

Le chirurgien et les anti-angiogéniques

Marc Pocard

¹ INSERM U965, Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot/Paris VII, 8 rue Guy Patin, 75475 Paris Cedex 10, France

² Service de Chirurgie Digestive, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France

Auteur correspondant : Marc Pocard, marc.pocard@lrb.aphp.fr

Reçu le 20 février 2009

Résumé – Le chirurgien doit connaître l'importance de l'angiogenèse dans la cicatrisation. Il doit aussi savoir utiliser les anti-angiogéniques pour modifier les situations cliniques et rendre curative une chirurgie potentiellement inefficace. Toutefois, ces nouvelles stratégies nécessitent au quotidien des indicateurs biologiques capables de quantifier les activités tissulaires, ce qu'actuellement nous n'avons pas, de même que nous ne disposons pas d'indicateur capable de prédire une sensibilité tumorale aux anti-angiogéniques.

Mots clés : Chirurgie / anti-angiogéniques / cancer du colon / métastases / cicatrisation

Abstract – The surgeon and anti-angiogenics.

The surgeon must know the importance of angiogenesis in wound healing. He must also use anti-angiogenics to change the clinical situations and make curative a potentially ineffective surgery. However, these strategies require daily biological indicators able to quantify the tissue activity, that we do not possess yet, nor have we any indicator to predict tumour sensitivity to anti-angiogenics.

Key words: Surgery / anti-angiogenics / colon cancer / metastases / healing

Définitions

Chirurgie R0 = exérèse complète macroscopique et microscopique de la tumeur.

Il s'agit du critère pronostic favorable le plus fort pour toute tumeur solide. Son importance permet de l'utiliser comme critère de qualité.

Chirurgie R1 = exérèse complète macroscopique de la tumeur, mais microscopique incomplète (marges positives)

Chirurgie R2 = exérèse macroscopique et microscopique incomplète de la tumeur.

Cette chirurgie ne peut se concevoir que comme un geste palliatif, ou comme un apport à une chimiothérapie extrêmement active.

Le but des traitements néo-adjuvants est, en diminuant la taille des tumeurs avant chirurgie, d'obtenir des exérèses R0, au lieu de R1 ou R2.

Le but des traitements adjuvants peut être de limiter le *switch* angiogénique en empêchant le développement d'une angiogenèse.

Le chirurgien a un rapport très particulier et intime avec les vaisseaux. Notre légende orale rapporte que le premier qui imagina un traitement spécifique pour stopper une hémorragie fut Ambroise Paré qui, au lieu de traiter une plaie dans son ensemble, a imaginé de traiter spécifiquement les vaisseaux en les liant. Nous savons tous que, pour que nos anastomoses cicatrisent, un afflux sanguin efficace est nécessaire mais qu'à l'inverse ces mêmes vaisseaux peuvent tuer nos patients si nous ne les contrôlons pas. La cicatrisation des tissus va être modifiée par de nombreux facteurs qui altèrent les micro-vaisseaux : l'âge, la corticothérapie, la dénutrition, l'intoxication tabagique ou la radiothérapie.

Ainsi l'apport sanguin est nécessaire pour qu'une tumeur croisse dès que son diamètre dépasse un

centimètre et c'est à cette même taille, soit 10^9 cellules que l'acte chirurgical intervient. Avant, la tumeur est trop petite pour être traitée par le chirurgien et souvent elle n'a pas encore réalisé cette bascule angiogénique (*switch* angiogénique) qui va lui assurer la mise en place d'une vascularisation propre (Bergers & Benjamin, 2003). C'est la tumeur qui, par un dialogue local, induit la formation de ses vaisseaux et modifie son apport sanguin, y compris dans les modèles inter-espèces (Nicoli *et al.*, 2007).

Les chirurgiens ont appris les conséquences d'une modification de l'apport sanguin au niveau du parenchyme hépatique. Il est possible de réaliser l'ablation de la majorité des tumeurs hépatiques soit primitives, soit secondaires ; mais ce qui conditionne et limite ce geste est le volume de parenchyme fonctionnel résiduel après l'exérèse. Ce volume, même s'il va augmenter rapidement après la chirurgie, doit être compatible avec la survie du patient. Pour augmenter ce volume, le chirurgien peut utiliser les vaisseaux. En effet l'embolisation portale, quelle que soit la manière de l'obtenir, permet d'atrophier le foie dévascularisé et d'hypertrophier le foie opposé (Azoulay *et al.*, 2000). Il est ainsi possible, dans un premier temps, de faire l'exérèse des métastases du foie gauche et d'emboliser le foie droit, puis d'attendre quelques semaines et secondairement de faire une hépatectomie droite dès que le foie gauche résiduel qui s'est hypertrophié atteint un volume suffisant pour éviter la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire (Elias *et al.*, 2004). Dans cet exercice de stratégie, le risque est de voir les facteurs de croissance, liés à la première exérèse hépatique et à l'embolisation portale droite, induire la croissance d'une tumeur, passée inaperçue à gauche, plus rapide que la croissance du futur foie restant (Elias *et al.*, 1999). Aucun des facteurs de croissance n'est spécifique en biologie et le chirurgien qui les induit éventuellement avec une ligature vasculaire ne peut les contrôler.

Cette notion de balance d'un effet biologique qui, de bénéfique, peut facilement passer à nuisible, est particulièrement vraie en chirurgie. Un des exemples les plus récents concerne l'utilisation de barrières anti-adhérentielles dont la fonction est de limiter les brides et adhérences postopératoires. Ces brides et adhérences sont responsables d'une très importante morbi-mortalité induisant les classiques occlusions sur brides postopératoires, qui rendent de plus en plus complexes et dangereuses les ré-interventions. Une étude a évalué un de ces systèmes et a conclu certes à une probable efficacité, mais aussi à une augmentation du taux de fistules anastomotiques (Beck *et al.*, 2003). L'adhérence est donc nécessaire à la cicatrisation, tout comme l'angiogenèse. Dans les deux cas, essayer de contrôler cette dernière peut aboutir à une augmentation des risques. La balance est donc sensible.

Les anti-angiogéniques vont modifier l'action d'un autre traitement local qui est la radiothérapie. Un des articles les plus impressionnants est une série publiée dans *Nature Medicine* sur des cancers du rectum irradiés et recevant un anti-angiogénique de façon concomitante (Willett *et al.*, 2004). À regarder les images, il est légitime de se demander pourquoi ces patients ont subi l'ablation du rectum. La tumeur n'est plus qu'une cicatrice. L'association des traitements locaux que sont la chirurgie, la radiothérapie ou la radiofréquence à un traitement anti-angiogénique est une des plus importantes pistes de traitement de demain. Les études cliniques sont en cours pour explorer ces possibilités nouvelles. Bien évidemment, la balance et la gestion des risques seront au cœur de ces recherches.

Actuellement nous ne disposons pas d'une évaluation préopératoire satisfaisante de l'angiogenèse. Nous sommes capables d'évaluer la dénutrition, la coagulation et donc de retarder une chirurgie si besoin est, pour corriger ces caractéristiques. Pour l'angiogenèse, l'activité biologique et l'altération éventuelle des tissus nous sont inconnus. La biologie doit chercher à répondre à cette question. Si on reprend l'exemple du parenchyme hépatique, une chimiothérapie nécessaire pour pouvoir faire une chirurgie d'exérèse tumorale R0 (voir Définitions), seul but de l'exérèse tumorale, peut altérer le parenchyme. Cette altération du parenchyme va donc se traduire par la nécessité de disposer d'un volume hépatique résiduel plus important pour assurer la survie. Évaluer, par un test biologique ou radiologique, la fonctionnalité d'un tissu est donc un enjeu important. Dans une étude portant sur des exérèses de métastases hépatiques de cancers du sein nous avons montré, il y a déjà de nombreuses années, les modifications des fonctions enzymatiques hépatiques induites par des chimiothérapies prolongées (Pocard *et al.*, 2001b). La régénération hépatique était profondément altérée par ces traitements, avec une ré-ascension trop lente du taux de prothrombine en postopératoire. Ce « foie de chimiothérapie » n'est pas toujours repérable même à l'aide d'analyses histologiques, et aucun test biologique n'a actuellement été validé.

Une des toxicités hépatiques induite par les chimiothérapies et qui génère un « foie de chimio » porte sur les sinusoides en provoquant leur obstruction (syndrome du SOS : *Sinusoidal Obstructive Syndrome*) (Morris-Stiff *et al.*, 2008). L'inquiétude des équipes chirurgicales a donc été grande lors de l'utilisation d'anti-angiogéniques couplés à une chimiothérapie préopératoire, déjà responsable de SOS (D'Angelica *et al.*, 2007). Toutefois, le but étant de faire diminuer les métastases pour les rendre opérables avec une chirurgie R0, ces associations ont été tentées. La surprise

est sans doute de taille, car aucune majoration de toxicité n'a été observée. Les anti-angiogéniques agissent peut-être plus en normalisant les vaisseaux tumoraux qu'en les détruisant (Ma & Waxman, 2008). De fait, il est possible que la chimiothérapie voie ces effets secondaires diminuer avec l'association d'un anti-angiogénique (Ribero *et al.*, 2007).

La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie. En effet, en cas de mutation agressive induisant un fort potentiel métastatique, l'acte chirurgical ne permettra pas le même taux de guérison, ce que les modèles animaux ont permis de montrer (Pocard *et al.*, 2001a). À l'inverse, en cas de génétique tumorale favorable, les chances de guérison seront supérieures (Lefevre *et al.*, 2008). L'angiogenèse est probablement liée au processus métastatique. Il est donc possible d'imaginer modifier l'angiogenèse tumorale et ainsi améliorer les résultats de la chirurgie, en jouant sur le potentiel métastatique. De multiples schémas vont ainsi devoir être testés, d'abord en laboratoire puis en clinique. En cela la recherche sur l'angiogenèse est très particulière, car elle est réalisée en grande partie *in vivo* et certains résultats ne seront pas transposables de la souris à l'Homme (Eveno *et al.*, 2008).

Nous savons donc que la cicatrisation est modifiée par les anti-angiogéniques. Nous savons que les interventions chirurgicales doivent être préparées le plus souvent par un traitement et que les molécules anti-angiogéniques sont efficaces. Nous savons que les risques hémorragiques ou de perforation tumorale sont réels sous anti-angiogéniques, sans être majeurs. Il faut donc imaginer des stratégies et des équilibres nous permettant d'avoir une balance « bénéfique - risque » compatible avec les soins de nos patients.

Dans cette perspective, la demande des chirurgiens est importante, alors que nous ne disposons d'aucune évaluation biologique de l'activité angiogénique des tissus des patients que nous opérons. La biologie doit et peut nous y aider.

Références

- Azoulay D., Adam R., Lemoine A., Bismuth H., Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 2000, 232, 777–785.
- Beck D.E., Cohen Z., Fleshman J.W., Kaufman H.S., van Goor H., Wolff B.G., Adhesion Study Group Steering Committee. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon rectum*, 2003, 46, 1310–1399.
- Bergers G., Benjamin L.E., Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3, 401–410.
- D'Angelica M., Kornprat P., Gonen M., Chung K.Y., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Fong Y., Kemeny N., Blumgart L.H., Saltz L.B., Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab : a matched case-control study. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14, 759–765.
- Elias D., De Baere T., Roche A., Ducreux M., Leclere J., Lasser P., During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Brit J Surg*, 1999, 86, 784–788.
- Elias D., Santoro R., Ouellet JF., Osmak L., de Baere T., Roche A., Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51, 1788–1791.
- Eveno C., Gaujoux S., Tobelem G., Pocard M., Did animal offer relevant model for Bevacizumab testing? *Br J Cancer*, 2008, 99, 1555.
- Lefevre J.H., Rondelli F., Mourra N., Bennis M., Tiret E., Parc R., Parc Y., Lumboaortic and iliac lymphadenectomy for lymph node recurrence of colorectal cancer : prognostic value of the MSI phenotype. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15, 2433–2438.
- Ma J., Waxman D.J., Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7, 3670–3684.
- Morris-Stiff G., Tan Y.M., Vauthey J.N., Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34, 609–614.
- Nicoli S., Ribatti D., Cotelli F., Presta M., Mammalian tumor xenografts induce neovascularization in zebrafish embryos. *Cancer Res*, 2007, 67, 2927–2931.
- Pocard M., Debruyne P., Mareel M., Dutrillaux B., Poupon M.-F., Single alteration of p53 or E-cadherin genes can alter the surgical benefit in an experimental model of colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 2001a, 44, 1106–1112.
- Pocard M., Vincent-Salomon A., Girodet J., Salmon R.-J., Effects of preoperative chemotherapy on liver function test after hepatectomy. *Hepatogastroenterology*, 2001b, 48, 1406–1408.
- Ribero D., Wang H., Donadon M., Zorzi D., Thomas M.B., Eng C., Chang D.Z., Curley S.A., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*, 2007, 110, 2761–2767.
- Willett C.G., Boucher Y., di Tomaso E., Duda D.G., Munn L.L., Tong R.T., *et al.*, Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*, 2004, 10, 145–147.