



LA MALADIE MÉTASTATIQUE: UN ENJEU CHIRURGICAL !



Serge EVRARD
Institut Bergonié
Université de Bordeaux

La maladie métastatique et le chirurgien

- ⊙ Une réalité biologique mal connue des cliniciens
- ⊙ Un paradigme de collaboration entre oncologies médicale et chirurgicale
 - « La chimiothérapie libère la main du chirurgien »
- ⊙ Un piège pour le chirurgien qui peut confondre débat technique et stratégie
- ⊙ Un paradoxe ... et un formidable enjeu!

Une réalité biologique mal connue des cliniciens

- La maladie est polyclonale et hétérogène.
- Cellules tumorales disséminées, niches prémétastatiques
- Révocation de la dormance et switch angiogénique

La maladie est polyclonale et hétérogène

- ⦿ Un des principaux mécanismes de résistance secondaire à la chimio
- ⦿ Toutes les métastases n'ont pas le même potentiel (Syndrome oligo-poly)
- ⦿ Caractérisation génomique des métastases uniquement hépatiques vs plurifocales (Bruin 2013 Ann Surg Oncol)

Dissémination métastatique

⊙ Accumulation d'aberrations génétiques et épigénétiques:

- Modèle linéaire: ex le colon
 - Lié à la taille (TP53) et au TNM
- Modèle parallèle: ex le pancréas, le sein
 - Sein: T = 1 à 4 mm = métastases
 - T1N0M0 = 90% et T2N0M0 = 70%

⊙ Libération des Cellules Tumorales Disséminées (CTD)

- Efficacité métastatique est très faible (Valastyan S, Weinberg RA: Cell 2011;147:275-292).

Implantation

- ◎ Choix de l'organe?
 - Anatomie
 - Tropisme mais de quelle nature? Théorie de « la graine et du sol »
 - Dialogue TP/métas
 - Oligométastatique/poly (stades IV)
- ◎ Niche pré-métastatique
 - Cellules souches hématopoétiques
 - Modifications du micro-environnement
- ◎ Micrométastases
 - Dormance
 - Switch angiogénique

Dormance

⊙ Micrométastases

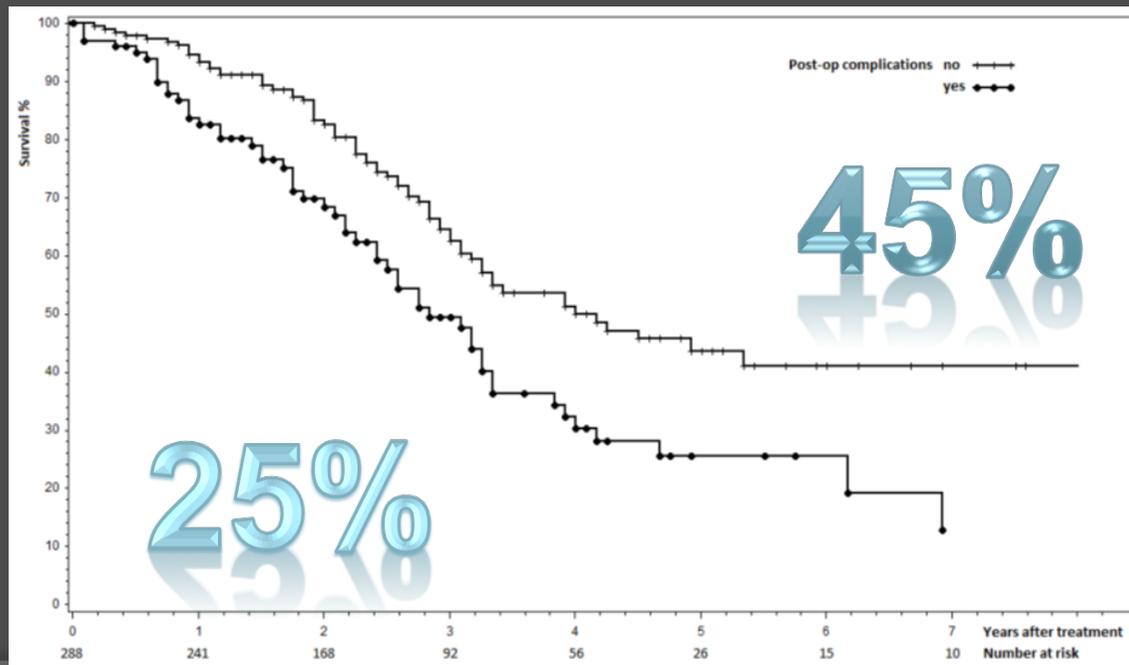
- Quiescentes
- Non vascularisées (échec des thérapies ciblées en adjuvant??)
- Répression par l'hôte:
 - répression immunitaire (CD 8+)
 - angiogénèse (ras, hypoxie/ P38, P53)
- Révocation de la dormance = métachronisme
- On est jamais sûr d'avoir guéri d'un cancer!

Switch angiogénique

- ◎ Judah Folkman (Folkman J: Angiogenesis. Annu Rev Med 2006;57:1-18.)
- ◎ VEGF et PlGF
- ◎ Révocation de la dormance
 - Histoire naturelle de la maladie:
 - Synchrone/métachrone
 - Une seule vague, plusieurs, épée de Damoclès
 - Facteur pronostique important (Opus, Velour, RAID)

Switch angiogénique

- ⊙ Révocation de dormance iatrogène
 - IL1 IL6 TNF
 - Complications post-opératoires



Take home message

à l'usage du chirurgien

- Faut-il enlever la tumeur primitive? La solution est-elle biologique?
- Pour un organe donné, impossible de savoir aujourd'hui si maladie oligo ou polymétastatique (demain, génomique?)
Donc l'organe doit être considéré comme globalement infecté par des micrométastases en dormance.
- La révocation de la dormance est imprévisible, parfois iatrogène, peut-être définitive
- Exemple pour le foie: pas de résection parenchymateuse à l'aveugle.
 - On ne traite que des lésions visibles/ pas de chirurgie prophylactique
 - Approche conservative et itérative

Exemple pour le foie

- ◎ Métastases non résecables hépatiques pures. Beaujon: Cauchy et al, Ann Surg 2012;256:746-752 .
 - Hépatectomies extensives/ 100% d'embolisations portales
 - 10% de mortalité
 - PFS à 3 ans nulle et 5y OS à 30% si plus de 12 cycles de chimio

Exemple pour le foie

- RAID study: Memorial/ Liverpool/ Bordeaux/ Aarhus
- 288 patients NR (8% d'extra-hépatiques)
- Résection + Ablations perop (RF ou MW)
- Mortalité: 1%
- Embolisation portale: 10%
- PFS à 5 ans : 13%
- OS à 5 ans : 37% (45% sans CpO)