retirer le primitif avant mise sous traitement. L'attitude à adopter vis-à-vis de la tumeur primitive colique ou rectale en cas de métastases hépatiques non résécables reste débattue. Certains proposent de réaliser la résection intestinale avant de débiter la chimiothérapie afin d'éviter le risque de complication digestive ultérieure (occlusion, hémorragie, perforation), mais la mise en route de la chimiothérapie peut être retardée en cas de complication post-opératoire. D'autres données, au contraire, ont montré qu'en cas de chimiothérapie première avec primitif en place, le risque de complication intestinale était faible et la survie globale comparable à celle observée chez les malades dont le primitif avait été réséqué. Actuellement, la plupart des équipes proposent de traiter les patients par chimiothérapie en laissant la tumeur primitive en place. Il n'est pas établi que le faible risque de perforation tumorale sous traitement anti-angiogénique justifie de revenir sur cette attitude et de proposer de principe une colectomie première.

Le risque de complications post-opératoires est-il augmenté chez un patient en cours de traitement ou devant recevoir le traitement en post-opératoire ?

Dans une analyse poolée des études randomisées d'Hurwitz et de Kabbinar, le risque de complication chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab avant

l'intervention et chez qui le bevacizumab avait été introduit 28 à 60 jours après l'opération était de 1,3 % contre 0,5 % chez les patients traités par chimiothérapie sans bevacizumab. Les 3 complications rapportées étaient une fistule anastomotique à J55 d'une colectomie droite, une perforation d'ulcère à J59 d'une colectomie et une rectorragie 58 jours après une biopsie d'un cancer du rectum. Lorsque les patients étaient opérés en cours de traitement, un délai de 28 jours minimum était respecté entre l'arrêt du bevacizumab et l'intervention. Dix complications sont survenues chez les 75 patients opérés après chimiothérapie plus bevacizumab avec 2 décès liés à une hémorragie intra-abdominale et une fistule anastomotique.

Au total, on peut estimer qu'après une intervention chirurgicale, si le traitement est débuté après plus de 28 jours et que la plaie est cicatrisée, le risque de complication ne semble pas modifié. Par contre, il convient de suspendre le traitement au moins 28 jours avant une intervention

programmée, en raison d'une possible majoration du risque en cas de chirurgie en cours de traitement - même si celui-ci est interrompu depuis plus de 28 jours. Les complications peuvent survenir tardivement après l'intervention.

Existe-t-il un risque spécifique aux hépatectomies ?

Dans la série du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, 16 patients ont eu une résection hépatique à visée curative alors qu'ils recevaient une chimiothérapie associée à du bevacizumab et 16 autres ont eu une hépatectomie et le bevacizumab a été introduit au minimum 28 jours plus tard en traitement adjuvant. Il n'a pas été observé de complication per-opératoire ni de décès péri-opératoire. Treize patients (40 %) ont présenté une complication post-opératoire dont 5 abcès de paroi, un abcès sous-phrénique et 2 complications thromboemboliques. Ce taux de complication n'était pas différent de celui observé chez 32 patients appariés ayant eu une

hépatectomie sans bevacizumab. Dans une autre étude, 33 patients ayant des métastases hépatiques résécables avec une hépatectomie de type II (résection majeure et/ou à risque élevé) ont été opérés après 5 cycles de chimiothérapie par XELOX + bevacizumab puis 1 cycle de XELOX. Il n'y a pas eu d'insuffisance hépatique post-opératoire ou d'hémorragie per- ou post-opératoire. Une complication a été observée dans 5 cas (15 %) : 1 fistule biliaire, 1 perforation du grêle et 3 infections post-opératoires. La régénération hépatique, évaluée par tomodesitométrie 3 mois après l'intervention, était considérée comme normale dans tous les cas. Dans l'étude observationnelle *First BEAT*, le taux de complication post opératoire était de 21 %.

Au total, on peut conclure qu'un traitement par bevacizumab n'a pas d'effet majeur sur la morbidité post-opératoire des hépatectomies si le traitement est interrompu au moins 28 jours avant la résection.

Anticorps monoclonaux anti-angiogéniques ou petites molécules inhibitrices des récepteurs à tyrosine kinase ?



Sandrine Faivre

Service inter-hospitalier de cancérologie Bichat-Beaujon (SIHC),
Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy
<sandrine.faivre@bjn.aphp.fr>

Propos recueillis par David Malka

Concernant les nouveaux agents moléculaires ciblés et plus spécifiquement les anti-angiogéniques, êtes-vous plutôt inhibiteur oral (« inib ») ou anticorps monoclonal (« mab »), et pourquoi ?

Malgré les progrès thérapeutiques récents, il est encore difficile de se pro-

noncer de manière définitive pour une classe thérapeutique par rapport à l'autre. En effet, les arguments sont pour la plupart plus « conceptuels » que cliniquement déterminants. Cela dit, les inibs ont de nombreux avantages (*tableau 1*). J'en soulignerai trois :

1) un effet puissant même en monothé-

rapie dans certaines indications, alors qu'à de rares exceptions près, les mabs nécessitent d'être associés à une chimiothérapie conventionnelle. Les inibs émergent donc comme de nouveaux agents anticancéreux à part entière, et l'avenir nous dira si les mabs peuvent s'inscrire dans la durée, ou s'ils ne seront