

# Bases de la chirurgie oncologique

**Pr Marc Pocard**

**Hôpital Lariboisière – Hôpital Bégin - Paris**

Chirurgie digestive et carcinologique

U 1275 Inserm – Sorbonne Paris Cité – Paris 7

CAP Paris Tech : Carcinose Péritoine Paris Technologique



Marc POCARD



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

université  
**PARIS**  
PARIS 7  
**DIDEROT**



## Liens d'intérêts 2015 -2019

Honoraires / Consultant : GAMIDA

LEO Pharm; IPSEN; ROCHE

- Financement direct projets – congrès : Plasma Jet; ETHICON; FUJINON; GAMIDA; IPSEN; Capnomed; INTUITIVE surgical; LEO Pharm; MEDICA France; RAND; ROCHE; STORZ; SANOFI; TECHNOMEDIC

# La cancérologie au 21<sup>ème</sup> siècle

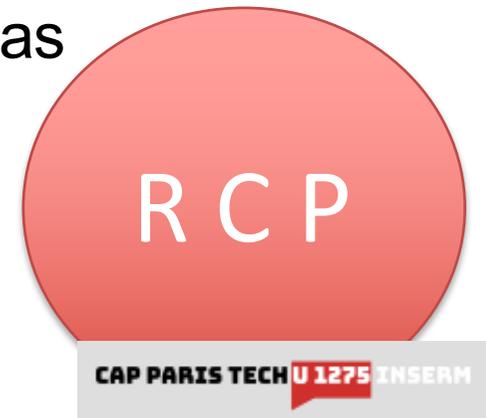
## Buts des traitements:

**Si un traitement curatif est raisonnablement possible :**

Guérison + bonne qualité de vie (dépend des choix du patient)

**Si seul un traitement palliatif est possible :**

Je ne sais pas – à évaluer au cas par cas



# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Sauf exception un traitement curatif  
Nécessite l'ablation complète, le plus  
Souvent chirurgicale de la tumeur primitive.

Pour guérir d'une tumeur il faut la retirer, par une  
ouverture, par une coelioscopie, par voie  
percutanée, par endoscopie etc ...

# Bases de la chirurgie cancérologique

**La chirurgie est la base du traitement des cancers solides**

**Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie**

Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement

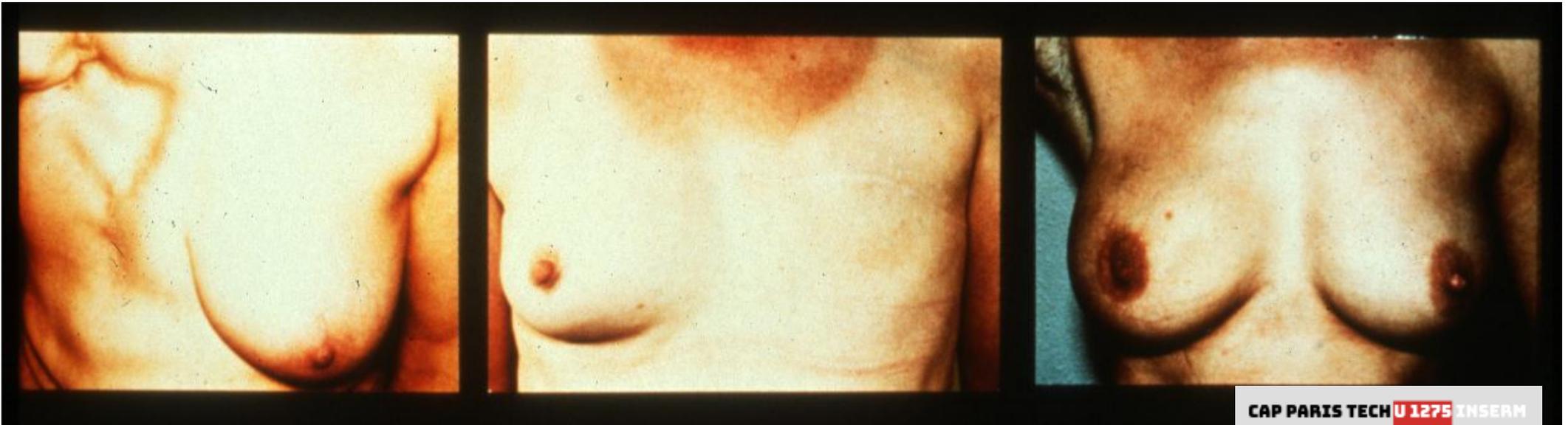
Le curage ganglionnaire – le stade TNM

La qualité de la chirurgie – critère de succès

La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie

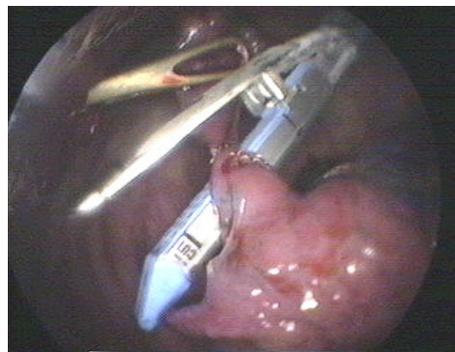
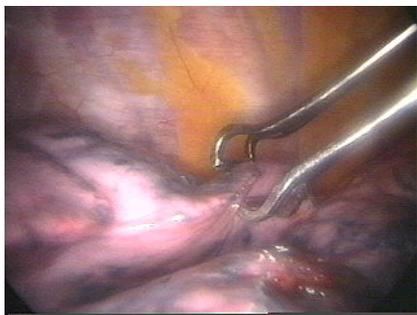
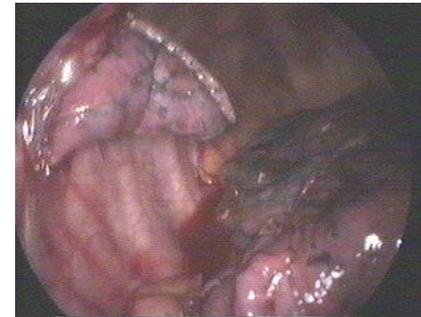
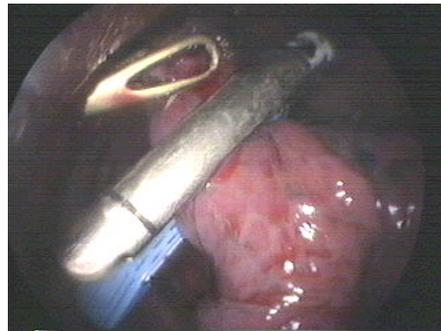
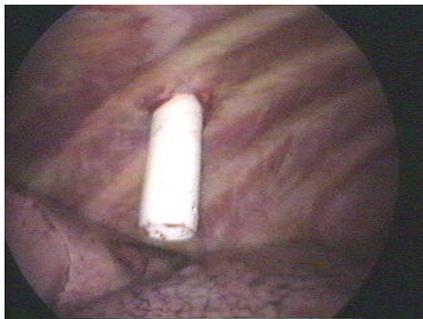
# Diminuer l'agressivité de la chirurgie

Si je fais une chirurgie selon les règles, avec une marge suffisante et pas de complications post opératoire, il est inutile de maximaliser l'exérèse – cela ne change rien et augmente les séquelles –  
**Chirurgie plus précise et qui peut être Mini Invasive**



# Diminuer l'agressivité de la chirurgie

La thoracoscopie pour éviter la thoracotomie et ces séquelles et pouvoir faire l'ablation de plusieurs métastases pulmonaires



# Corriger l'agressivité de la chirurgie

Restaurer la fonction d'exonération, garder les fonctions sexuelles et urinaires malgré l'ablation du cancer du rectum :

Invention de l'anastomose colo-anale pour éviter l'amputation, puis des réservoir pour améliorer la fonction



# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie

**Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2**

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement

Le curage ganglionnaire – le stade TNM

La qualité de la chirurgie – critère de succès

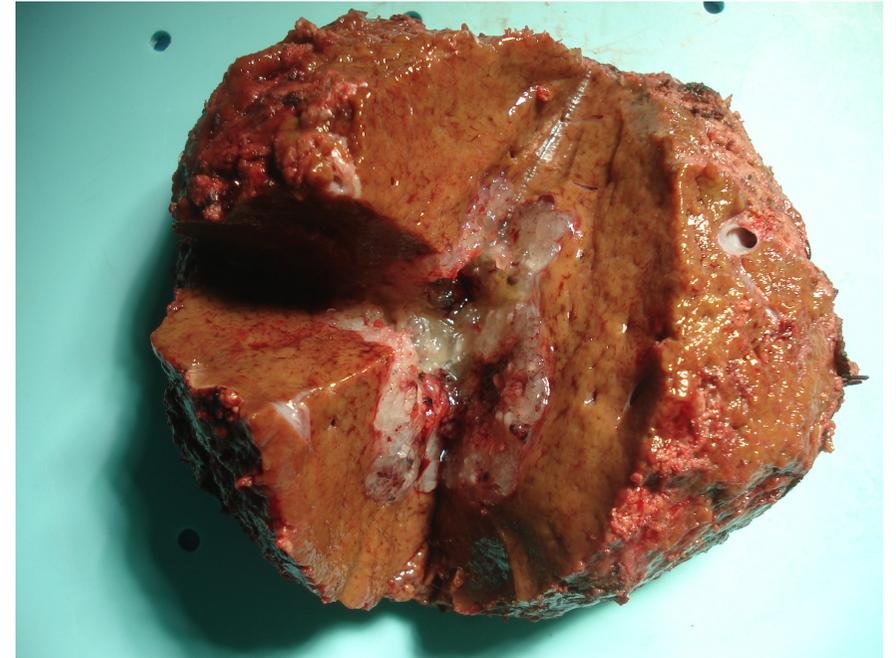
La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie

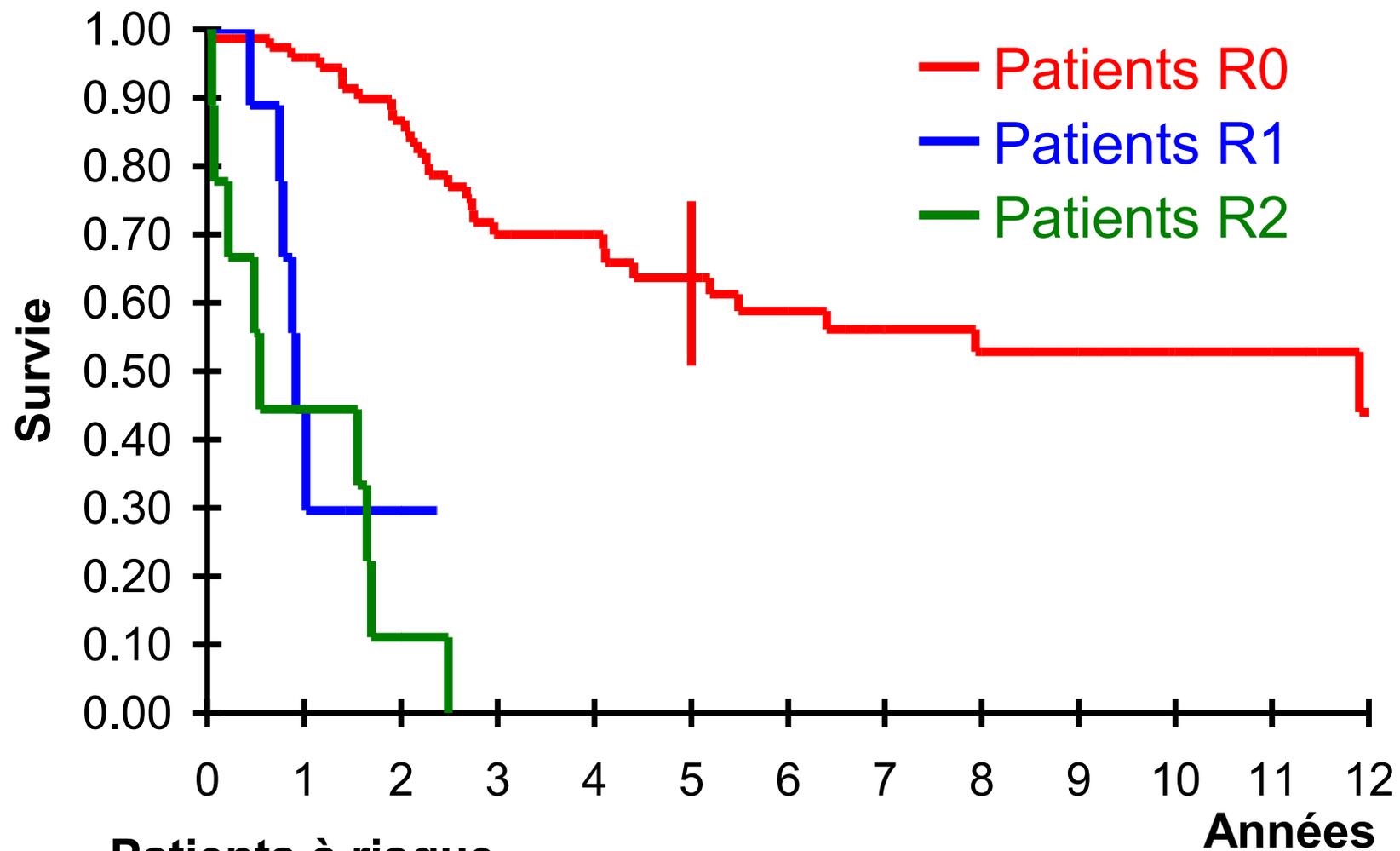
# Exérèse carcinologique = R0

**Résection R0** : exérèse complète de la tumeur pour le chirurgien et confirmée par le pathologiste – marges dépourvues de tumeur: pas d'encre sur une pièce de cancer du sein

**Résection R1**: Le chirurgien a fait une chirurgie complète, mais Les marges sont trop courtes ou touchées par la tumeur

**Résection R2** : Le chirurgien a fait une chirurgie incomplète, il reste de la tumeur





**Patients à risque**

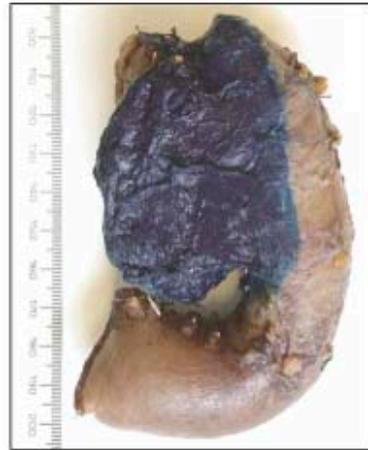
—	76	68	55	38	34	29	23	18	16	13	10	8	5
—	9	4	1										
—	9	4	1										

# Les taux de récurrences après DPC : R1

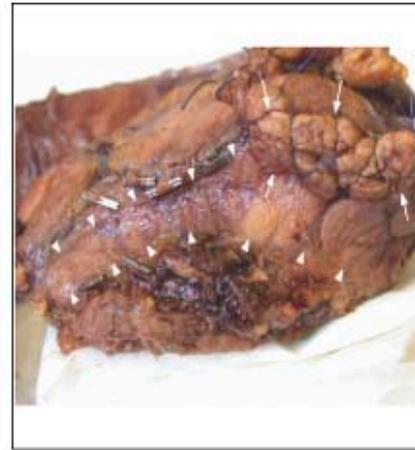
---



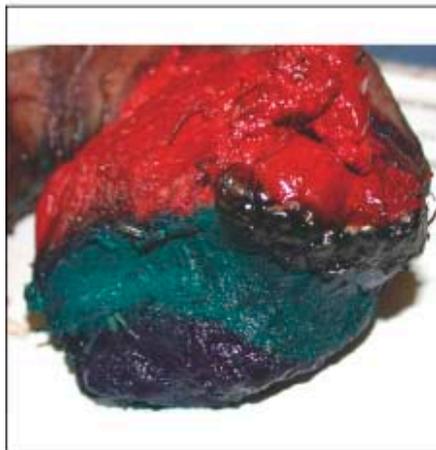
**a** Anterior CRM



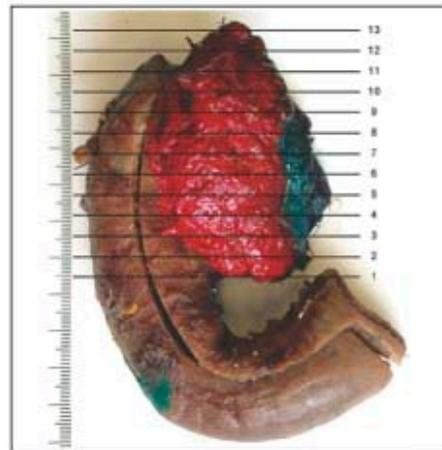
**b** Posterior CRM



**c** SMV groove CRM



**d** SMV groove CRM

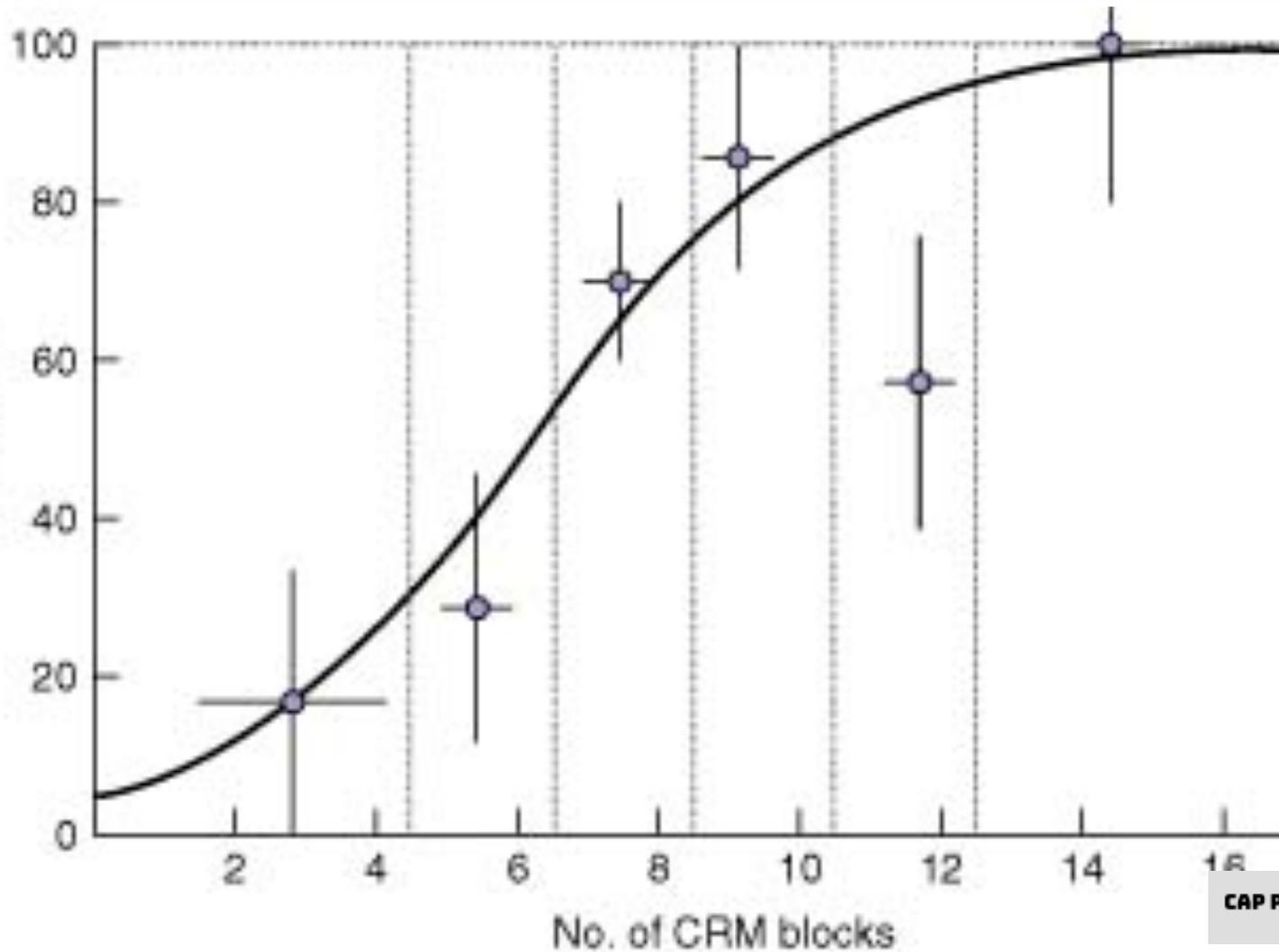


**e** Axial slicing

# Les taux de récidives après DPC : R1

---

% de R1



# Exérèse carcinologique = R0

**Résection R0** : La règle – faire des marges dès que cela est possible, on ne rattrape pas une chirurgie mal faite

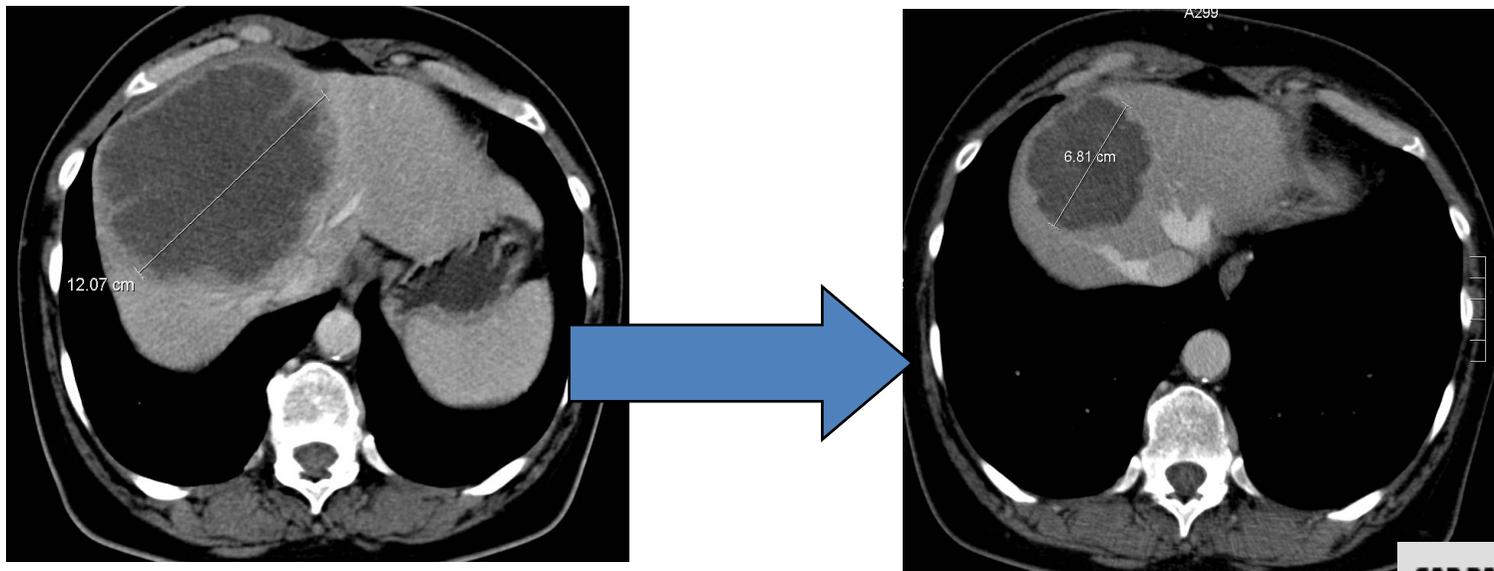
Si vous avez une masse de plus de 5cm, il faut faire une biopsie avant de faire l'ablation, car si c'est un sarcome il faut vous élargir et si c'est un lipome il ne faut pas

**Risque de résection R1: Donner un traitement avant la chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur et retrouver des marges**

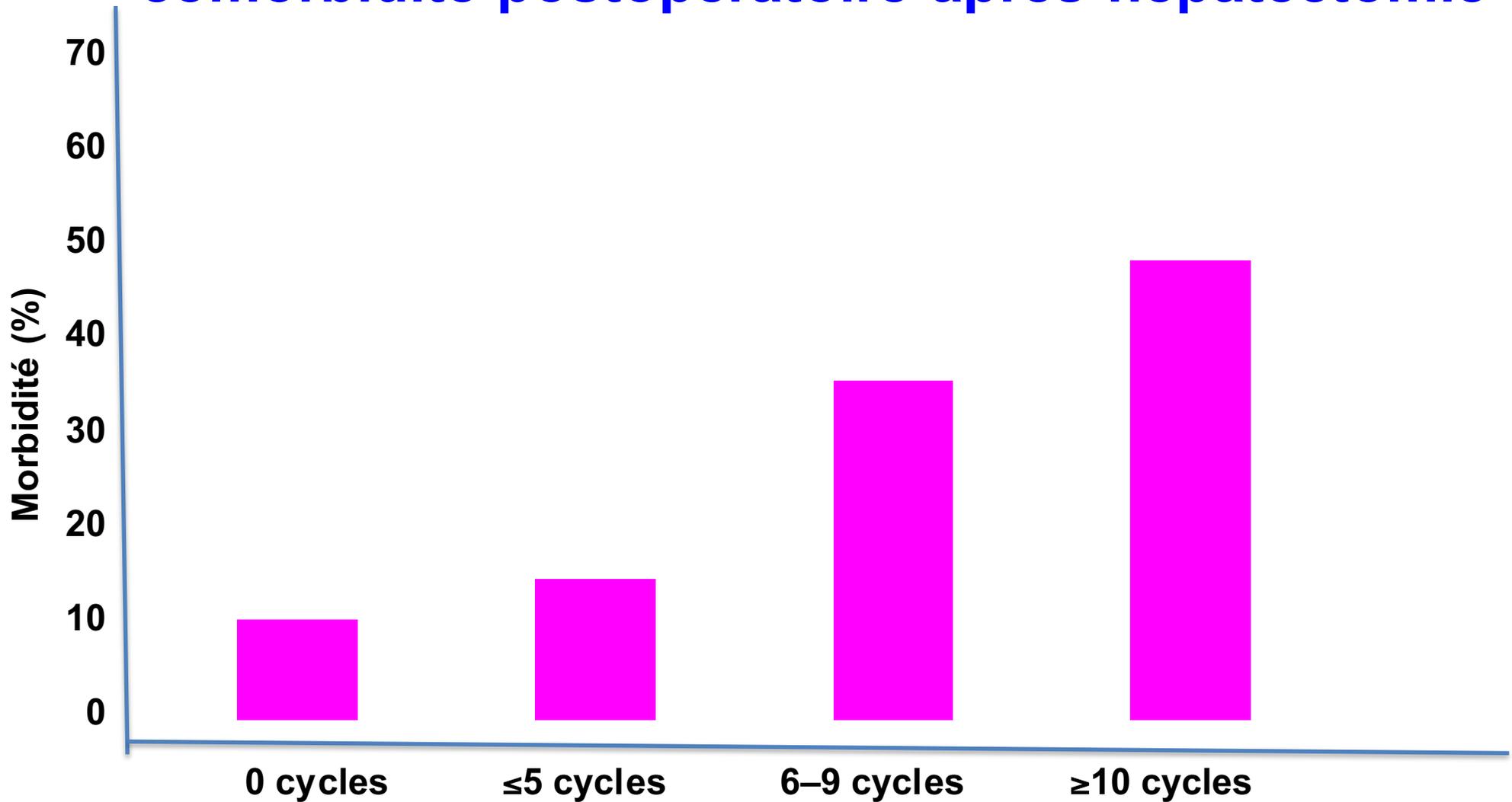
# Intégrer la chirurgie dans une stratégie complète

Traitement multimodal – déterminé en réunion de concertation pluridisciplinaire RCP –

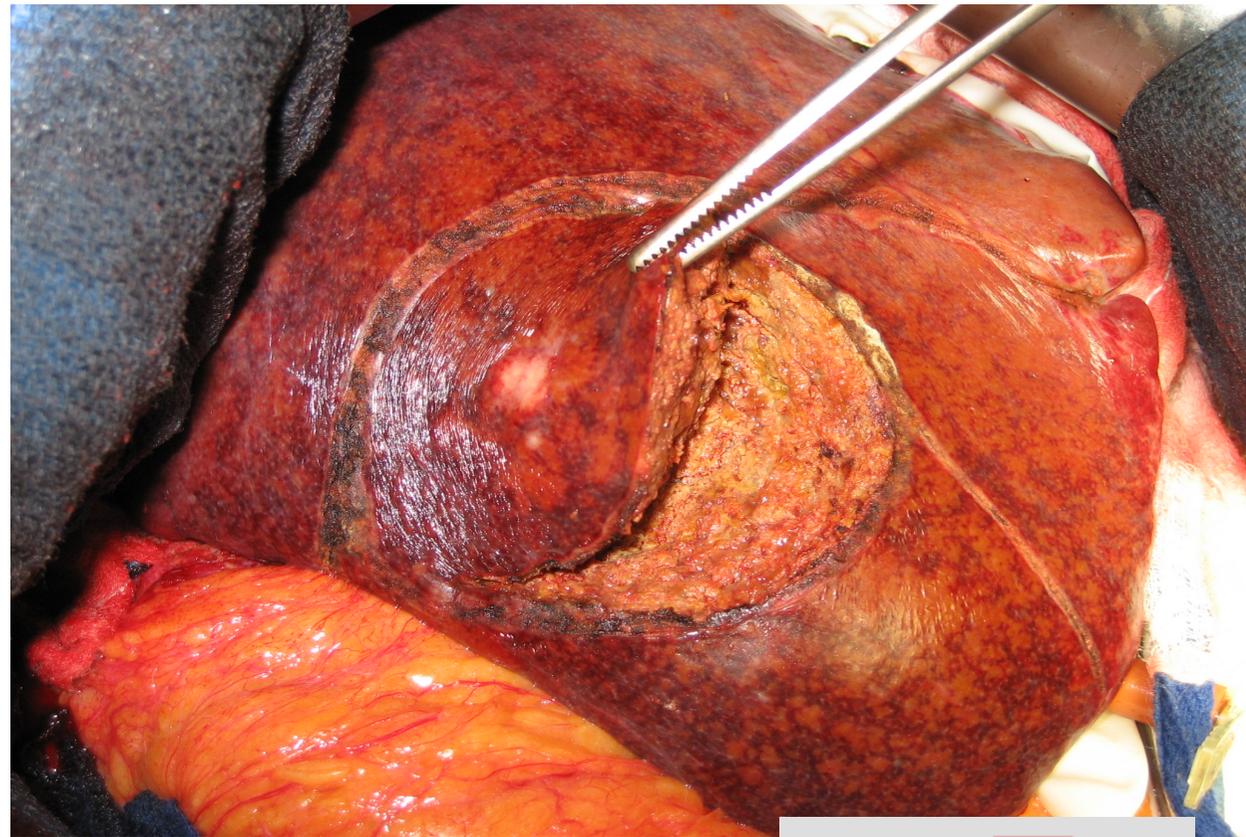
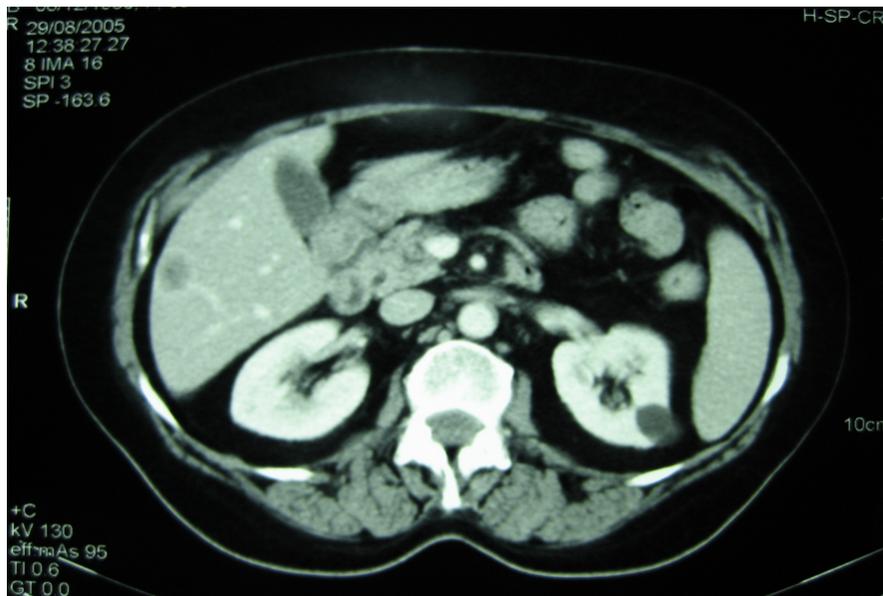
**Choisir une chimiothérapie pour diminuer la taille de la métastase et permettre une chirurgie R0**



# Influence du nombre de cycles de chimiothérapie sur la comorbidité postopératoire après hépatectomie



# Exemple de mauvaise stratégie, la chimiothérapie à été par trop prolongée – foie de chimio



# Exérèse carcinologique = R0

**Résection R2** : La chirurgie n'a pas d'intérêt pour la survie

Au pire cela fatiguer le patient, retarder une chimiothérapie

La maladie ne va pas récidiver, elle est en poursuite évolutive

Avant de faire une chirurgie je dois évaluer la résécabilité et le caractère limité de la tumeur / **Bilan d'extension**

# chirurgie et traitement localisé

Une tumeur de 1 centimètre de diamètre : Visible en imagerie

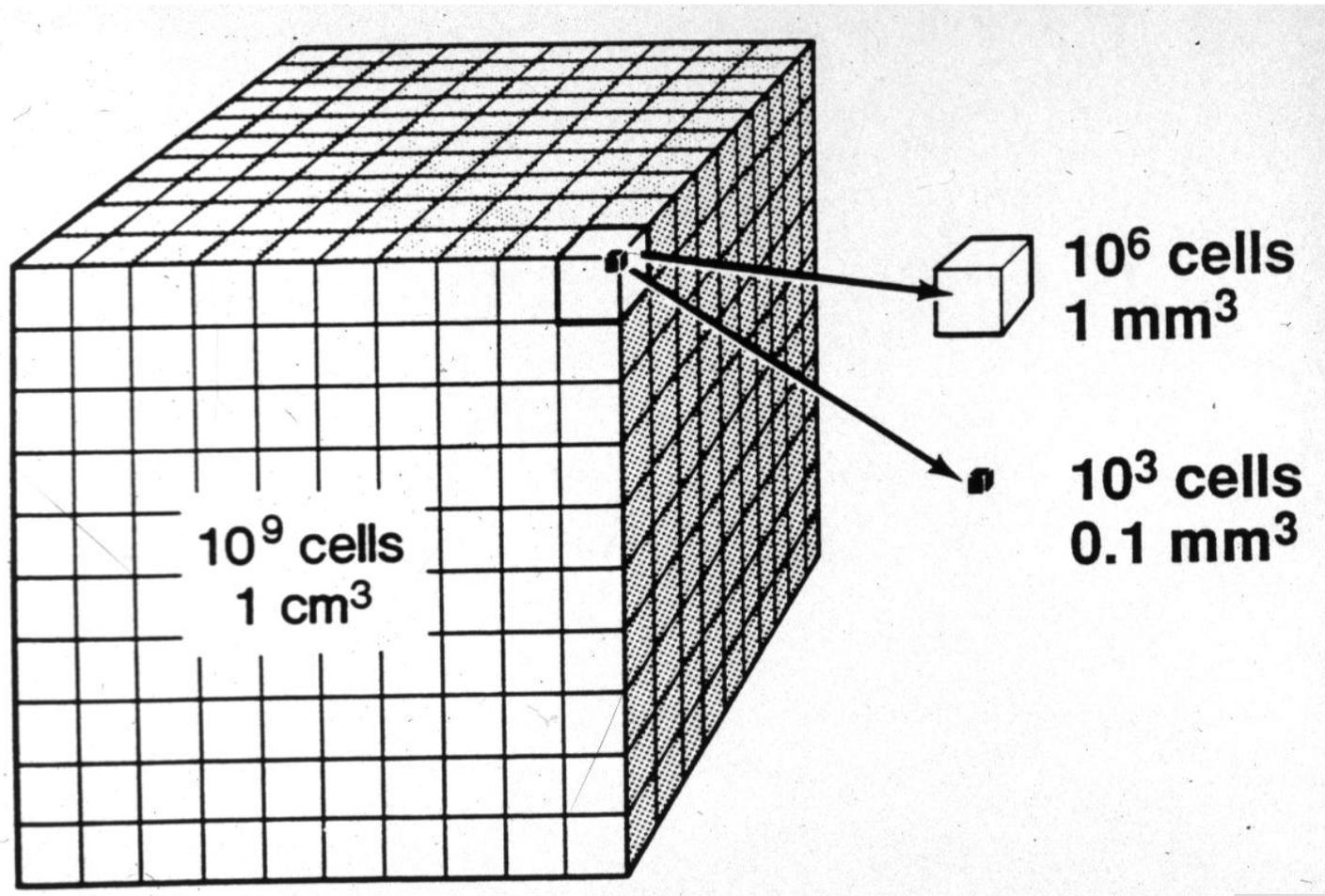
$10^9$  cellules =  30 temps de doublement

Une tumeur de 10 centimètres de diamètre:

$10^{12}$  cellules =  40 temps de doublement

# Chirurgie et volume tumoral

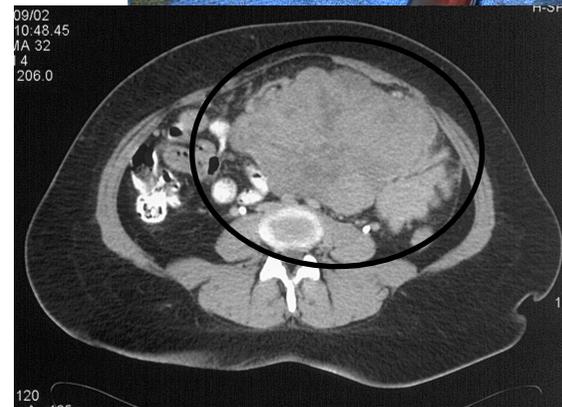
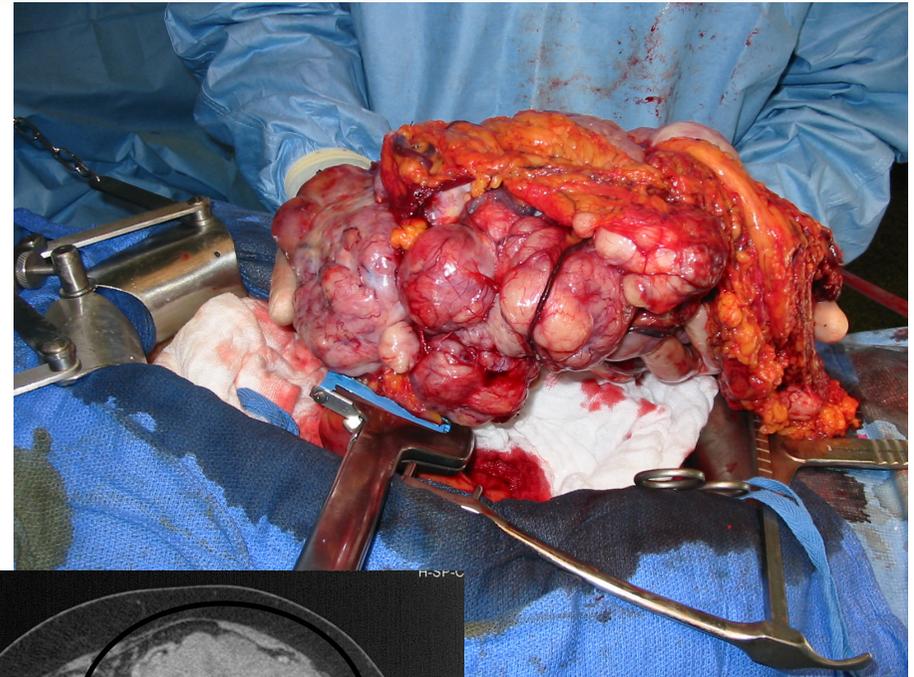
---



# Chirurgie et exérèse R2 / non sauf

Volumineux sarcome,  
sarcomatose péritonéale  
Pas de marge possible  
Inefficacité thérapeutique  
Exérèse CC1 ou CC2  
Seul intérêt confort

Donc si le risque opératoire  
et post-opératoire est  
contrôlé



# Exérèse carcinologique = R0

**Une tumeur macroscopique détectable** essaime en permanence des cellules tumorales

Un conflit Hôte  Tumeur

**Que la chirurgie va modifier**

**Concept de chirurgie R0, R1 et R2**

# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie

Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

## **Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement**

Le curage ganglionnaire – le stade TNM

La qualité de la chirurgie – critère de succès

La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie

# Eviter de modifier le statut immunitaire du patient

## **Une transfusion va altérer le pronostic**

pas d'urgence – éviter les pertes sanguines – vérifier pour tous les cancers +++

## **Une dénutrition massive**

Si possible la corriger avant l'intervention – immuno nutrition

**Une corticothérapie prolongée - Un traitement HIV – Un cancer chez un transplanté**

# Exemple clinique : carcinome hépatocellulaire

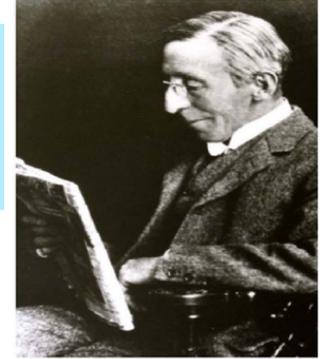
L'immunodépression induite chez un patient transplanté va conduire à une tumeur plus agressive. Le temps de doublement de la tumeur (calculé sur les augmentation de taille des lésions vues au scanner) est de :

-39 jours chez 20 patients transplantés pour CHC

-274 jours chez 5 patients réséqués de CHC

**Yokoyama et al. Cancer 1991;68:2095-2100.**

# Les concepts

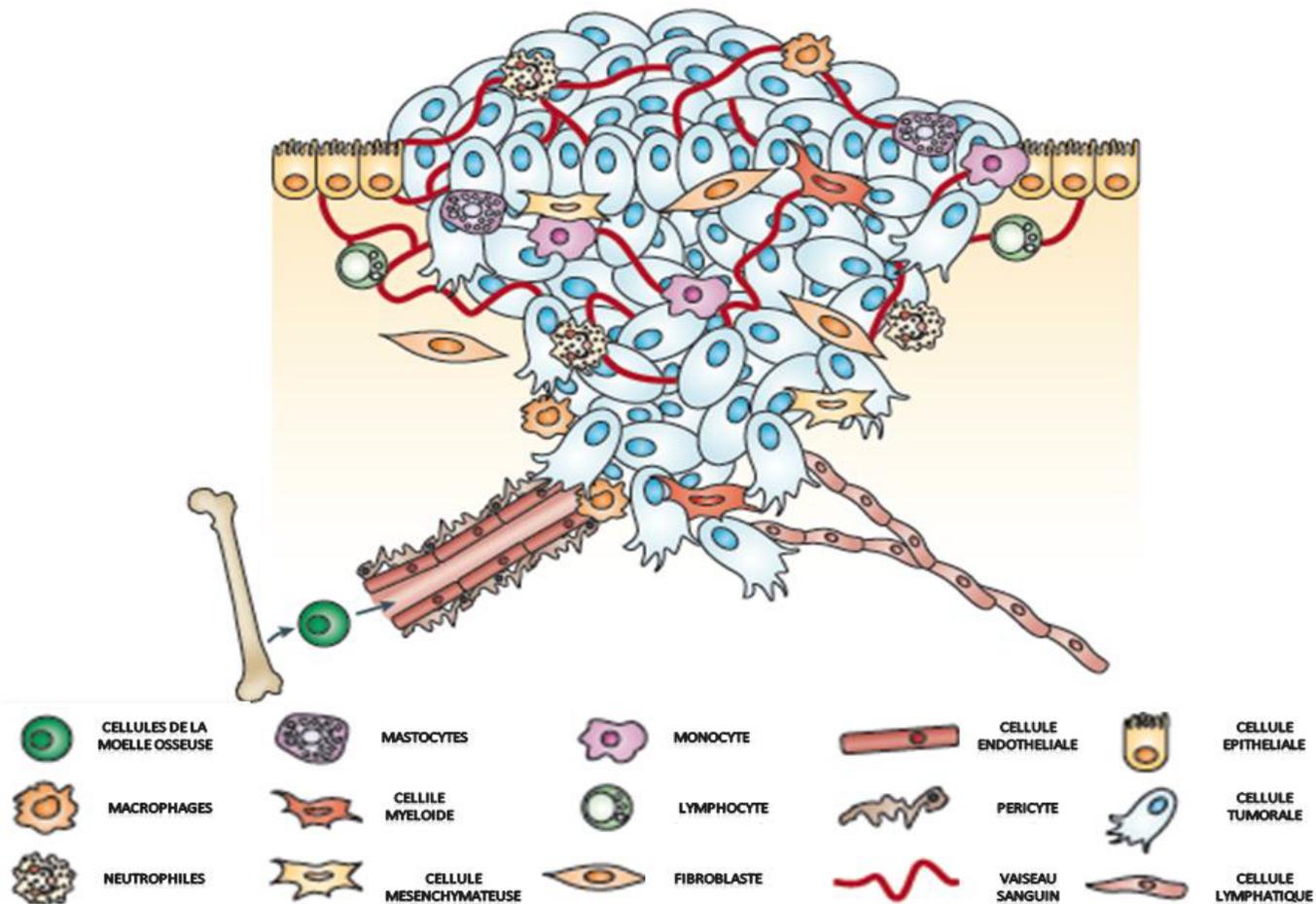


## ❖ Seed and Soil Theory (S. Paget)

Cellules cancéreuses ↔ Microenvironnement

- ❖ a chaque cancer correspond un mode spécifique de décimation que vous allez explorer spécifiquement

# le microenvironnement tumoral ?



# Le chirurgien peut modifier le microenvironnement

## Favoriser une implantation tumorale

no touch technique

traumatiser le péritoine ou toute séreuse

fistule chronique qui va faire le lit de la récurrence

## Une effraction tumorale

le stent en chirurgie colorectale – induire un processus métastatique plus important : modèles animaux, études de cohortes, etc ...

# Chirurgie et implantation tumorale

**Weese JL et al Sugery 1986;100 : 273-277**

Rats : Injection intra péritonéale de  $10^7$  cellules de cancer colique

Geste	Nombre	% de carcinose à J 21
Anesthésie seule	43	49 % p< 0,0001
Anesthésie + laparotomie + extériorisation des anses grêles	47	90 %

## Immuno-dépression postopératoire

**Panis Y et al Br J Surg 1992;79 : 221 - 223**

Rats : Injection intra portale de cellules de cancer colique

A 8 semaines : laparotomie – ne sont randomisés que ceux sans métastase hépatique visible.

A 12 semaines	% de méta
Groupe contrôle	20 %
Groupe hépatectomie	90 %
Groupe Cyclosporine	80 %

## **Faut-il retirer un cancer du colon si je ne peux pas résecter les métastases hépatiques ?**

Cela n'a aucun intérêt, ce qui gouverne sa survie ce sont les métastases hépatiques

Cela n'a aucun intérêt, le risque d'occlusion ou d'anémie est très faible, de 5 à 10%

Cela n'a aucun intérêt car la tumeur va diminuer de taille avec la chimiothérapie ce qui diminue encore le risque d'occlusion

# Faut-il retirer un cancer du colon si je ne peux pas résecter les métastases hépatiques ?

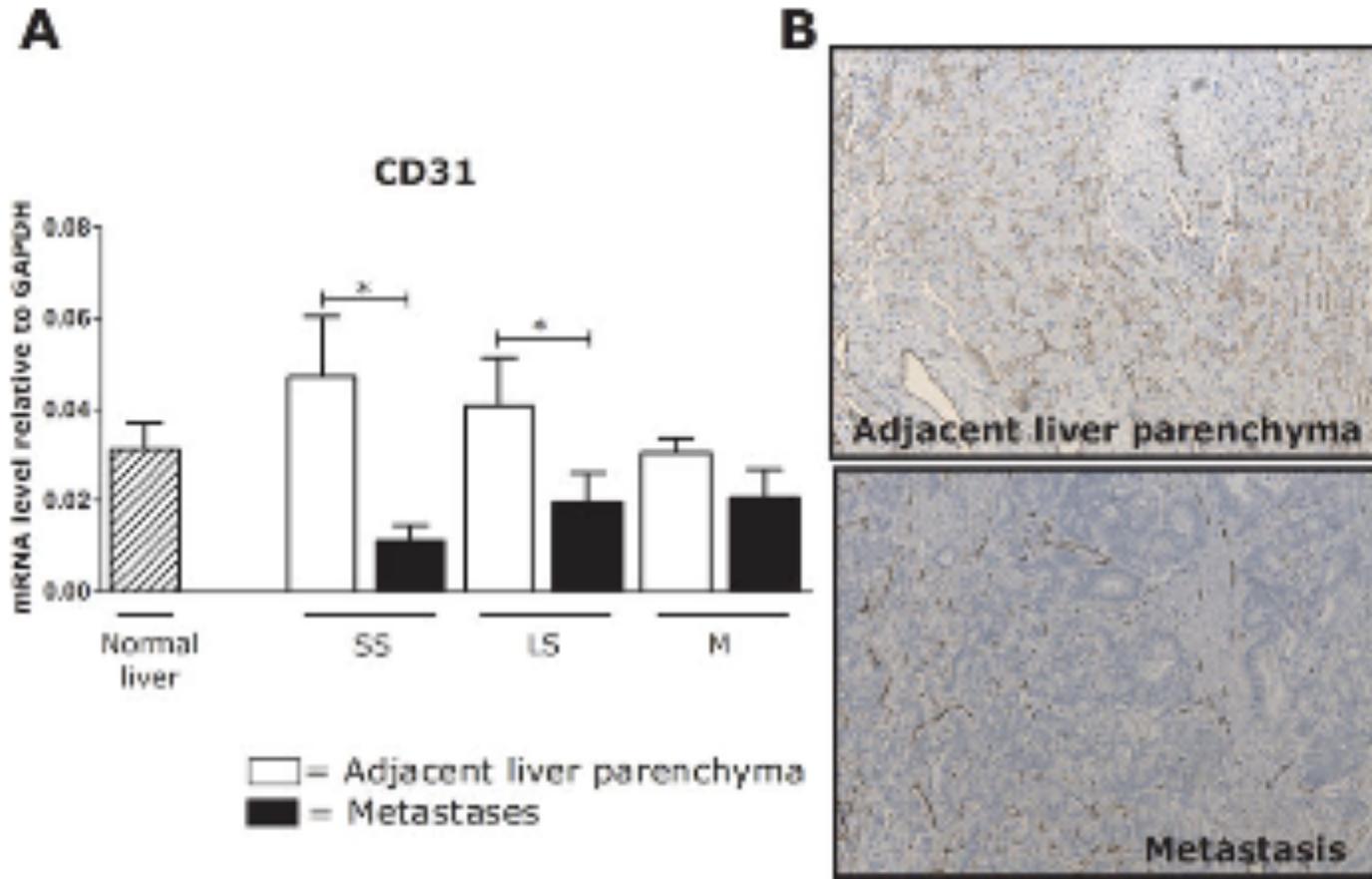
En cas de cancer du rein avec métastases il faut réaliser l'exérèse de la tumeur primitive

En cas de cancer du sein – même constatation

Mais l'étude urologique a été réalisée avant les anti-angiogéniques : donc a refaire

Une étude de ce type est prévue depuis x ans en pathologie digestive ... Elle arrive

# Faut-il retirer un cancer du colon si je ne peux pas réséquer les métastases hépatiques ?



**FIGURE 1.** Higher CD31 gene expression in adjacent liver parenchyma in the 2 synchronous groups. Relative gene expression of CD31 in colorectal liver metastases and their adjacent liver parenchyma, with normal liver as a reference. **A**, Endothelial gene CD31 expression is significantly higher in the nontumorous adjacent liver parenchyma of the synchronous and late synchronous groups. The level of expression of CD31 was similar in all 3 metastases groups. Simultaneous synchronous (SS) n = 6, late synchronous (LS) n = 10, metachronous (M) n = 13. **B**, Immunohistochemical staining with CD31 of colorectal liver metastases and the adjacent liver parenchyma. The tumor is poorly vascularised compared to the nontumorous adjacent liver parenchyma. (Original magnification 200 ×) \*P < 0.05

Angiogenesis in Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastases

*The Liver as a Permissive Soil*

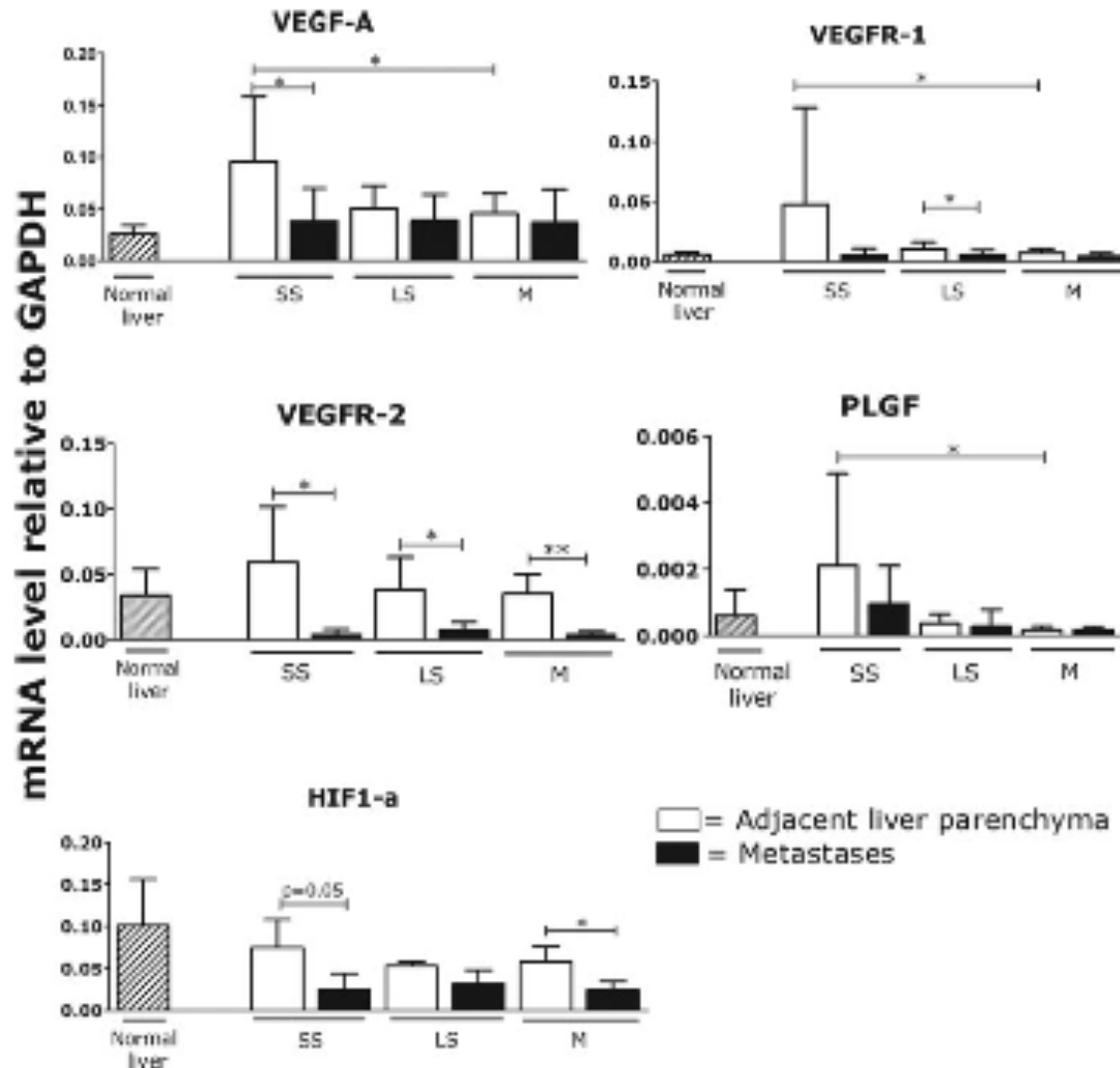
van der Wal G, et al.

Ann Surg 2012;255:86-94<sub>33</sub>

# Faut-il retirer un cancer du colon si je ne peux pas réséquer les métastases hépatiques ?

*Annals of Surgery* • Volume 255, Number 1, January 2012

*Angiogenic Soil in Liver Metastases*



# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie

Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement

## **Le curage ganglionnaire – le stade TNM**

La qualité de la chirurgie – critère de succès

La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie

# Essaimage lymphatique

---

Il y a des cancers lymphophyles : sein - mélanome

Il y a des cancers non lymphophyles : sarcome

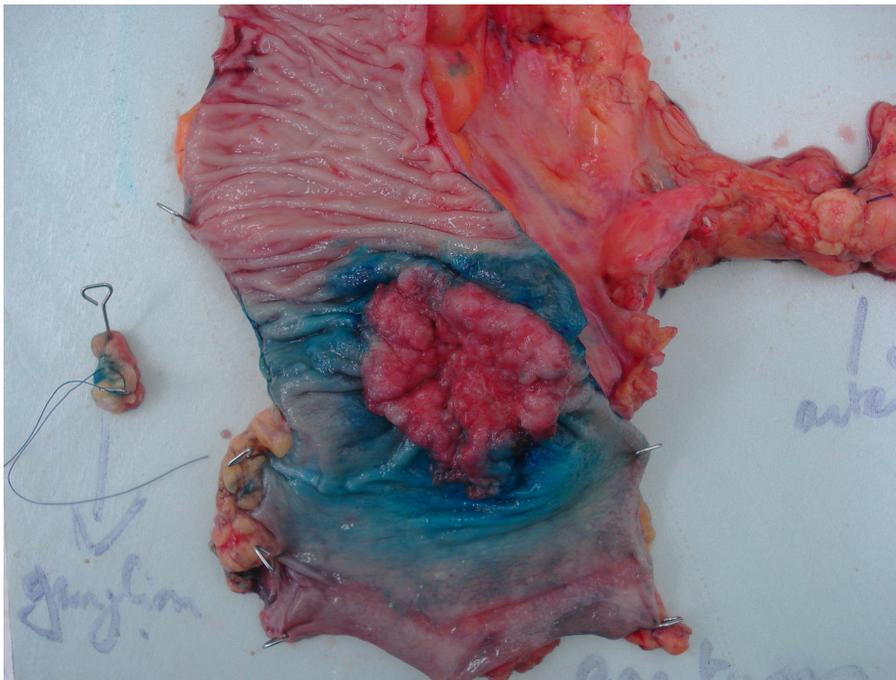
- Connections lymphatico-veineuses : systèmes imbriqués avec les métastases vasculaires

## Le stade T N M – une analyse majeure

TNM - Tumeur T décrire le travail du chirurgien – maladie localisée

Le N = node = décrire l'agressivité de la maladie

Le M = intervention de la chimiothérapie – maladie générale



# Essaimage lymphatique

---

- Exérèse carcinologique : L'ablation de la tumeur et des ganglions annexés à cette tumeur [ curage ganglionnaire ] (vascularisation) car c'est le premier système d'essaimage de la tumeur /
- Classification T N M . (Pierre Denoix)

# Curage ganglionnaire en pratique

---

Etude randomisée Hollandaise comparant D1/D2

**Non compliance** (moins de site gg retirés que la théorie) 84 %

majeure (> 3 sites manquants) 33% D2, 9% D1

contamination (plus de sites gg que demandé) 50%

[Bunt A et al. \*J Clin Oncol\* 1994;12:417-23](#)

Les curages conseillés par les japonais sont-ils non reproductibles ? Standardisation nécessaire +++

# Incidence des positivités en fonction du nombre de ganglions étudiés

---

German gastric cancer study group: UICC, 1993

Nb of studied nodes	Nb of cases	N+
0 - 5	11	18 %
6 - 15	48	29 %
16 - 25	93	45 %
26 - 35	149	55 %
36 - 45	132	59 %
> 45	278	66 %

## Que faire en fonction du nombre de ganglions étudiés si négatifs

rectum	0 - 4 gg n = 16	5 - 9 gg n = 25	> 9 gg n = 47	
survie 10 ans	72 %	70 %	77 %	ns
redux local	3 (19 %)	5 (20 %)	3 (6 %)	p<0.05
suivi (mois)	70	65	73	ns

**Pocard M, et al. Dis Colon Rectum 1998;41:839-45**

# Que faire en fonction du nombre de ganglions étudiés si négatifs

---

- **Colon et rectum** : expérience de Lariboisière

Pour les tumeurs de stade I et II, le nombre de ganglions examinés a été de 23.6 ( $\pm$  3.11) en moyenne pour les 11 cancers de type MSI et de 13.7 ( $\pm$  1.04) pour les 71 autres ( $p = 0.001$ )

Eveno C Arch Surg 2010;145:12-7

Le nombre de ganglions est diminué si irradiation pré-op ou si le patient est âgé et varie selon la voie de cancérogenèse.

# Amélioration du stade ganglionnaire ?

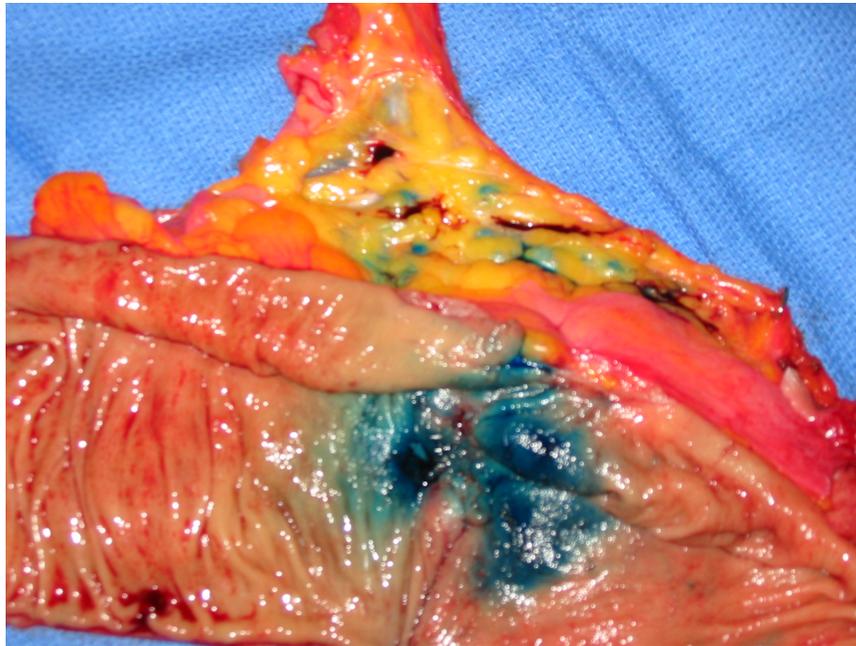
---

## Etude anapath classique des ganglions (gg) :

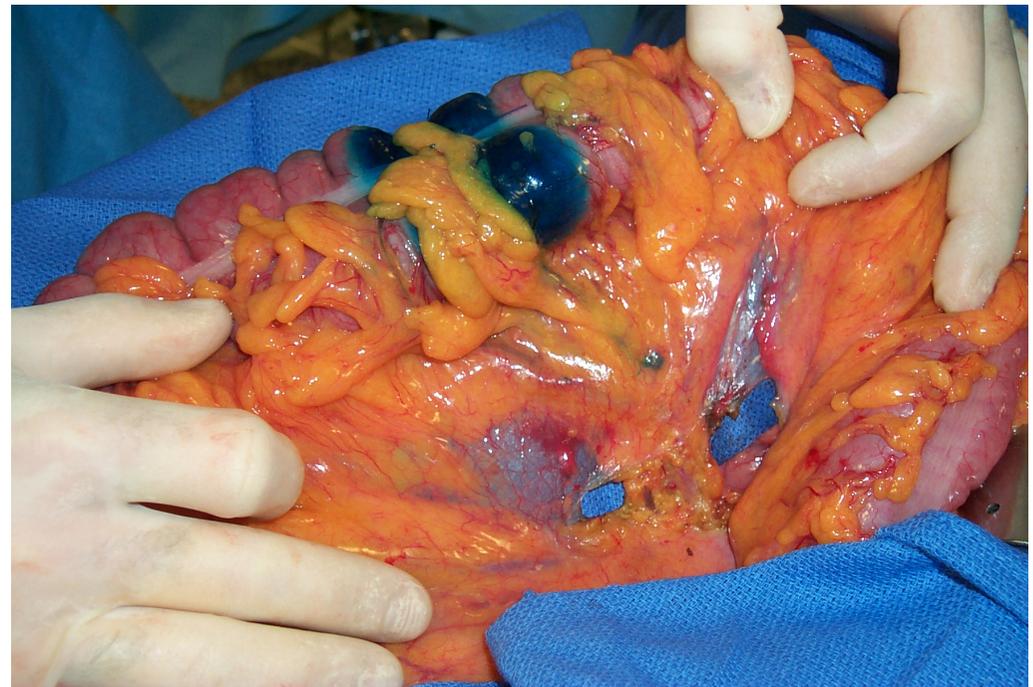
- fixation des pièce (AGA)
  - Repérage et prélèvement des gg : > 5 mm
  - Section en deux du gg : 1 lame de chaque coté
  - Analyse des deux tranches après coloration classique en Hematoxilline-Eosine-Safran
- 
- Etude par la clearing technic : 10 jours de manip
  - Microméta gg occultes : RT-PCR - anticorps
  - Ganglion sentinelle : HES xx - anticorps - RT-PCR

# Le ganglion sentinelle par injection de bleu patenté

---



Ex vivo



In vivo

# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie

Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement

Le curage ganglionnaire – le stade TNM

**La qualité de la chirurgie – critère de succès**

La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie

# Chirurgie et perforation tumorale ?

## Critères de qualité

La perforation tumorale va induire la greffe de cellules et une récurrence locale

### The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 15, 2018

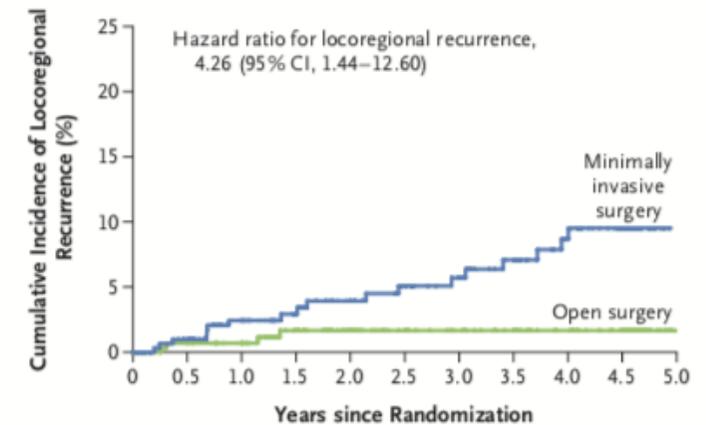
VOL. 379 NO. 20

#### Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

Pedro T. Ramirez, M.D., Michael Frumovitz, M.D., Rene Pareja, M.D., Aldo Lopez, M.D., Marcelo Vieira, M.D.,

these that the routine use of a uterine manipulator might increase the propensity for tumor spillage. In addition, an effect of the insufflation

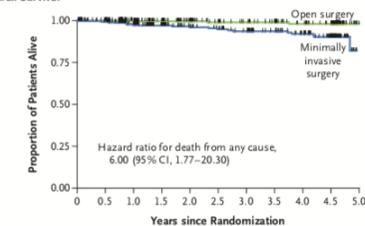
C Locoregional Recurrence



No. at Risk

Open surgery	312	280	236	187	163	144	134	123	104	90	7
Minimally invasive surgery	319	292	244	192	167	155	142	121	102	80	5

A Overall Survival



No. at Risk

Open surgery	312	282	237	190	164	146	136	125	104	90	7
Minimally invasive surgery	319	297	249	198	174	163	150	133	113	87	5

# Le chirurgien comme facteur pronostic ?

---

Porter Ann Surg 1998;227:157-67.

5 Hôpitaux d'Edmonton (Alberta) de 1983 - 1990

683 cancer du rectum en R0 par 52 chirurgiens

		< 20 résections	> 21 résections
Rédux	spécialistes	21 %	10 %
	non spé	28 %	45 %
Survie	spécialistes	54 %	67 %
	non spé	39 %	49 %

- en analyse multivariée, le chirurgien est le second facteur pronostique après le stade tumoral

# Chirurgie et Organisation des soins

## Critères de l'INCA

Obligation pour avoir l'autorisation de faire de la chirurgie du cancer de façon programmée, de réaliser 30 procédures / an

Geste	Nombre de cas / an
Chirurgie mammaire	30
Chirurgie thoracique	30
Chirurgie digestive	30
Chirurgie urologique	30
Chirurgie gynécologique	30

# Chirurgie et Organisation des soins

## Critères de la littérature

- Ce n'est pas le chirurgien seul qui compte mais l'équipe
- Certaines chirurgies gagnent à être centralisées
- Certaines chirurgies ne gagnent pas à être centralisées
- Toutes gagnent à être organisées:
- RCP préopératoire / remise d'un PPS / délais convenable de chirurgie et de rendu des décisions / évaluation et suivi de critères de qualité

# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie

Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement

Le curage ganglionnaire – le stade TNM

La qualité de la chirurgie – critère de succès

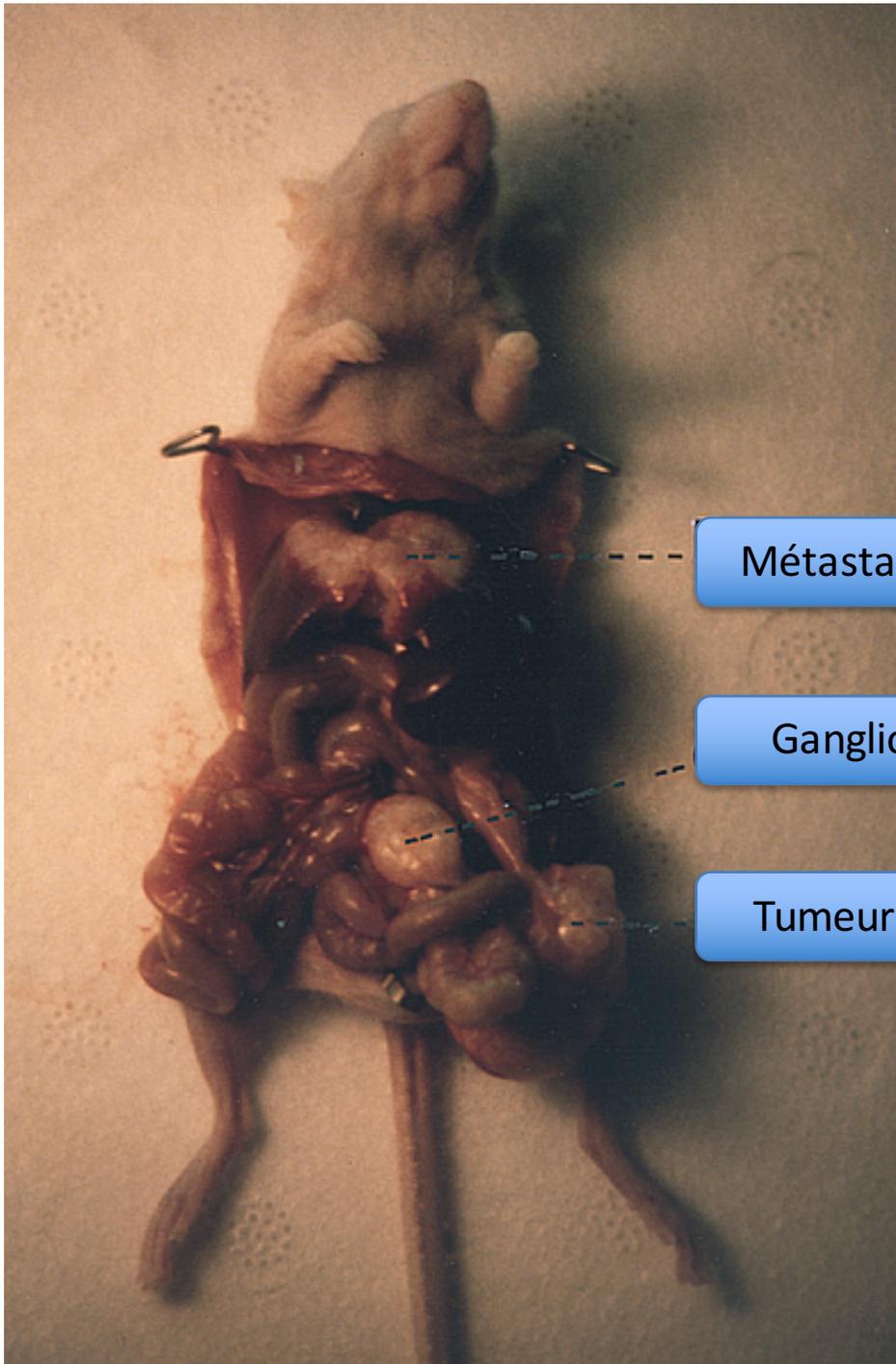
**La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie**

# Le résultat de l'acte chirurgical est lié à la génétique tumorale

**Dans certains cas, à stade tumoral équivalent, à chirurgien et pathologiste équivalent, le résultat carcinologique est totalement différent. Pourquoi ?**

**Les modèles animaux nous permettent d'explorer le rôle de la génétique tumorale.**

# La greffe orthotopique



Métastase hépatique

Ganglion méésentérique

Tumeur primitive colique

**Le même patient – le même chirurgien**  
**Cancer colique = Comportement tumoral à J 100**  
**après résection tumorale à J 30**

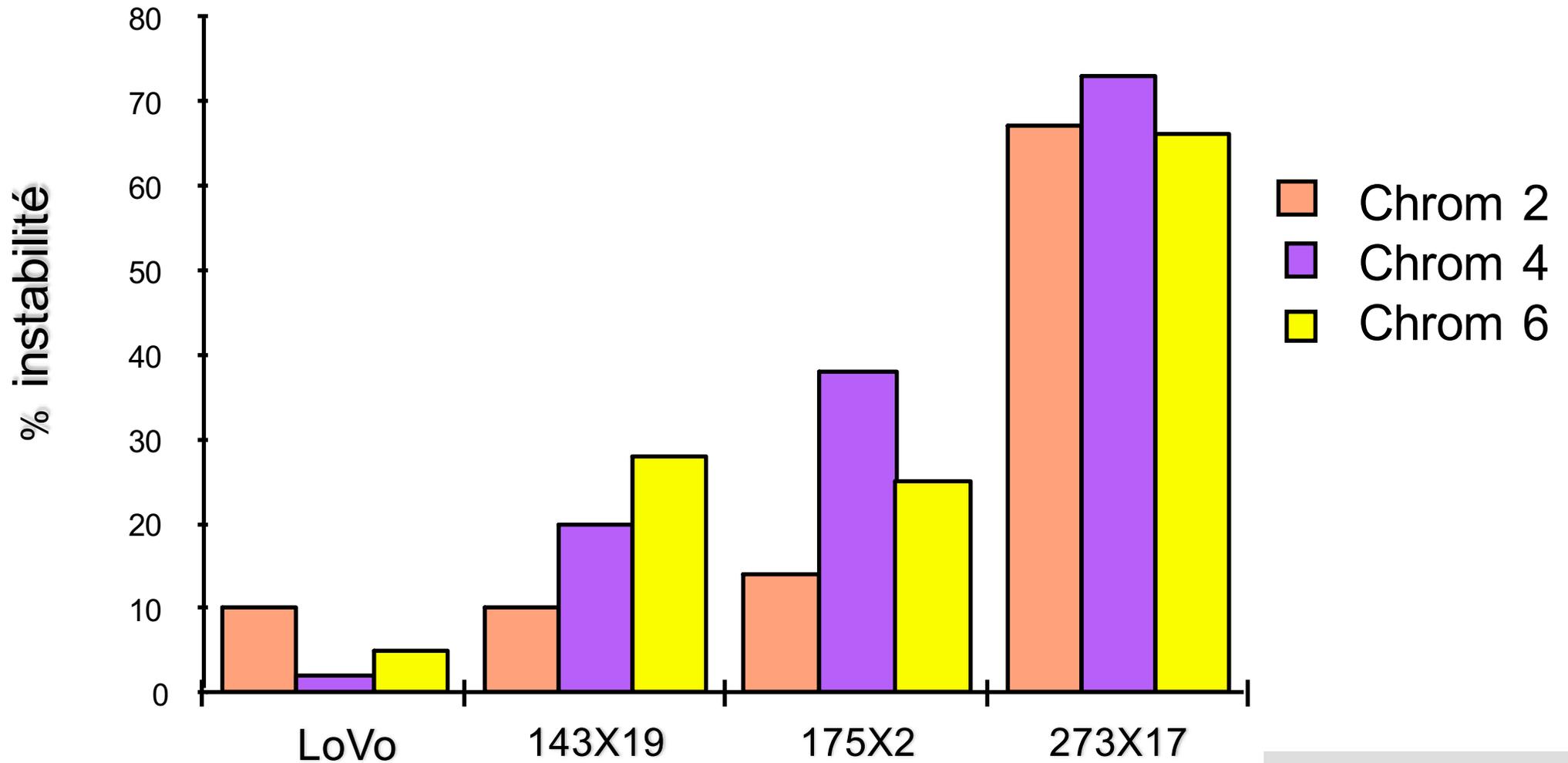
métastases

	Nbre animaux	pas de tumeur	ganglion	foie	poumon
HT-29	4	2/4	2/4	0/4	1/4
LoVo	5	5/5	0/5	0/5	0/5
TC-7	7	0/7	7/7	1/7	1/7
TC-82	4	0/4	2/4	2/4	0/4

## Effet *in vitro* des différentes mutations de p53 dans la lignée LoVo

	ELISA (pAb240)	Western p53 totale	G1/S arrêt
LoVo	-	+	oui
143 X19	+	++	oui
175 X2	+	+++	non
273 X17	+	++	partiel

# Instabilité chromosomique - p53

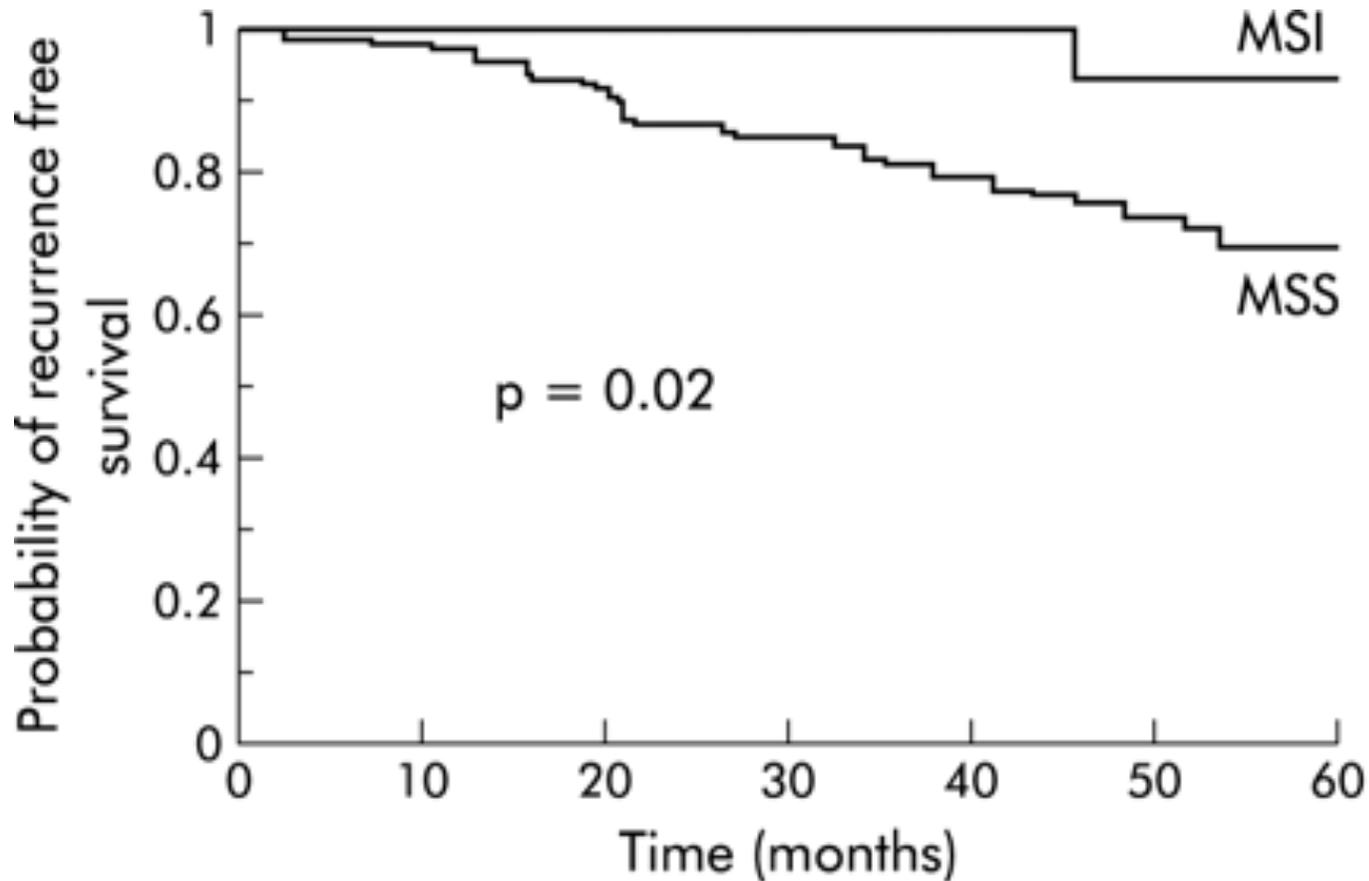


## Résection à J15 Résultats à J 45 selon le statut p53

	LoVo	143 X19	175 X2	273 X17
volume tumoral	65 ±05	87 ±13	103 ±08	109 ±03
% guérison	100	100	50	0
récidive locale	0	0	50	100
ganglions	0	0	30	100
Foie	0	0	50	100
Péritoine	0	0	40	80

# Différentes mutations p53 et LoVo

	p53	Instabilité chromosomique	Potentiel métastatique
LoVo	normale	±	-
143 X 19	143-ala	+	-
175 X 2	175-his	+ +	+ +
273 X 17	273-his	+ + +	+ + +



No of patients at risk:

MSI:	n=24	n=24	n=22	n=18	n=11	n=8
MSS:	n=109	n=97	n=75	n=56	n=41	n=26

Parc Y, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. Gut 2004,53:371-5.

# La chirurgie du gène ?

la différence entre Dieu et un chirurgien ?



## La chirurgie prophylactique

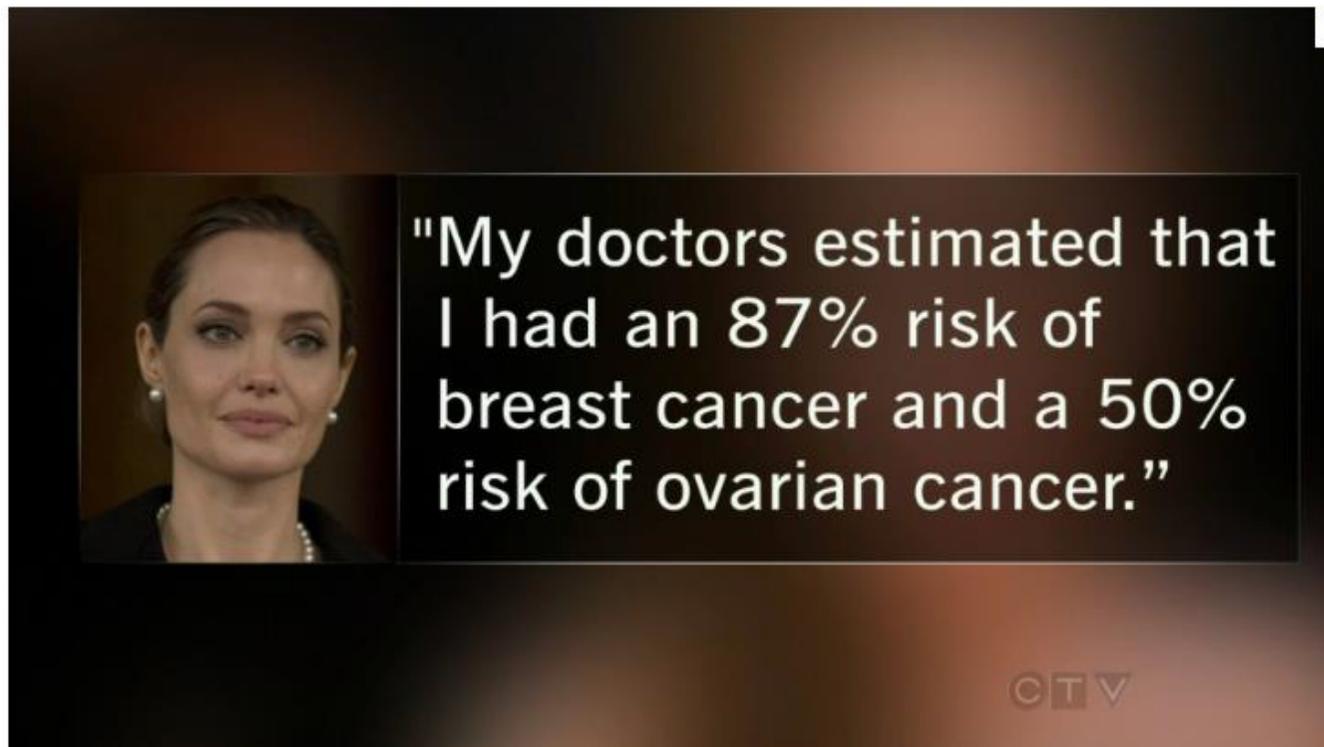
Une situation complexe ou le risque de survenu d'un cancer peut justifier l'ablation prophylactique de l'organe : sein/ Ovaire / colon/ rectum / thyroïde / estomac : **Inform**er mais **c'est au patient de choisir** et non aux médecins ou aux chirurgiens



Pocard M, Pomel C, Lasser P.  
Laparoscopic prophylactic surgery  
for HNPCC gene mutation carrier:  
has the time come? Lancet  
Oncol 2003;4 :637-8.

## La chirurgie prophylactique

Une situation complexe où le risque de survenue d'un cancer peut justifier l'ablation prophylactique de l'organe : sein/ Ovaire / colon/ rectum / thyroïde / estomac : **Informé** mais **c'est au patient de choisir** et non aux médecins ou aux chirurgiens



# Bases de la chirurgie cancérologique

La chirurgie est la base du traitement des cancers solides

Essayer de limiter les séquelles de la chirurgie

Toujours faire une chirurgie R0 et non R1 ou R2

Si risque de chirurgie R1 discuter un traitement avant

Le statut immunitaire du patient – le microenvironnement

Le curage ganglionnaire – le stade TNM

La qualité de la chirurgie – critère de succès

La génétique de la tumeur gouverne la réponse à la chirurgie



Le chirurgien doit associer  
Humanité – technicité – réflexion  
Et action

