

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

Tableau 1. Mabs et inibs : avantages et inconvénients respectifs.

	Inibs	Mabs
Acceptabilité	Supérieure ? (voie orale, mais administration continue)	Bonne (voie parentérale, mais intermittente et assez courte)
Compliance	Aléatoire	Bonne
Biodisponibilité	Variable	Bonne
Interactions médicamenteuses	Potentiellement importantes	Négligeables
Exposition	Continue (diminution de la repopulation tumorale ?)	Intermittente (mais demi-vie souvent longue)
Cibles moléculaires	Intracellulaires, variées	Extracellulaires, limitées ?
Action multi-cibles	Possible	Non
ADCC	Non	Possible, variable

qu'une génération thérapeutique de transition... ;

2) une administration orale bien acceptée voire préférée par les patients, permettant une exposition tumorale régulière voire continue au traitement. Malgré leur plus grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle (polymorphismes enzymatiques, interactions médicamenteuses...), il est souvent possible d'obtenir une exposition satisfaisante au produit en pratique clinique ;

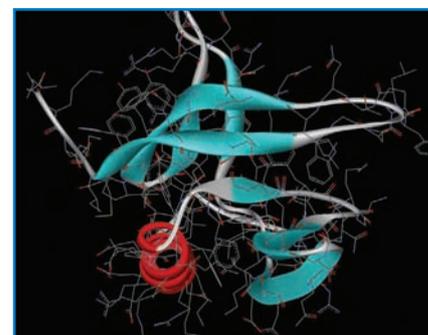
3) enfin, les inibs ciblent le versant intracellulaire d'un récepteur et/ou des molécules intra-cellulaires : ils peuvent donc échapper au « découplage » limitant l'action anti-tumorale des mabs, observé en cas de mutation du récepteur ou d'une molécule de signalisation en aval du récepteur ciblé. Par exemple, citons l'efficacité souvent spectaculaire de divers inibs en cas de dépendance essentielle à une voie de signalisation particulière (tumeurs stromales gastro-intestinales et KIT, leucémie myéloïde chronique et BCR-ABL, adénocarcinome bronchique avec mutation activatrice du récepteur EGFR, ou l'apparente inefficacité des anticorps anti-EGFR en cas de mutation activatrice de K-ras (effecteur d'aval de la voie de signalisation EGFR), observée dans environ 40 % des cas de cancer colorectal. Avec les inibs, rien ne s'oppose (au

moins en théorie) à ce qu'on puisse choisir le plus adapté en fonction des altérations de la voie de signalisation visée observées chez un patient donné. Et ce d'autant qu'à la différence des mabs, un inib peut être multi-cibles... Indépendamment de ces perspectives de thérapie « hyperciblée » (c'est-à-dire adaptée à la « cartographie » des altérations moléculaires tumorales chez un patient donné), cet effet multi-cibles laisse présager un effet anticancéreux en moyenne plus large pour les inibs que pour les mabs. Néanmoins, force est de constater que des résistances, primaires ou acquises, sont décrites tant avec les inibs que les mabs.

Cette opinion est-elle éventuellement à nuancer en fonction du type de cancer considéré ?

Rien ne vient alimenter l'hypothèse que tel ou tel type de cancer doive être traité préférentiellement (*a fortiori* exclusivement) par un inib plutôt qu'un mab (ou l'inverse). Par exemple, le cancer du rein, qui peut être considéré comme un modèle privilégié pour les traitements anti-angiogéniques, est sensible tant à des inibs (sunitinib, sorafénib) qu'à des mabs (bevacizumab) anti-angiogéniques. À l'inverse, il reste assez troublant de constater que dans le traitement

du cancer colorectal métastatique, seuls des mabs, tant anti-angiogéniques (bevacizumab) qu'anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), ont pour l'instant démontré une efficacité anti-tumorale. Il reste encore beaucoup de recherche à faire... Peut-être se dirigera-t-on vers une nouvelle taxonomie moléculaire des cancers, basée non sur leurs caractéristiques anatomiques (organe, type histologique...), mais sur leur degré « d'addiction » à la voie de signalisation VEGF/VEGFR, et partant vers des traitements « hyperciblés » évolutifs au cours du temps : choix initial du meilleur inib mono- ou multi-cibles, modification thérapeutique ultérieure éventuelle en fonction de l'apparition de résistances, notamment par « relais » de la voie VEGFR par d'autres voies (FGFR, PDGFR notamment).



G Protein-Coupled Receptor Kinase Type 2