

Caractéristiques cellulaires et humorales des cavités opératoires

Serge Évrard

Groupe des Tumeurs Digestives
Institut Bergonié
CLCC de Bordeaux et du Sud-Ouest
Université Victor Ségalen Bordeaux 2

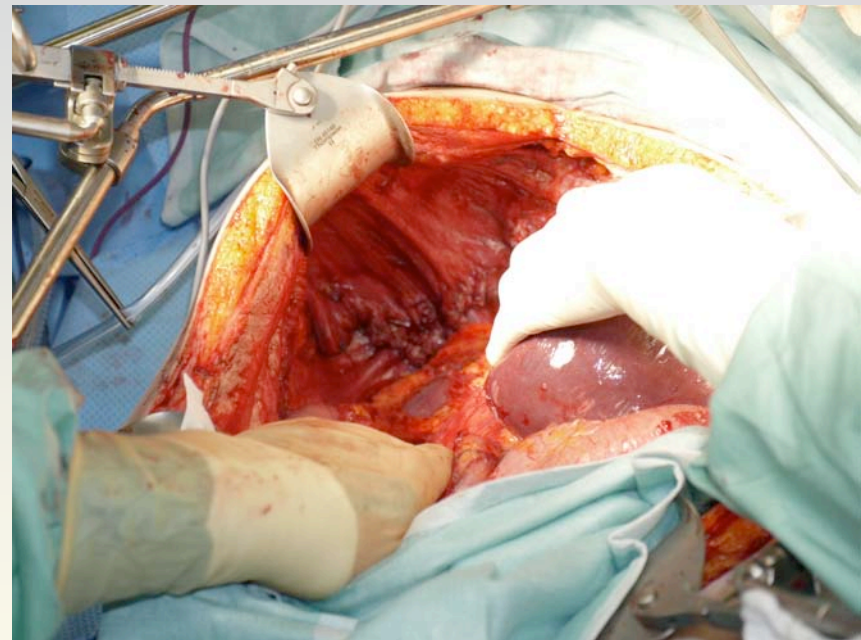


GETTEC 2008



Position du problème

- Problème difficile car très mal connu
- La cavité opératoire peut être ouverte ou fermée (notion d'endobloc)
- Réactions inflammatoire et immune à l'agression chirurgicale



Warning!

- Décrire des modifications cellulaires ou humorale est une chose
- En tirer des conclusions pronostiques ou thérapeutiques en est une autre!
- Exemple du péritoine dans les années 90: un modèle particulièrement étudié sous 2 angles différents
 - La coelioscopie (démontrer une moindre immunodépression)
 - La carcinomatose (démontrer l'intérêt de la CHIP)

Physiologie du champ de bataille...

- Devenir des cellules tumorales desquamées *in situ*
- Influence des conditions locales
 - Influence de l'ambiance gazeuse
 - Les variations de pH
- Modification de la présentation antigénique??

Les cellules tumorales dans le site opératoire

A la quête d'un bon modèle expérimental...

Essaimage cellulaire

- Dissémination veineuse durant la chirurgie -
Butler Cancer 1975, Hansen Arch Surg 1995.
- Essaimage péritonéal :
 - détection immuno dans le sang épanché - *Hansen Arch Surg 1995*
 - Contamination des instruments chirurgicaux (agrafeuses circulaires) *Gertsch Dis Col Rect 1992*
 - Dissémination post-opératoire; recueil sur drain.
Cancer du pancréas postop:
Ishikawa Ann Surg 2003
Corrélié au pronostic mais résultats discordants

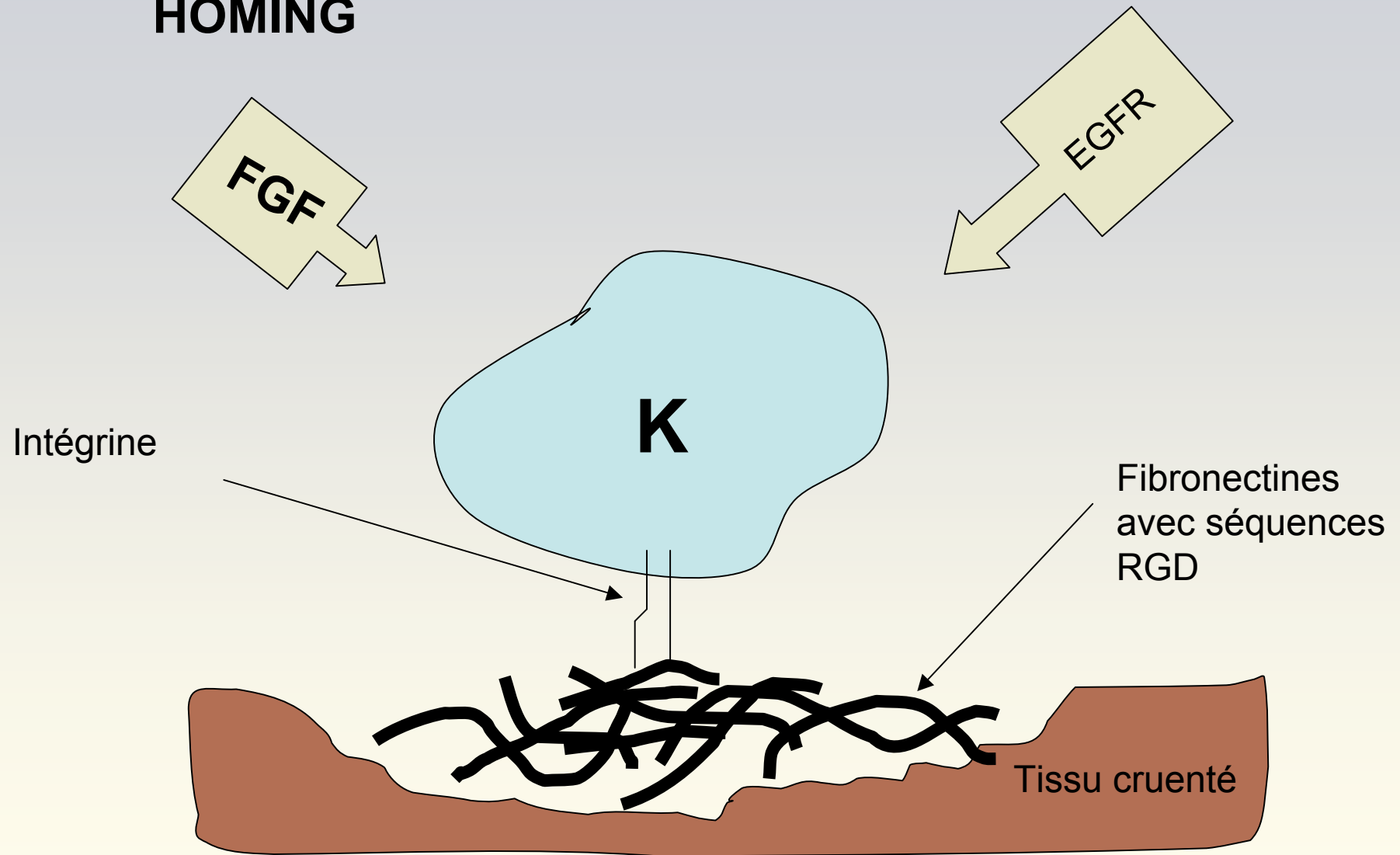
Efficacité métastatique *in situ*

- Elle serait faible par voie veineuse (destruction mécanique et immune)
- Serait nettement plus importante par voie péritonéale:
 - Modèles animaux de carcinomatose (souris C57BL/6)
- Présence de récepteurs mésothéliaux aux molécules d'adhésion CD44 présentes sur de nombreuses tumeurs.
Nishimura Proc Am Ass Cancer Res 1995.

Implantation sur site traumatisé

- Elle serait encore plus importante que sur péritoine sain. [Murthy Cancer 1989](#).
- Modèle proposé: Intégrines/Protéines matrice extracellulaires (séquences RGD)

Facteurs de croissance HOMING



Résistance à la chimiothérapie des sites implantés?

- Théorie de la barrière de fibrine :
jamais démontrée expérimentalement
Sugarbacker Sem Oncol 1989
- Empêcherait l'adhérence des cellules NK
Gunji Cancer Research 1988
- Implication du gène MDR
Ades Pathobiology 1992

Conjectures plus que réalités ...

Quid de la cœlioscopie ?

- **Canis Bull Cancer 2007**
- Croissance tumorale et pneumopéritoine
- Extrême fragilité des modèles: le simple fait de ventiler ou non l'animal anesthésié démontre une chose ou son contraire!
- Multiples facteurs à prendre en compte: la pression, l'oxygénation, le ph, la température, les traumatismes, la durée etc.
- Il est possible de construire un modèle pour démontrer ce que l'on veut: éternel problème du centre expert. Certains résultats n'ont jamais été reproduits voire ont eu une conclusion inverse de celle attendue!

Métastases sur site de trocart: un modèle expérimental chez l'homme

- Histoire confuse!
- Grande variabilité selon la tumeur primitive
 - K colique: moins de 1%
 - K pancréas : beaucoup plus fréquent. 100% si carcinose
- Si tumeur < T4 et pas de carcinomatose:
**risque très faible: remise en cause
de l'efficacité métastatique**

...et pourtant:

- L'exfoliation des tumeurs coliques est une réalité [Jingli Surg Endosc 2006](#)
- 36 patients opérés par ceolio / 45 opérés open:
 - Cytologie initiale: 33% / 33%
 - Cytologie terminale 8% / 11%
 - Pas de cellules dans le CO₂ filtré

**L'efficacité péritonéale n'est pas
si délétère qu'avancée ...**

Peut-on prévenir l'implantation cellulaire?

- *Technique no-touch*
 - Turnbull: contrôle premier des vaisseaux, exclusion viscérale etc.
 - Résultats centre expert positifs
 - Etude randomisée: pas de différence [Wiggers BJS 1998](#)
- **Le lavage (ou comment justifier la CHIP!)**
 - Effets cytotoxiques in vitro des lavages hypotoniques
 - « Irrigation does not dislodge or destroy tumor cells adherent to the tumor bed. » Sweitzer et al JSO 1993.
 - Plaies chirurgicales chez la souris C57BL/6
 - Cellules mélanomateuses B16-F10
 - Conclusions: ni l'effet mécanique ni chimique de l'irrigation ne prévient l'implantation observée très précocement (qqs sec) en microscopie électronique.

Analogie difficilement exportable ...

Peut-on prévenir l'implantation cellulaire?

- Inhibiteurs de l'adhésion tumorale
 - Majorer l'activité fibrinolytique
 - Les cellules mésothéliales produisent un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène [Vipond Lancet 1990](#)
 - Activité déprimée par l'acte chirurgical [Scott-Coombes BJS 1995](#)
 - Activité expérimentale de nombreux agents fibrinolytiques [See J Urol 1993](#) ... mais risque d'hémorragie in vivo!
 - Empêcher l'adhésion des intégrines tumorales aux séquences RGD de la matrice extra-cellulaire
 - Efficace dans la prévention de l'implantation [Humphries Science 1986](#)
 - N'altèrent pas la cicatrisation [Hyacinthe Ann Surg Oncol 1995](#)
 - Demi-vie très courte. Très coûteux.
 - Travaux des années 90 qui n'ont pas eu de suite ...

Oligopeptides spécifiques et ... Mitomycine

- Jurczok Eur Urol 2007
- souris C57 bl6 / tumeur urothéliale MB 49
- Laparoscopie et pneumo au CO₂.
- Groupe contrôle tampon phosphate/
Oligopeptides non spécifiques/Oligo
spécifiques (RGD)/Mitomycine.
- Diminution significative des implantations sur
site de trocars pour les groupes Oligo
spécifique et ... Mitomycine

Rinçage par chimiothérapie

- Intérêt du paclitaxel dans un modèle murin coelioscopique
 - [Lee Am J Obstet Gynecol 2006](#)
 - Diminution des implantations si administration pendant l'opération et non après.

Réaction de la Cavité Opératoire

Réaction inflammatoire à l'agression chirurgicale

- Déflagration humorale et dépression de l'immunité cellulaire
- Macrophages et monocytes du site opératoire: relargage de cytokines proinflammatoires: TNF α , IL-1 β , qui à leur tour induisent IL-6
- IL-6 déclenche la phase hépatique de l'inflammation: production de prot C réactive

Réaction vasculaire à l'agression chirurgicale

- L'hypoperfusion est le principal stress
- Vasoconstriction sympathique: augmentation de la pression hydrostatique
- Accumulation de leucocytes qui adhèrent sur l'endothélium
 - Extériorisation du mésentère chez le lapin induit une accumulation de leucocytes
- Rupture de l'intégrité endothéliale et extravasation (origine du Sd de Détresse Multiviscérale)
- TNFa dépendant

Réaction vasculaire à l'agression chirurgicale

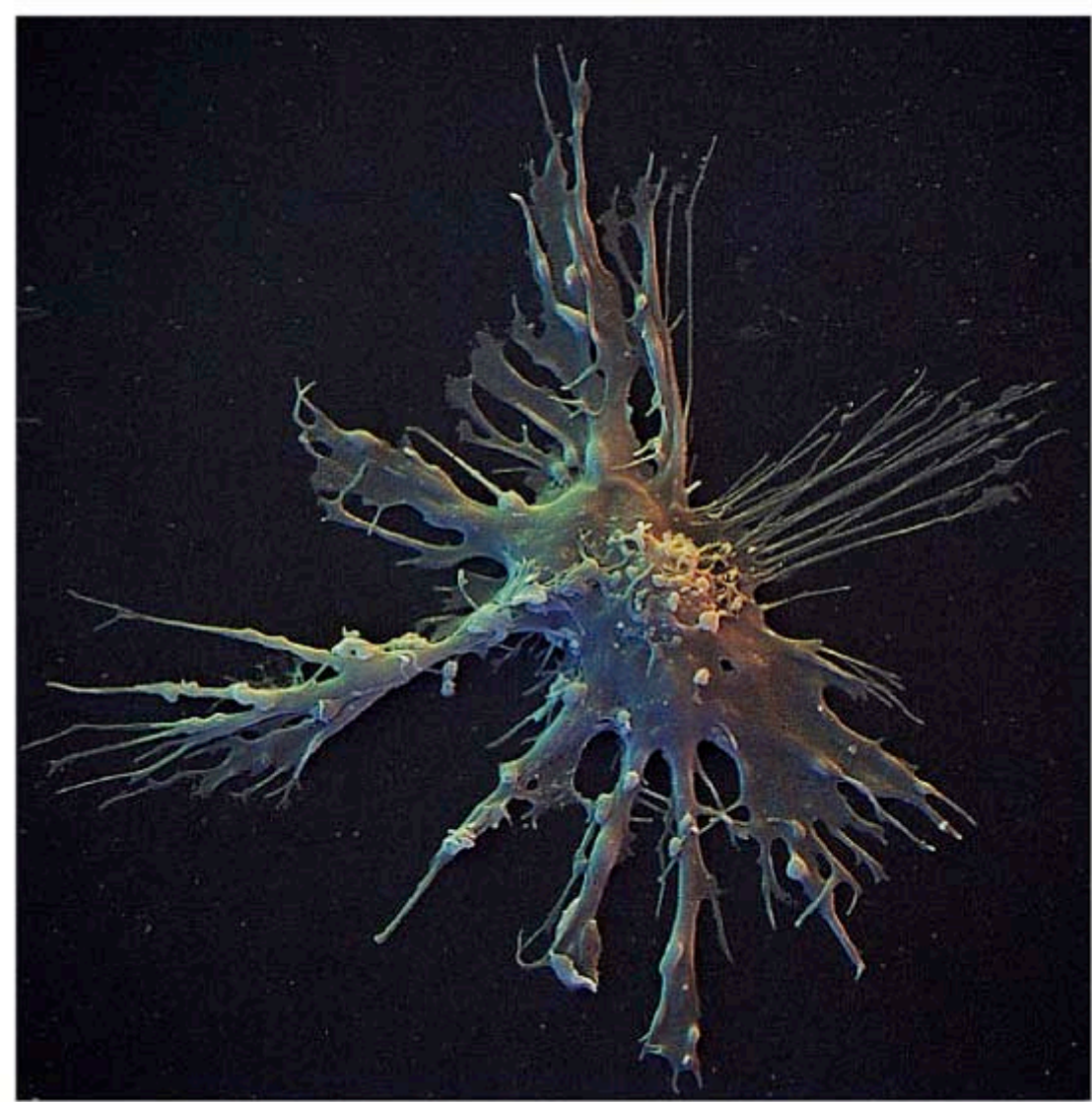
- Rôle des molécules d'adhésion
 - P sélectines (plaquettes)
 - E sélectines (endothélium)
 - Molécule 1 d'adhésion intercellulaire endothéliale
 - CD11a et CD11b leucocytiques
- Obstruction microcapillaire et dégât tissulaire

Rôle des conditions locales

- Le pneumopéritoine au CO_2 ne détruit pas les lymphocytes péritonéaux chez l'homme [Evrard WJS 1997](#)
- Il induit une acidification locale indépendante du pH systémique (↘ de l'inflammation) [Hanly J Gastrointest Surg 2005](#).
- Pneumo au $\text{CO}_2 \neq$ air : plus faible migration des polymorphonucléaires et moins de macrophages apoptotiques. [Moehrlen Surg Endosc 2006](#) .

Un exemple particulier de cavité opératoire a minima: la nécrose post-radiofréquence

- La nécrose induite produirait des antigènes permettant l'émergence d'une immunité antitumorale.
- [Den Brok Br J Cancer 2006](#)
 - Armement des cellules dendritiques dans les ganglions drainant la nécrose
 - Création d'un « in-situ DC-vaccine »
- [Zerbini Cancer Res 2006 \(HCC\)](#)
- [Hansler World J Gastroenterol 2006 \(metas CR\)](#)
 - Lysat de protéines post RF Réponse spécifique Cellules T anti-tumorale



Conclusion

- Extrême prudence dans l'interprétation des modèles animaux et notamment murins
- Attention aux stratégies cliniques (CHIP) en partie justifiées par des extrapolations expérimentales douteuses
- Besoin d'observations chez l'homme!!

Groupe Digestif



Bergonié



Avril A
Bécouarn Y
Brunet R
Cazeau AL
Descat E
Dewaele F
Duparc A
Evrard S
Fonck M
Kind M
Longy M
Lortal B
Palussière J
Robert J
Soubeyran I