Cavitation tumorale thoracique et anti-angiogéniques, quelle décision prendre ? STOP ou ENCORE ?

Éric Dansin
Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France
<e-dansin@o-lambret.fr>

Dans le traitement du cancer bronchique non-à petites cellules (CBNPC), non-épidermoïde et métastatique, la question de l'adjonction, à la chimiothérapie de 1re ligne, d'un traitement anti-angiogénique (AA), en pratique le bevacizumab, se pose d'emblée. Le bénéfice en survie de cette association justifie cette attitude systématique [1]. Il reste toutefois au clinicien à évaluer l'éligibilité de son patient au bevacizumab. Dans ce cadre, les critères radiologiques sont essentiels. Ce problème concerne aussi l'oncologue prescrivant un AA chez un patient présentant des lésions métastatiques thoraciques. Même s'ils n'ont pas fait l'objet de recommandations officielles, les critères radiologiques d'éligibilité au bevacizumab dans les CBNPC non-épidermoïdes sont maintenant connus : exclusion des patients porteurs d'une tumeur en contact étroit avec les structures vasculaires et/ou bronchiques proximales, *a fortiori* si elles les envahissent. En respectant ces critères, la balance bénéfice/risque apparaît favorable au bevacizumab [2]. Il reste toutefois certains aspects radiologiques tels que cavitation, atélectasie, contacts vasculaires distaux et adénopathies médiastinales qui soulèvent encore des interrogations. Faire abstraction de ces aspects radiologiques d'interprétation plus délicate peut conduire à des décisions inadaptées, comme l'administration d'un AA à des patients à risque élevé de complication, notamment hémorragique. À l'opposé, une attitude restrictive peut aboutir, par excès de précaution, à priver des patients d'un bénéfice thérapeutique.

Ce texte se focalise sur la question de la cavitation tumorale thoracique (aussi dénommée nécrose ou excavation), préexistante ou survenant sous traitement AA, et du risque hémorragique qui y est associé. L'essai de Johnson [3] marquait non seulement le début du développement du bevacizumab dans le CBNPC, mais il marquait aussi les esprits car il rapportait 6 cas d'hémoptysies sévè-

Tableau 1. incidence des hémoptysies selon l'existence ou non d'une cavitation tumorale AVANT traitement AA (CBNPC non épidermoïde sous chimiothérapie et bevacizumab).

Études (réf)	Population globale (N)	Patients AVEC cavitation tumorale n (%)	Hémoptysies n (%)		Patients SANS cavitation tumorale n (%)	Hémoptysies n (%)	
			Tout grade	gr ≥ 3		Tout grade	gr ≥ 3
SAIL (13)	2 212	56 (3 %)	7 (12,5 %)	0 (0 %)	2 056 (93 %)	163 (7,9 %)	13 (0,6 %)
ARIES (12)	1 970 (1 470 lésions radiologiquement évaluables)	218 (15 %)	nc	1 (0,5 %)	1 252 (85 %)	nc	8 (0,7 %)

Tableau 2. incidence des hémoptysies selon l'existence ou non d'une cavitation tumorale SOUS traitement AA (CBNPC non épidermoïdes sous chimiothérapie et bevacizumab).

Études (réf)	Population globale (N)	Patients AVEC cavitation tumorale n (%)	Hémoptysies n (%)		Patients SANS cavitation tumorale n (%)	Hémoptysies n (%)	
			Tout grade	gr ≥ 3		Tout grade	gr ≥ 3
SAIL (13)	2 212	100 (4,5 %)	16 (16 %)	2 (2 %)	2 056 (93 %)	163 (7,9 %)	13 (0,6 %)
ARIES (12)	1 970 (1 470 lésions radiologiquement évaluables)	60 (4 %)	nc	0 (0 %)	1 252 (85 %)	nc	8 (0,7 %)

AA : anti-angiogénique ; nc : non communiqué.

Tableau 3. Cavitation initiale et traitement AA. Proposition de critères décisionnels [CBNPC non épidermoïde ou métastase(s) pulmonaire(s)].

Inéligible à un traitement AA	**Éligible** à un traitement AA
Cavité proximale *(figure A)* Cavité périphérique AVEC hémoptysies minimes Cavité de grande taille (≥ 4cm ?) *(figure B)*	Cavité périphérique asymptomatique (surveillance renforcée avec arrêt en cas d'hémoptysies et/ou de soufflage cavitaire) *(figures C, D1 et D2)*

AA : anti-angiogénique.

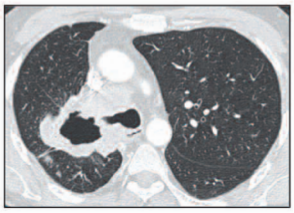


Figure A.

Figure B.

Figure C.

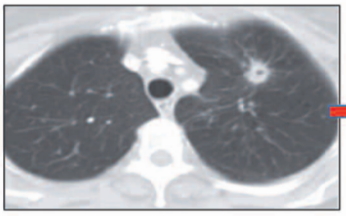


Figure D1.

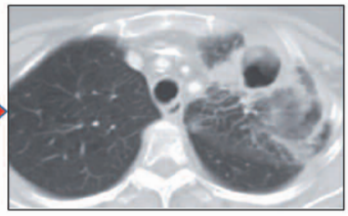


Figure D2. Sous chimio et AA.

Figures A, B, C : collection Département d'Imagerie Centre Oscar Lambret.
Figures D1/D2 : d'après [4].

res (grade ≥ 3) dont 4 fatales. L'analyse de ces accidents révèle qu'ils survenaient principalement au niveau de lésions épidermoïdes proximales et/ou cavitaires. L'exclusion des carcinomes épidermoïdes a incontestablement contribué à réduire le risque d'hémoptysie. Dans une analyse rétrospective de CBNPC non épidermoïdes recevant du bevacizumab, Sandler [4] a identifié la présence d'une cavitation tumorale thoracique avant traitement comme unique facteur de risque d'hémoptysie sévère et précoce. L'existence, avant tout traitement, d'une cavitation tumorale thoracique n'est pas rare dans le CBNPC. Marom et Phernambucq [5, 6] ont retrouvé respectivement 13 et 18 % de cavitations tumorales avant tout traitement dans leurs séries de patients atteints de CBNPC métastatiques (n = 124) ou localement avancés (n = 87).

Les cancers digestifs, gynécologiques, urologiques ainsi que certains sarcomes peuvent être responsables de localisations thoraciques métastatiques de topographie proximale, avec contact broncho-vasculaire et/ou présentant une cavitation tumorale. Comme les agents AA sont déjà indiqués ou en cours d'évaluation dans ces pathologies, la question de l'éligibilité de ces patients se pose également.

Par ailleurs, une cavitation tumorale thoracique peut également survenir sous AA. Cet événement représente d'ailleurs, pour certains auteurs, un argument en faveur de l'efficacité de l'agent AA. S'il se produit une cavitation, l'évaluation de la réponse selon les critères classiques RECIST devient délicate, voire inadaptée. Des méthodes alternatives sont proposées, utilisant l'imagerie de perfusion ou de contraste, la prise en compte de la taille cavitaire et/ou du remplissage secondaire de la cavité [7, 8]. Marom et Crabb [5, 8] ont noté respectivement 14 et 24 % de cavitations tumorales sous chimiothérapie associées à divers AA (anticorps anti-VEGF ou thérapies orales anti-VEGFR). Marom [5] a observé une association entre cavitation et histologie épidermoïde, mais pas de relation entre cavitation et hémoptysie. Les complications hémorragiques étaient plutôt corrélées à la taille tumorale (6,7 *vs.* 3,9 cm). Dans une série de 72 patients traités par chimiothérapie et bevacizumab, Nishino [9] a rapporté, de façon rétrospective, 14 cas de cavitation tumorale (19 %). La cavitation était apparue dans un délai médian de 1,5 mois, avec des écarts variant de 1 à 24,8 mois. L'auteur rapporte un total de 5 hémoptysies (toutes de grade 1) dont 1 seule était survenue dans le groupe des cavitations tumorales. Sur les 5 patients de cette série présentant une cavitation tumorale avant traitement AA, il n'y avait qu'un cas d'hémoptysie sous AA. Les cliniciens savent bien que le risque de cavitation tumorale et d'hémorragie n'est pas du tout spécifique des traitements AA. La cavitation tumorale d'une lésion primitive bronchique ou de métastases pulmonaires d'un carcinome extra-thoracique et le risque hémorragique peuvent aussi survenir sous chimiothérapie exclusive ou sous radio-chimiothérapie. La série de Ito [10], incluant 583 patients traités par radio-chimiothérapie sans aucun AA, illustre bien cette éventualité puisqu'elle a permis d'identifier, en analyse multi-variée, une histologie épidermoïde et une cavitation tumorale préexistante comme des facteurs de risque d'hémoptysie fatale. Le mécanisme des hémorragies sur cavitation tumorale n'est pas complètement élucidé. La rupture de la vascularisation tumorale anarchique induite par la libération de facteurs de croissance vasculaire (VEGF) liés à l'ischémie intra-tumorale peut être une cause des hémorragies sur cavitation. Toutefois, le rôle spécifique de l'histologie (épidermoïde *vs.* non épidermoïde) et de la topographie lésionnelle (proximale *vs.* distale) reste mal compris.

L'exclusion de principe des patients présentant une lésion tumorale (primitive ou secondaire) avec cavitation semble cependant inappropriée si on se réfère aux résultats des grandes études observationnelles SAIL [11] et ARIES [12]. Ces études, moins sélectives dans leur recrutement que les essais de phase III d'enregistrement du bevacizumab, ont évalué chez 2 212 et 1 970 patients, respectivement, la tolérance et l'efficacité du bevacizumab. SAIL et ARIES ont inclus respectivement 3 % et 15 % de CBNPC non-épidermoïdes, cavitaires avant bevacizumab. Chez ces patients, aucune hémoptysie sévère sous bevacizumab n'a été rapportée dans SAIL [13] et une seule dans ARIES (0,5 %) [12]. L'apparition d'une cavitation tumorale sous chimiothérapie associée au bevacizumab était rapportée chez 100 patients (4,5 %) dans SAIL et 60 patients (4 %) dans ARIES. Sur ces 160 cas de cavitation tumorale cumulés, il y avait 2 cas d'hémoptysies sévères (1 %). Les *tableaux 1 et 2* regroupent les résultats des essais SAIL et ARIES en termes d'hémoptysies, selon la présence d'une cavitation tumorale avant ou sous bevacizumab.

Entre les données rassurantes de SAIL et ARIES et l'analyse de Sandler, qui identifiait aussi la survenue d'une cavitation tumorale sous bevacizumab comme facteur de risque hémorragique, l'évaluation du bénéfice/risque des AA doit certainement intégrer des éléments supplémen-

Tableau 4. Cavitation survenant sous traitement AA. Proposition de critères décisionnels [CBNPC non épidermoïde ou métastase(s) pulmonaire(s)].

Arrêt du traitement AA en cas de	Poursuite du traitement AA en cas de
Cavité proximale *(figures E1 et E2)*	Contexte de réponse tumorale *(figures G1 et G2)*
Cavité périphérique avec hémoptysies minimes *(figure F)*	Cavité(s) périphérique(s) asymptomatique(s) *(figure H)*
Cavitation extensive (soufflage) *(figures D1 et D2)*	

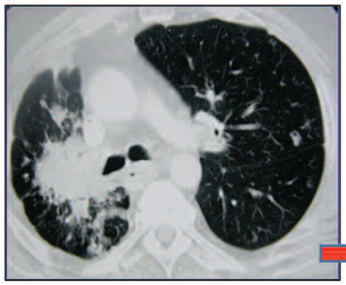


Figure E1. Baseline.

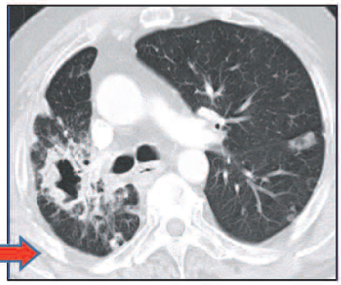
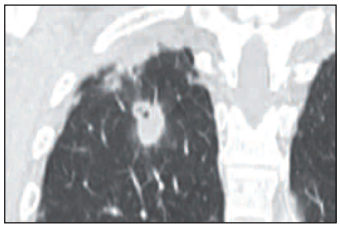
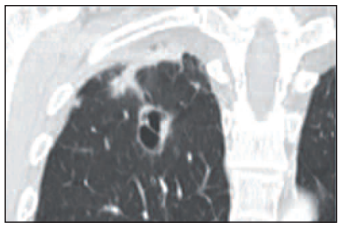


Figure E2. Sous chimio et AA.

Figure F. Métastases pulmonaires d'un cancer colique sous chimio et AA. Cavitation et hémoptysies.





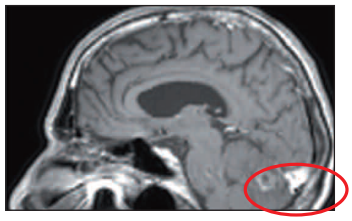


Figure G1. Baseline.

Figure G2. Cavitation thoracique et RO cérébrale sous chimio et AA)

Figure H. Métastases pulmonaires d'un cancer colique sous AA.

AA : anti-angiogénique ; RO : réponse objective.
Collection Département d'Imagerie Centre Oscar Lambret.

taires. La taille tumorale, la topographie lésionnelle, l'existence ou non de signes cliniques et la réponse au traitement AA peuvent être des critères pertinents d'aide à la décision pour prescrire et/ou maintenir un agent AA en cas de cavitation tumorale thoracique sur lésion primitive ou métastatique. La surveillance radiologique des lésions thoraciques traitées par bevacizumab est aussi un élément essentiel permettant de sécuriser la prescription de l'AA. La survenue d'une hémoptysie, même minime, dans un contexte de cavitation tumorale ou l'apparition d'une cavitation extensive (soufflage) justifieront l'arrêt de l'AA. En revanche, l'existence préalable sur une lésion, primitive ou métastatique, d'une cavité ou la survenue d'une cavitation tumorale sous AA ne représente pas intrinsèquement un critère d'exclusion ou d'arrêt du traitement AA.
Ainsi, nous pouvons suggérer une approche pragmatique fondée sur les données bibliographiques et l'expérience clinique, aussi bien pour les lésions bronchiques que pour les métastases pulmonaires de carcinomes extra-thoraciques relevant de traitements AA (*tableaux 3 et 4*).
Les questions portant sur l'éligibilité aux agents AA des patients porteurs de lésions thoraciques (primitives ou secondaires) et leur surveillance sous traitement contribuent à décloisonner les pratiques pour optimiser le rapport bénéfice/risque des AA. Les discussions multidisciplinaires (oncologue, radiologue, pneumologue, endoscopiste, chirurgien, etc.) et les apports de l'imagerie (coupes coronales, reconstructions 3D, etc.) trouvent ici toutes leur valeur et leur intérêt.

Liens d'intérêts : aucun.

Références

1. Soria JC, *et al. Ann Oncol* 2013 ; 24 : 20-30.
2. Reck M, *et al. Ann Oncol* 2012 ; 23 : 1111-20.
3. Johnson DH, *et al. J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2184-91.
4. Sandler AB, *et al. J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1405-12.
5. Marom EM, *et al. J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 351-7.
6. Phernambucq EC, *et al. J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1271-5.
7. Smith AD, *et al. AJR Am J Roentgenol* 2010 ; 194 : 1470-8.
8. Crabb SJ, *et al. J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 404-10.
9. Nishino M, *et al. Cancer Imaging* 2012 ; 12 : 225-35.
10. Ito M, *et al.* BMC Cancer 2012 ; 12 : 27.
11. Crinò L, *et al. Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.
12. Spigel DR, *et al. J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : S84.
13. Dansin E, *et al. Lung Cancer* 2012 ; 76 : 373-9.