

Microenvironnement et angiogenèse des métastases hépatiques d'origine colorectale : implications chirurgicales

Microenvironment and colorectal liver metastases angiogenesis: surgical implications.

Chetana Lim¹, Clarisse Eveno^{1,2}, Marc Pocard^{1,2}

¹ Hôpital Lariboisière, unité Inserm U965 (université Paris-VII), équipe angiogenèse et recherche translationnelle, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

² Assistance publique des hôpitaux de Paris, hôpital Lariboisière, service de chirurgie digestive et cancérologique, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

<marc.pocard@inserm.fr>

Article reçu le 11 janvier

2013,

accepté le 12 janvier 2013

Tirés à part : M. Pocard

Pour citer cet article : Lim C, Eveno C, Pocard M. Microenvironnement et angiogenèse des métastases hépatiques d'origine colorectale : implications chirurgicales. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 343-50.

doi : 10.1684/bdc.2013.1725.

Résumé. Stephen Paget a introduit la théorie de la graine et du sol selon laquelle les métastases ne se répartissent pas au hasard dans l'organisme mais ne peuvent croître que dans un environnement approprié. Il existe un grand nombre d'arguments expérimentaux et cliniques qui contribuent à légitimer cette hypothèse. Plus récemment, il a été suggéré que la tumeur primitive pourrait modifier le microenvironnement du futur site métastatique afin de le rendre permissif au développement de métastase, conduisant au concept de niche prémétastatique. Les cellules tumorales produiraient des cytokines et des facteurs de croissance qui activeraient le recrutement et la mobilisation de progéniteurs endothéliaux médullaires, nécessaires à la néovascularisation tumorale et à la croissance des métastases. Bien que la signification clinique de la niche prémétastatique reste encore à élucider, cette hypothèse apporte un élément de réponse pour recommander une exérèse première de la tumeur colorectale primitive en cas de métastases hépatiques synchrones. La signalisation réciproque entre la tumeur primitive et le microenvironnement métastatique influencerait la progression tumorale et représenterait, outre une cible thérapeutique importante dans la lutte contre le cancer, un rationnel fondamental pour rediscuter nos stratégies thérapeutiques de prise en charge des métastases hépatiques synchrones. ▲

Abstract. Stephen Paget's proposed an original "seed and soil" theory, with organ-preference patterns of tumor metastasis resulting in interaction between metastatic tumor cells and their specific microenvironment. There is many experimental and clinical data showing that this theory is validated. More recently, it has been suggested that early changes in the microenvironment at the distant sites, could be induced by the primary tumor, reported as "pre-metastatic niche" formation. Tumor cells could produce growth factors, cytokines which could facilitate the recruitment and the mobilization of the bone marrow-derived endothelial progenitor cells, and thus necessary for the tumor neovascularization and metastasis growth. Although the clinical value of the concept of the premetastatic niche is not yet elucidated, these data could encourage surgeons to perform the colorectal surgery first and then the liver surgery, in patients with synchronous colorectal liver metastases. The reciprocal interactions between primary tumor and microenvironment at the distant sites are therefore determinant for tumor progression. Taken together, the microenvironment is an important therapeutic target and surgeons and oncologist could discuss the choice of different surgical strategy for patient with synchronous colorectal liver metastases regarding the interaction with the microenvironment affected by primary tumor resection. ▲

Mots clés : microenvironnement tumoral, angiogenèse, métastases hépatiques, cancer colorectal, niche prométastatique

Key words : tumor microenvironment, angiogenesis, liver metastases, colorectal cancer, pro-metastatic niche

Introduction

Lors de cette dernière décennie, un nombre croissant de publications a été consacré à l'étude de la relation entre le microenvironnement et la carcinogenèse. Ces travaux reposent sur l'utilisation de modèles *in vitro* et *in vivo* de prolifération tumorale, d'invasion, de remodelage cellulaire, d'angiogenèse et d'inflammation, mais aussi sur une analyse de la génomique, de la biologie moléculaire et des banques de données de tissus. Le processus métastatique est à la fois dépendant des modifications génétiques et épigénétiques au sein du génome de la cellule tumorale, qui reste le facteur déterminant principal, mais aussi dépendant de facteurs extrinsèques tels que le microenvironnement de la tumeur primitive et des sites métastatiques [1]. La croissance tumorale et la dissémination métastatique sont largement dépendantes de l'angiogenèse tumorale. Les éléments du microenvironnement interviennent à toutes les étapes du processus métastatique. Des données cliniques ont déjà confirmé l'efficacité de ces approches scientifiques avec les traitements anti-angiogéniques qui ont prouvé leur efficacité en termes de réponse tumorale et de pronostic pour une majorité de cancers métastatiques. Parmi eux, les cancers colorectaux ont été parmi les premiers à bénéficier d'un traitement anti-angiogénique efficace.

L'angiogenèse est aussi un processus physiologique, activé dans la régénération hépatique induite par une hépatectomie. La possibilité qu'une chirurgie curative des métastases hépatiques ait elle-même un effet délétère sur la croissance des lésions a été évoquée il y a plus de 20 ans, sans qu'aucun lien direct n'ait été démontré. La compréhension de la relation entre la chirurgie et la croissance tumorale nécessite de mieux comprendre la physiopathologie du microenvironnement tumoral. L'hypothèse que nous présentons ici, repose sur la possibilité que la présence de la tumeur colorectale primitive ou qu'un geste chirurgical sur la lésion primitive module le microenvironnement de la future lésion métastatique *via* l'angiogenèse de façon à le rendre ou non, permissif à la croissance tumorale. L'objectif de cet article est d'amener les chirurgiens et oncologues à rediscuter nos stratégies médico-chirurgicales de prise en charge des malades porteurs de métastases hépatiques synchrones.

Pourquoi cibler l'angiogenèse dans le cancer colorectal métastatique ?

Rationnel

Comme pour la majorité des tumeurs solides, la phase de croissance précoce d'une tumeur primitive d'origine colorectale et son processus de dissémination métastatique sont largement dépendants de la formation de nouveaux vaisseaux (angiogenèse tumorale), sans

laquelle les cellules tumorales demeurent à l'état de cellules dormantes, état stable intermédiaire entre la prolifération et l'apoptose. Ces néovaisseaux tumoraux assurent les apports en nutriments, oxygène et facteurs de croissance indispensables à la croissance de la tumeur primitive, mais aussi de sa dissémination. L'initiation de l'angiogenèse tumorale serait sous la dépendance d'un *switch* angiogénique, secondaire à la sécrétion par les cellules tumorales de facteurs pro-angiogéniques, perturbant ainsi l'équilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques. Cette sécrétion est liée à l'hypoxie tissulaire et à des modifications génétiques au sein du génome des cellules tumorales, intéressant certains oncogènes clés [2]. Le processus d'angiogenèse se fait par deux mécanismes, le bourgeonnement des vaisseaux sanguins préexistants (*sprouting*) et le recrutement et l'incorporation de cellules endothéliales aux vaisseaux en formation. Parmi les facteurs angiogéniques identifiés, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est le régulateur clé de l'angiogenèse tumorale. Cette glycoprotéine exprimée de façon dérégulée par les cellules tumorales *via* sa fixation, active deux récepteurs VEGFR1 et VEGFR2. L'activation de cette voie de signalisation VEGF-dépendante est un élément favorisant la migration, la survie et la prolifération des cellules endothéliales, l'induction de protéinases conduisant à un remodelage de la matrice extracellulaire, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et le maintien de la survie des vaisseaux néoformés. L'administration d'anticorps anti-VEGF dans des modèles animaux de xénogreffes de tumeurs colorectales humaines semble inhiber la croissance tumorale [3].

Arguments épidémiologiques et cliniques

La croissance des cancers colorectaux s'associe à l'expression accrue de ces facteurs pro-angiogéniques, il a été ainsi montré qu'une surexpression du VEGF était retrouvée dans 37 à 100 % des cas [4]. Cette surexpression est corrélée à l'invasion cellulaire, à la densité vasculaire, au développement des métastases et au pronostic des malades [5-9]. L'expression du VEGF semble fréquemment corrélée aux mutations de *RAS*, aux mutations de la voie de signalisation APC-WNT, ainsi qu'à la surexpression de la cyclooxygénase 2, anomalies fréquemment rapportés au cours du cancer colorectal [10-12]. Une association significative entre la densité microvasculaire tumorale et les taux de récurrence tumorale et de survie des malades a été également rapportée [13-15]. Il existe donc un rationnel à cibler l'angiogenèse dans le cancer colorectal métastatique, dont le but est de ne pas seulement cibler la tumeur mais aussi un mécanisme indispensable à sa croissance et à sa dissémination. L'utilisation d'anti-angiogénique en association à une chimiothérapie cytotoxique a permis d'améliorer la médiane de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978760>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978760>

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