



Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Le bévacizumab a-t-il un effet protecteur sur l'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie ?

Does bevacizumab have a protective effect on hepatotoxicity induced by chemotherapy?

S. Zalinski, J.-M. Bigourdan, J.-N. Vauthey*

Department of Surgical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, Texas, USA

MOTS CLÉS

Bévacizumab ;
Hépatectomie ;
Métastases
hépatiques ;
Cancer colorectal ;
Lésions sinusoidales

KEYWORDS

Bevacizumab ;
Hepatic resection ;
Liver metastases ;
Colorectal cancer ;
Sinusoidal injuries

Résumé Le pronostic des patients atteints de métastases hépatiques d'un cancer colorectal (MHCR) a été bouleversé par l'arrivée de nouvelles chimiothérapies comme l'oxaliplatine et l'irinotécan. Toutefois l'enthousiasme lié à l'efficacité évidente de ces drogues est tempéré par les lésions histopathologiques chimio-induites (la stéatohépatite et le syndrome d'obstruction sinusoidale) aux conséquences cliniques préoccupantes. Le bévacizumab, agent anti-angiogénique inhibant le *vascular endothelial growth factor*, a une action antitumorale en inhibant l'angiogenèse nécessaire au développement de la tumeur. Toutefois, le bévacizumab inhibe également l'angiogenèse physiologique nécessaire aux mécanismes de cicatrisation et de régénération tissulaire et l'utilisation en phase péri-opératoire doit être évaluée. Les premières données cliniques ont confirmé une meilleure réponse tumorale lorsque le bévacizumab était associé aux agents cytotoxiques, mais ont également démontré un effet protecteur du bévacizumab sur les lésions de SOS dont on sait qu'elles sont associées à une augmentation du VEGF. Aucune conséquence clinique n'a été observée dans le cadre des résections hépatiques encadrées par une administration de bévacizumab. La sécurité des patients repose avant tout sur une évaluation précise des volumes hépatiques et sur une utilisation parcimonieuse des agents cytotoxiques en préopératoire suivi d'un délai suffisant (5 semaines) avant la chirurgie. © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Although the prognosis of patients with colorectal liver metastases (CLM) has improved dramatically with oxaliplatin and irinotecan, the enthusiasm for the preoperative use of these cytotoxic agents is being tempered by concerns about their impact on the nontumoral liver parenchyma. Bevacizumab, an anti-angiogenic agent that specifically targets the vascular endothelial growth factor, exerts an antitumor effect by inhibiting the development of the vascular network that is promoted by the tumor and mandatory for its growth. Yet angiogenesis is also a physiologic event contributing to wound healing and tissue regeneration. To date, it is well documented that the use of bevacizumab in combination with cytotoxic agents greatly improves pathologic response.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jvauthey@mdanderson.org (J.-N. Vauthey).

Also well described is the protective effect of bevacizumab against sinusoidal injuries induced by oxaliplatin-based chemotherapy. Up to now, no side effects related to the perioperative use of bevacizumab have been reported in the setting of liver resection for CLM, and bevacizumab was shown not to impair liver regeneration following portal vein embolization. The clinical consequences of the protective effect of bevacizumab against sinusoidal injuries are hard to evaluate as patient selection and preparation have improved and these improvements contribute greatly to the favorable outcomes following liver resection for CLM. Indeed, patient safety in the setting of hepatic resection for CLM mainly depends on a careful preoperative evaluation of liver volumes and a limited use of cytotoxic agents followed by a delay of at least 5 weeks before the surgery.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Environ 50 % des patients atteints de cancer colorectal développent des métastases hépatiques au cours de l'évolution de la maladie. Parmi eux, seulement 20 à 25 % pourront être traités chirurgicalement et le « gold standard » repose sur l'association chimiothérapie-chirurgie. Bien que la place de la chimiothérapie soit encore discutée chez les patients résécables [1], son indication n'est plus discutée chez les patients non résécables d'emblée [2].

Les nouvelles chimiothérapies ayant vu le jour grâce aux avancées significatives faites dans la compréhension de la carcinogenèse ont bouleversé le pronostic des patients atteints de métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCR). Les protocoles modernes de chimiothérapie reposent désormais sur une association de 5-fluorouracile et d'irinotécan ou d'oxaliplatine. Récemment, les agents biologiques sont venus renforcer l'arsenal thérapeutique des équipes impliquées dans la prise en charge de ces patients. Parmi ces agents, le bévacicumab (Avastin®), anticorps monoclonal de type IgG1 anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*), a vu son utilisation s'intensifier au cours des 5 dernières années après la parution de travaux rapportant son efficacité clinique. Dans un large essai randomisé, Hurwitz et al. ont été les premiers à rapporter un gain de survie dans une cohorte de patients ayant reçu du bévacicumab en complément d'un protocole de chimiothérapie associant du 5-fluorouracile et de l'irinotécan [3]. Aux États-Unis, le bévacicumab fut le premier anti-angiogénique disponible sur le marché et approuvé par la *Food and Drug Administration* pour le traitement des cancers métastatiques colorectaux. Il est utilisé en pratique courante, en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan, avant la chirurgie des MHCCR.

Si cette approche moderne du traitement des MHCCR, associant de plus en plus largement des chimiothérapies de nouvelle génération à la chirurgie, peut donner un espoir de survie à 5 ans à environ 60 % des patients réséqués [4,5], leur utilisation doit rester prudente, car leur hépatotoxicité n'est pas négligeable [6,7]. Elle est en rapport avec la constitution de lésions histologiques hépatiques, dominées par le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), induit essentiellement par l'oxaliplatine, et les lésions de stéatose et de stéatohépatite attribuées à l'irinotécan, dont les conséquences cliniques sont parfois préoccupantes [8-13]. Si les effets sur la tumeur

résultant de l'adjonction du bévacicumab à ces protocoles modernes de chimiothérapie sont désormais bien décrits et connus [14,15], de nombreuses questions subsistent quant à l'impact sur le foie non tumoral et les conséquences cliniques post-hépatéctomie. Le VEGF, cible élective du bévacicumab, est acteur de nombreux processus pathologiques ou physiologiques et son utilisation en pré-opératoire d'une hépatéctomie soulève des inquiétudes légitimes. Toutefois, le VEGF étant également impliqué dans la physiopathologie des lésions de SOS, l'utilisation du bévacicumab pourrait théoriquement être associée à une diminution de l'incidence et de la gravité de ces lésions [15].

Nous nous proposons de revoir dans ce travail l'état des connaissances sur l'hépatotoxicité induite par les chimiothérapies modernes et sur l'effet protecteur potentiel du bévacicumab.

Hépatotoxicité des chimiothérapies

L'amélioration de la réponse tumorale observée avec ces nouveaux agents cytotoxiques a permis une augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical. En effet, un nombre croissant de patients jugés initialement non résécables répondent aujourd'hui suffisamment à la chimiothérapie pour devenir résécables, moyennant l'utilisation de stratégies de modulation volumétrique du foie et de résections séquentielles [16], avec un bénéfice majeur en termes de survie qui dépasse désormais 50 % à 3 ans. Toutefois, l'enthousiasme suscité par l'utilisation de ces nouvelles chimiothérapies a été rapidement tempéré par la découverte de leur hépatotoxicité (Fig. 1) [11]. Les conséquences cliniques de ces lésions de chimiotoxicité sont d'autant plus préoccupantes qu'elles se développent chez des patients chez qui l'indication d'une hépatéctomie majeure (résection de 3 segments ou plus), amputant significativement la réserve fonctionnelle hépatique, est souvent posée. Nous avons rapporté que la stéatohépatite, observée avec une incidence de 20 % chez les patients recevant de l'irinotécan, est associée à une augmentation de la mortalité postopératoire [9]. Quant au syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), il est décrit chez les patients recevant de l'oxaliplatine. Il se manifeste sous la forme d'un éventail de lésions de gravité croissante, depuis la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3312434>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3312434>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)