

Thérapeutique

Chirurgie et traitements anti-angiogéniques

Michel RIVOIRE

Département de chirurgie, Centre Léon Bérard, LYON

<rivoire@lyon.fnclcc.fr>

L'induction et le maintien de l'angiogenèse sont des étapes majeures du développement tumoral. Ceci a conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation de traitements anti-angiogéniques dont la cible principale est le VEGF circulant. L'angiogenèse joue un rôle important dans la cicatrisation. Son inhibition peut être responsable de complications chez les patients nécessitant un geste chirurgical. Les données les plus nombreuses concernent le traitement par bevacizumab des patients porteurs de cancers colorectaux métastatiques (CCRM). Bien qu'il soit bien toléré, des perforations digestives ou des retards de cicatrisation ont été rapportés dans 2 % des cas, malgré une administration faite plus de 28 jours après la chirurgie. Ces complications sont plus fréquentes chez les patients en cours de traitement par bevacizumab au moment de la chirurgie. Elles doivent être connues et intégrées dans la stratégie thérapeutique car les effets positifs du bevacizumab en terme de survie conduisent à son utilisation grandissante.

Physiopathologie des complications chirurgicales

Les anti-angiogéniques peuvent provoquer des hémorragies, une protéinurie, une hypertension, des retards de cicatrisation ou des perforations digestives,

qui s'expliquent par le rôle homéostatique du VEGF sur le développement vasculaire et sur l'hémodynamique. Sa présence est indispensable à la survie des cellules endothéliales. Expérimentalement, l'injection d'un inhibiteur du VEGF provoque une diminution de 30 % de la densité capillaire, en 21 jours [1]. Les altérations commencent par la formation de caillots de fibrine et une apoptose endothéliale, suivies d'une dissociation des péricytes. Ces effets, particulièrement nets au niveau des capillaires des villosités intestinales, pourraient expliquer le risque accru de perforation digestive. Par ailleurs, l'angiogenèse permet le développement d'une néovascularisation au niveau du foyer opératoire et l'arrivée des cellules et des médiateurs de la réponse inflammatoire. En bloquant ce processus, les anti-angiogéniques peuvent retarder la cicatrisation et fragiliser la plaie opératoire, avec un risque accru de rupture tardive [2].

Le bevacizumab a une demi-vie longue variant entre 11 et 50 jours, avec une moyenne de 20 jours. Des doses très faibles de bevacizumab (0,3 mg/kg) sont suffisantes pour fixer et neutraliser tout le VEGF circulant. Pour la dose habituellement utilisée de 5 mg/kg toutes les deux semaines, on estime que le bevacizumab reste actif pendant une durée de plus de 4 demi-vies, soit environ 12 semaines.

Les complications rapportées dans les essais publiés

L'essai prospectif randomisé en double aveugle comparant IFL et IFL plus bevacizumab chez 813 patients porteurs de CCRM permet de définir les complications du bevacizumab et leurs conséquences sur la prise en charge chirurgicale des patients [3]. Il complète les résultats des essais de phase II (tableau 1). Une hypertension artérielle contrôlable par les antihypertenseurs oraux est survenue chez 22,4 % (11 % grade 3) des patients. Les taux de protéinurie, de complications hémorragiques et d'accidents thromboemboliques étaient les mêmes avec ou sans bevacizumab. L'élément nouveau était un taux de perforations digestives de 1,5 % (6 patients), conduisant à un décès et à 2 arrêts définitifs du traitement. Le taux de complications de la cicatrisation était de 1 % (0,5 % groupe témoin) chez les patients opérés plus de 28 jours avant la mise en route du traitement, et de 15 % (4 % groupe témoin) chez les patients opérés après la mise en route du traitement.

Les perforations digestives

Une analyse préliminaire de l'étude BRiTE (*Bevacizumab Regimens : Investigation of Treatment Effects and Safety*) retrouve un taux de perforations digestives de 1,7 % chez 1 960 patients trai-

Tableau 1. Complications spécifiques chez les patients porteurs de CCRm traités par bevacizumab en première ligne.

| Patients avec complications (%) | | | | | | | |
|---------------------------------|-----------------------|---|--|-------------------|-----------------------------|------------------------|--|
| Complications | Essai AVFO780 [12] | | | Essai AVF2107 [3] | | Essai AVF2192 [5] | |
| | 5FU/Ac. Fol. (n = 35) | 5FU/Ac. Fol. + bevacizumab 5 mg/kg (n = 35) | 5FU/Ac. Fol. + bevacizumab 10 mg/kg (n = 32) | IFL (n = 397) | IFL + bevacizumab (n = 393) | 5FU/Ac. Fol. (n = 104) | 5FU/Ac. Fol. + bevacizumab 5 mg/kg (n = 100) |
| Hypertension (grade 3-4) | 0 | 8,6 | 25,0 | 2,3 | 11,0 | 3,0 | 16,0 |
| Protéinurie (grade 3) | / | / | / | 0,8 | 0,8 | 0,0 | 1,0 |
| Hémorragie (grade 3-4) | 0 | 0 | 9,4 | 2,5 | 3,1 | 3,0 | 5,0 |
| Thrombose (toutes) | 8,7 | 25,7 | 12,5 | 16,2 | 19,4 | 18,0 | 18,0 |
| Thrombose artérielle | / | / | / | / | / | 5,0 | 10,0 |
| Perforation digestive | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,5 | 0 | 2,0 |

tés jusqu'en mars 2006 et suivis pendant une durée médiane de 13 mois [4]. La plupart des perforations sont survenues en début du traitement (délai médian : 2,4 mois), au niveau d'une zone tumorale (33 %) ou dans un contexte d'occlusion (18 %). L'incidence des perforations digestives était plus grande chez les patients non opérés de la tumeur primitive (3,3 % *versus* 1,4 %), en cas d'endoscopie digestive basse (2,6 % *versus* 1,5 %) ou de radiothérapie récentes (2,3 % *versus* 1,6 %). La prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antécédents d'ulcère gastrique et de diverticulose colique n'augmentaient pas le risque. Des études plus complètes, avec analyses multivariées, sont nécessaires pour valider ces résultats préliminaires.

Chez les patients traités porteurs de CCRm traités par bevacizumab, la survenue de douleurs abdominales aiguës, d'une constipation ou de vomissements doit faire évoquer la possibilité d'une perforation digestive et mettre en œuvre

un bilan adapté. Le bevacizumab doit être interrompu de manière définitive chez les patients ayant présenté une perforation digestive.

Les troubles de cicatrisation

Les retards de cicatrisation en rapport avec le bevacizumab ont été étudiés en regroupant les données de deux essais prospectifs [3, 5]. Une première analyse a porté sur les patients qui avaient eu une chirurgie 28 à 60 jours avant l'inclusion dans l'essai et le début du bevacizumab [6]. Les complications étaient recherchées dans un délai maximum de 60 jours après la chirurgie. Il s'agissait de tout retard de cicatrisation, de perforation, abcès, fistule ou hémorragie en rapport avec le foyer opératoire. Le taux de complications de la cicatrisation était de 1,3 %. Il n'était pas significativement différent de celui observé dans le groupe contrôle (0,5 %). Dans l'attente d'études plus complètes, il est donc recommandé :

- d'attendre que la cicatrisation soit complète et de ne pas initier un traitement par bevacizumab moins de 28 jours après une chirurgie majeure ;
- d'interrompre le bevacizumab en cas de complications au niveau de la plaie opératoire ou si une chirurgie électorale est prévue.

Ces restrictions ne s'appliquent pas à la pose d'un cathéter veineux à chambre implantable ou à la réalisation d'une chirurgie mineure [7]. Dans ces cas, le bevacizumab peut être initié sans délai. Les taux de complications sont identiques à ceux des séries historiques : pas d'hémorragie, des troubles de cicatrisation de grade 1 (1,1 %), des thromboses veineuses en rapport avec le cathéter (1,7 %).

Une seconde analyse a porté sur les patients (12,2 %) qui ont nécessité une chirurgie urgente alors qu'ils recevaient du bevacizumab [6]. Les gestes étaient des résections coliques, des chirurgies de l'intestin grêle, des modifications de colostomie, des laparotomies explora-

trices, des drainages d'abcès ou de fistule, des résections de métastases hépatiques ou des chirurgies orthopédiques. Le taux de complications de cicatrisation était de 13 % contre 3 % pour les patients ne recevant pas de bevacizumab. Bien que non significative, cette différence doit pousser les cliniciens à évaluer les risques et bénéfices d'une chirurgie non urgente et à la différer de 6 à 8 semaines après l'arrêt du bevacizumab.

Utilisation néoadjuvante du bevacizumab

L'intérêt du bevacizumab dans cette indication n'a pas encore été démontré. Toutefois son efficacité et son profil de tolérance en première ligne métastatique conduisent à évaluer son intérêt dans le traitement néoadjuvant du cancer du rectum. Une étude de phase I a testé l'association du bevacizumab (perfusion unique) à une irradiation externe conventionnelle chez 6 patients porteurs d'un cancer du rectum localement avancé. La chirurgie a été réalisée plus de 7 semaines après la fin du traitement. Il n'y a pas eu de toxicité limitante et de complications périopératoires en rapport avec le bevacizumab [8]. A l'opposé, une étude rétrospective récente confirme un risque accru de complications ischémiques graves chez des patients traités par bevacizumab et ayant des antécédents d'irradiation externe néoadjuvante pour cancer du rectum [9].

Cas particulier de la chirurgie des métastases hépatiques

L'efficacité du bevacizumab chez les patients porteurs de métastases hépatiques de CCR peut rendre possible une hépatectomie à visée curative. Le VEGF

joue un rôle important dans la cicatrisation et la régénération hépatique après hépatectomie. La plupart des questions concernant la sécurité de l'utilisation du bevacizumab avant ou après une hépatectomie sont sans réponse. La seule étude publiée est rétrospective [10]. Elle concerne 32 patients porteurs de métastases hépatiques résécables de CCR traités par bevacizumab avant (8 patients), après (16 patients) ou avant et après (8 patients) l'hépatectomie [11]. Le délai médian entre l'administration du bevacizumab et l'hépatectomie était de 6,9 semaines avant et 7,4 semaines après. Treize patients (40,6 %) ont présenté une complication (2 graves). Il n'y a eu aucune complication peropératoire et aucun décès. Ces résultats sont identiques à ceux d'une série contrôlée non randomisée. Une hépatectomie peut donc être réalisée en respectant un délai de 6 à 8 semaines après la fin du bevacizumab. Une chimiothérapie standard peut être faite dans l'intervalle afin de maintenir les bénéfices du traitement. Il est nécessaire de poursuivre les investigations sur ces patients en prélevant systématiquement du plasma avant l'hépatectomie pour pouvoir analyser les complications en fonction des taux de VEGF circulant et de bevacizumab,

lorsque ces dosages seront disponibles en routine.

Conclusion

Les traitements anti-angiogéniques constituent une nouvelle arme dans le traitement des cancers, en particulier les CCRm où le bevacizumab augmente la survie et permet de rendre résécables des lésions jugées initialement non résécables. Si les études en cours confirment la même efficacité pour les cancers localisés, le nombre des patients recevant un traitement anti-angiogénique dans un contexte périopératoire va croître de manière importante. Bien que le bevacizumab soit bien toléré, ses effets sur la microvascularisation tissulaire et la cicatrisation peuvent être lourds de conséquences et doivent être pris en compte avant de poser une indication chirurgicale. Le délai optimal entre la chirurgie et le traitement par bevacizumab doit faire l'objet d'études plus complètes que celles dont nous disposons. Dans l'intervalle de temps, l'obtention d'une cicatrisation complète de toutes les plaies opératoires et un délai d'au moins 28 jours entre l'injection du bevacizumab et la chirurgie sont recommandés.

Références

1. Kamba T, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 ; 290 : H560-H576.
2. Ko J, et al. *J Surg Res* 2005 ; 129 : 251-9.
3. Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
4. Sugrue M, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 18s : 3535.
5. Kabbinar FF, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3697-705.
6. Scappaticci FA, et al. *J Surg Oncol* 2005 ; 91 : 173-80.
7. Berry S, et al. Présenté au *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium* 2005 (abst 245).
8. Willett CG, et al. *Nat Med* 2004 ; 10 : 145-7.
9. Lordick F, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 1295-8.
10. Ellis LM, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4853-5.
11. D'Angelica M, et al. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 759-65.
12. Kabbinar F, et al. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 60-5.