

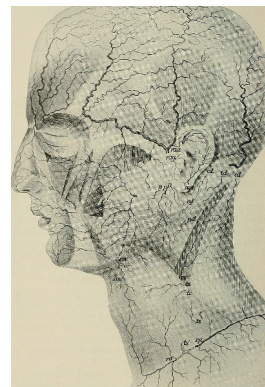
> La chirurgie est la modalité de traitement curatif la plus fréquemment utilisée dans les cancers de la tête et du cou. Elle est intégrée dans des schémas de stratification thérapeutique précis, mais la conduite de l'acte chirurgical et son évaluation ne tiennent, la plupart du temps, pas compte de la biologie tumorale. Nous présentons dans cette revue plusieurs études qui montrent comment les analyses de la biologie tumorale pourraient préciser les indications et le contour d'une résection chirurgicale, personnaliser la prise en charge péri-opératoire du patient, et faciliter la détection des récurrences tumorales. Ces études apportent ainsi une preuve de principe qu'une chirurgie de précision, c'est-à-dire adossée à la biologie tumorale, à la façon de la médecine de précision pour d'autres cancers, est applicable aux cancers de la tête et du cou. <

Principe général de la chirurgie de précision

La chirurgie constitue à ce jour la modalité de traitement la plus fréquemment proposée aux patients atteints de cancer [1]. Les progrès de l'imagerie et de la biologie devraient encore augmenter le recours à la chirurgie pour les cancers à l'horizon 2030 [1]. Au cours de la dernière décennie, ces progrès ont permis l'émergence de procédures de moins en moins invasives, dites mini-invasives, et la chirurgie des cancers est aujourd'hui bien intégrée dans la logique de stratification thérapeutique reposant sur des biomarqueurs [2]. Dans cette synthèse, nous utilisons le terme « chirurgie de précision » pour désigner une chirurgie personnalisée, adossée à l'analyse de la biologie tumorale à la façon de la médecine de précision utilisée pour le traitement des cancers [2]. Même s'il existe encore peu d'exemples de situations où la biologie tumorale guide les indications, la conduite ou le suivi d'une exé-

Principe et applicabilité de la chirurgie de précision aux cancers de la tête et du cou

Zuzana Saidak^{1,2,3}, Antoine Galmiche^{1,2,3},
 Martial Ouendo^{1,4}, Denis Chatelain^{1,5},
 Jean-Marc Constans^{1,2,6}, Sylvie Testelin^{1,2,7}



¹UR7516 CHIMERE (Chirurgie, imagerie et régénération tissulaire de l'extrémité céphalique), université de Picardie Jules Verne, Amiens, France

²Institut Faire Face, CHU Amiens, 80054 Amiens, France

³Service de biochimie, Centre de biologie humaine, CHU Amiens, 80054 Amiens, France

⁴Service d'anesthésie réanimation, CHU Amiens, 80054 Amiens, France

⁵Service d'anatomopathologie, CHU Amiens, 80054 Amiens, France

⁶Service de radiologie et imagerie médicale, CHU Amiens, 80054 Amiens, France

⁷Service de chirurgie maxillo-faciale, CHU Amiens, 80054 Amiens, France

Galmiche.antoine@chu-amiens.fr

rése tumorale chirurgicale, des progrès récents concourent à créer des conditions propices à l'avènement d'une véritable chirurgie de précision des cancers. Nous nous proposons ici d'aborder ces progrès dans le contexte de la chirurgie des cancers de la tête et du cou.

L'étude de systèmes de la biologie tumorale a récemment progressé

grâce à la généralisation des approches de génomique, rendues toujours plus puissantes, et dont le champ d'application s'est constamment étendu [3] (→) (Figure 1). Les données gé-

nomiques issues des séquençages d'ADN et d'ARN sont de plus en plus accessibles pour un grand nombre de tumeurs opérables chirurgicalement. L'émergence d'atlas comme le TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) permet aujourd'hui un accès libre aux données de génomique et de protéomique, et donc d'envisager une nouvelle taxonomie moléculaire des tumeurs [4, 5]. Grâce aux développements des techniques fondées sur l'analyse des acides nucléiques libérés par les cellules tumorales, il devient également envisageable de « sonder » de façon non invasive, par biopsies liquides, le génome tumoral, en particulier en amont de la procédure chirurgicale [6, 7]. La montée en puissance des traitements ciblés a par ailleurs constitué une avancée conceptuelle majeure. Les

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 10, octobre 2017, page 905

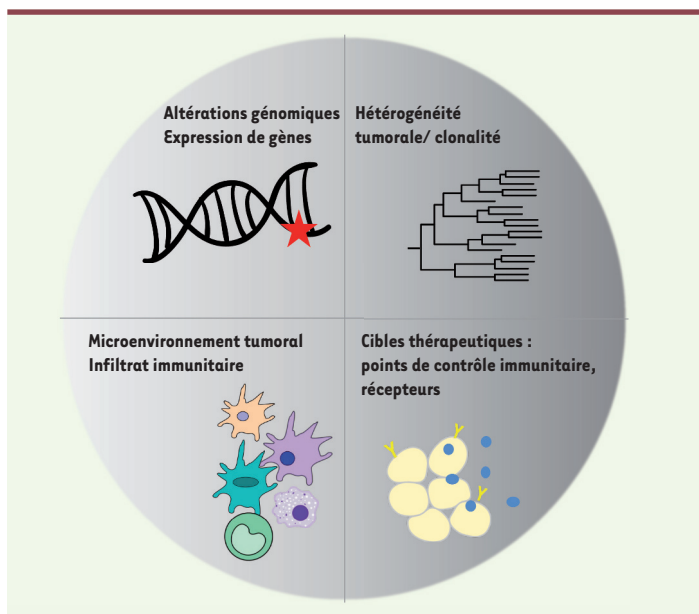


Figure 1. Les applications de la génomique à l'étude de la biologie tumorale.

L'analyse génomique tumorale, initialement cantonnée au séquençage de l'ADN et à la recherche des principales altérations oncogéniques, permet d'extrapoler un grand nombre d'informations utiles. Les données de séquençages d'ADN et d'ARN permettent, par exemple, d'analyser l'architecture tumorale et la présence de sous-clones, la composition du microenvironnement tumoral (notamment son infiltration par les différents types de cellules immunitaires), de détecter l'expression de gènes codant des protéines cibles de thérapies. L'analyse génomique permet ainsi des études de systèmes adaptées à toutes les situations thérapeutiques, y compris l'exérèse chirurgicale des tumeurs (figure reproduite d'après [7]).

inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont, par exemple, été récemment testés comme traitement néoadjuvant, c'est-à-dire en amont de la chirurgie, avec des premiers résultats prometteurs [8, 9]. Ces progrès permettent ainsi d'envisager le recours plus systématique aux analyses biologiques tumorales en amont des procédures chirurgicales.

Après une brève présentation des cancers de la tête et du cou, nous présentons plusieurs travaux suggérant que la biologie tumorale conditionne l'issue des procédures chirurgicales, ouvrant la voie à une chirurgie de précision de ces cancers.

Le statut HPV, un paramètre biologique influant sur la prise en charge des cancers de la tête et du cou

Les tumeurs de la tête et du cou apparaissent aux dépens des épithéliums des voies aéro-digestives supérieures. Ils présentent le plus souvent une histologie épidermoïde¹ [5]. Ces tumeurs, appelées carcinomes épidermoïdes tête & cou (CETC), apparaissent typiquement dans la cavité orale, au niveau du larynx ou de l'hypopharynx, dans un contexte

d'exposition chronique alcool-tabagique. L'infection chronique par certaines souches oncogéniques de papillomavirus humains (HPV, pour *human papilloma virus*) favorise également l'apparition de ces tumeurs au niveau de l'oropharynx [5]. Les problèmes cliniques complexes que posent ces CETC sont le sujet d'une récente revue [10] que nous résumons ici. La chirurgie primaire a classiquement pour but l'exérèse tumorale complète, avec la contrainte de limiter au maximum les conséquences de ces résections afin de préserver la phonation et la déglutition, et les possibilités d'interactions sociales des patients opérés [10]. Lorsque l'imagerie ou les constatations anatomopathologiques réalisées sur la pièce tumorale réséquée indiquent un risque fort de récurrence, des traitements adjuvants sont proposés (radiothérapie, radiochimiothérapie, immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire) [10]. Au-delà de la complexité inhérente à la réalisation du geste chirurgical, une des difficultés de la chirurgie tient à l'existence de multiples procédures, techniques et approches appliquées. L'utilisation d'une approche mini-invasive, comme l'approche transorale² appliquée pour la résection d'un cancer oropharyngé sans atteinte ganglionnaire (cN0), peut se concevoir, mais son application requiert une stratification tumorale initiale optimale, pour éviter des « reprises » chirurgicales, compliquées pour le patient et *in fine*, potentiellement contre-productives [6]. Il est donc important d'appréhender en amont de la chirurgie, l'agressivité des CETC et de standardiser les pratiques.

La caractérisation génomique des CETC a confirmé la singularité des cancers oropharyngés qui sont associés à une infection chronique par certains papillomavirus [4, 5]. En effet, les tumeurs associées à cette infection par HPV présentent un ensemble d'anomalies génomiques particulier. La présentation clinique et le pronostic de ces tumeurs diffèrent également de celui des autres CETC. Ces cancers sont retrouvés chez des individus souvent jeunes et sont plus fréquemment associés à une extension ganglionnaire. Ils sont néanmoins de meilleur pronostic et répondent sans doute mieux aux traitements généraux [10]. La détermination du statut HPV du patient, réalisée par l'examen histologique des échantillons tumoraux (avec une recherche de la protéine p16^{INK4A}, marqueur des cellules infectées), est un progrès pour la prise en charge des tumeurs de l'oropharynx. Une nouvelle version du TNM³ (la 8^e) prend

² La voie transorale permet de proposer une chirurgie sans cicatrice visible.

³ Classification internationale qui permet de rendre compte du stade d'un cancer. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de *node* qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.

¹ Croissance anormale et accélérée des cellules squameuses.

en compte cette caractéristique infectieuse, comme la profondeur d'invasion de la tumeur [10]. Le statut HPV ne constitue, à ce jour, qu'un paramètre pronostique, et il n'est pas encore considéré comme utile en tant que paramètre prédictif. Il ne permet ainsi pas de choisir entre une chirurgie ou une radiothérapie de première intention, ou de proposer une désescalade thérapeutique [10]. Pour autant, le statut HPV qui est utilisé désormais en clinique, illustre l'intérêt croissant que peuvent présenter les analyses de la biologie tumorale pour guider la thérapeutique des CÉTC.

Analyser la biologie tumorale pour aider à définir certaines indications chirurgicales et le choix des procédures

L'existence au niveau de la cavité orale d'états potentiellement malins pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques aigus [11]. Ces états sont en effet détectés avec une fréquence non négligeable dans la population générale, et sont associés à un risque faible, mais non négligeable de transformation maligne [11]. En raison de l'étendue des lésions, les réséquer ou en réaliser l'analyse histologique détaillée n'est pas envisageable systématiquement. Actuellement, une surveillance clinique régulière est ainsi recommandée [11]. La mise au point d'un diagnostic biologique objectif de malignité serait donc un avantage majeur pour cibler les patients candidats à une exérèse. Différentes stratégies peuvent être appliquées selon le type d'anomalie détectée : mutations ou altérations du nombre de copies de gènes, profils transcriptomiques, ou marques épigénétiques [7]. Une analyse transcriptomique pourrait, par exemple, aider à caractériser l'infiltrat inflammatoire, spécifique lors du développement malin de la tumeur [12]. L'analyse épigénétique est également très prometteuse. L'épigénétique est sans doute en effet très étroitement associée au phénotype de malignité : une analyse non invasive des marques de méthylation de l'ADN est possible en utilisant des approches fondées sur le séquençage haut-débit après modification de l'ADN par le méthylbisulfite, ou sur l'amplification de séquences par PCR (*polymerase chain reaction*) [13]. Récemment, l'analyse de la taille des fragments d'ADN libre circulant, que l'on nomme fragmentomique, a permis d'évaluer la compaction de la chromatine, qui est une modalité de contrôle épigénétique de l'expression des gènes [14]. Ces analyses, possibles à partir d'un prélèvement sanguin ou salivaire, non invasif, pourraient aider à définir le risque de malignité et ainsi orienter les indications de résection chirurgicale.

L'analyse de la biologie tumorale pourrait également aider à anticiper certains échecs « prévisibles » de la chirurgie, évitant ainsi des résections inutiles. Un bilan de résécabilité réalisé en amont de la chirurgie permet de prédire les chances de la chirurgie pour aboutir à une résection de la tumeur avec des marges de tissus sains (R0). Nous avons utilisé les données du TCGA afin d'estimer l'existence possible d'un lien entre la mise en évidence de marges chirurgicales envahies, et l'analyse biologique des CÉTC selon leurs localisations [15]. Dans une localisation tumorale primaire (les cancers de la langue), un profil d'expression de trois gènes (*CCDC66*

[*coiled-coil domain-containing 66*], *ZRANB2* [*zinc finger RANBP2-type containing 2*], *VCPKMT* [*valosin-containing protein lysine methyltransferase*]) codant des protéines encore peu étudiées et dont les fonctions sont essentiellement prédites *in silico*, est ainsi apparu très significativement associé au statut de « marges envahies ». Ce profil d'expression de gènes a pu être relié à l'envahissement des marges, avec une bonne performance, indépendamment du score TNM [15]. À l'examen anatomopathologique, les cancers de la langue portant cette signature présentaient des niveaux de prolifération importante, un stroma relativement pauvre et une croissance avec infiltrations [15]. Cette première étude, qui nécessite d'être confirmée, suggère que l'analyse biologique tumorale pourrait être une aide à la définition de la résécabilité pour certaines tumeurs linguales. Prédire cet échec de l'exérèse permettrait alors, peut-être, d'éviter des résections délétères pour le patient et de privilégier des traitements plus généraux et moins destructeurs.

Au-delà de la stricte décision, positive ou négative, d'indications de résections chirurgicales, l'analyse de la biologie tumorale pourrait être une aide dans le choix de la procédure chirurgicale envisagée, par exemple, pour de petites tumeurs sans extension lymphatique apparente [6]. Dans ces situations, il est possible de proposer une chirurgie mini-invasive et de remplacer un curage ganglionnaire par une simple surveillance. En l'absence d'extension ganglionnaire apparente, les tumeurs oropharyngées sont candidates pour une résection transorale. L'approche mini-invasive impose néanmoins de consolider la stratification des tumeurs cN0 car elle est associée au risque de devoir « reprendre » la chirurgie mini-invasive avec une chirurgie classique, par cervicotomie, éventuellement suivie d'une radiochimiothérapie adjuvante. Pour éviter des approches chirurgicales mini-invasives qui aboutiraient à des parcours patients complexes, voire potentiellement dangereux, le diagnostic de non-extension ganglionnaire nécessite d'être fiable [6]. Certaines analyses moléculaires des tumeurs, possédant une valeur prédictive négative, pourraient ainsi être utiles. Afin de consolider les conclusions obtenues par imagerie, il pourrait être intéressant d'évaluer les variations du nombre de copies de gènes dans l'ADN circulant, l'invasion ganglionnaire étant très liée à l'instabilité génomique [16]. Idéalement, une confirmation biologique du statut cN0 permettrait alors peut-être de limiter l'intervention chirurgicale à la localisation primaire, en remplaçant le curage ganglionnaire par une surveillance clinique.

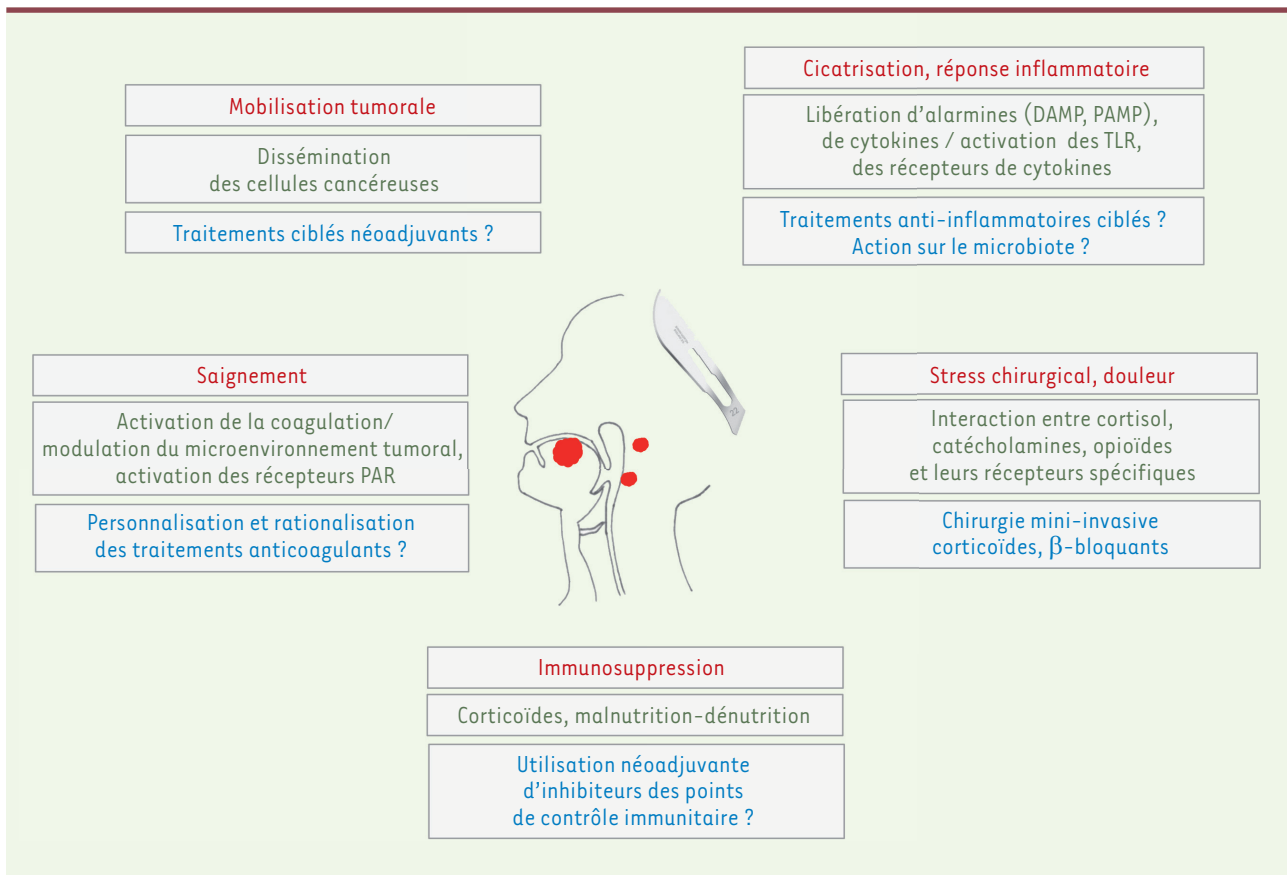


Figure 2. Événements biologiques associés à l'intervention chirurgicale et complexité de la période péri-opératoire. Cinq conséquences majeures de l'acte chirurgical sont présentées (en rouge), ainsi que les événements biologiques qui y sont associés (en vert), et les possibilités thérapeutiques éventuelles (en bleu). On note la multitude et la complexité des événements biologiques caractérisant la période péri-opératoire pour les patients présentant un CETC. Les PAR (*protease-activated receptors*) sont des récepteurs qui interagissent en particulier avec les protéases de la cascade de coagulation. Les DAMP (*damage-associated molecular patterns*) sont des motifs moléculaires associés aux dégâts tissulaires et cellulaires. Les PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) sont des produits microbiens dont le mode d'action s'apparente à celui des DAMP. En particulier, ils sont connus pour activer les récepteurs Toll-like (*Toll-like receptors*, TLR).

La biologie tumorale et la période péri-opératoire : l'exemple du coagulum tumoral

La période péri-opératoire recouvre les jours, voire les semaines, qui entourent la réalisation de l'acte chirurgical [17, 18]. Biologiquement, cette période est rendue complexe par les différentes interventions médicales réalisées chez le patient plus ou moins simultanément : exposition à des agents anesthésiques, à un traitement antibiotique ou à des anticoagulants. L'acte chirurgical, en lui-même, a des effets sur la réponse inflammatoire, sur la cicatrisation, ou sur l'activation du processus de coagulation, qui s'ajoutent à la mobilisation de la tumeur et des tissus environnants, et aux éventuelles comorbidités (fragilité des patients, éventuelle obésité, etc.) (Figure 2). Sans ignorer ces multiples paramètres, la prise en charge chirurgicale actuelle des CETC méconnaît leur impact sur les cellules cancéreuses et le microenvironnement tumoral. Cette absence de prise en compte pourrait pourtant expliquer pourquoi même une résection tumorale

parfaitement réalisée techniquement n'empêche pas totalement les récurrences. Partant du constat que la multitude des mécanismes biologiques compliquait la prédiction de l'issue de la chirurgie, et notamment les récurrences tumorales, la période péri-opératoire a ainsi été comparée à une « roulette russe » [17].

L'étude du coagulum tumoral (le terme coagulum reflète l'étude des gènes codant les acteurs de la coagulation et de la fibrinolyse) révèle la complexité de cette période, mais illustre aussi les opportunités offertes par l'étude de la biologie de système des tumeurs humaines [19, 20] (Figure 3).

La coagulation consiste en une cascade biochimique essentielle à l'hémostase, avec l'activation de la thrombine, une protéase qui clive le fibrinogène en fibrine et assure sa polymérisation [19]. La formation d'un caillot de fibrine suite à un saignement aigu est

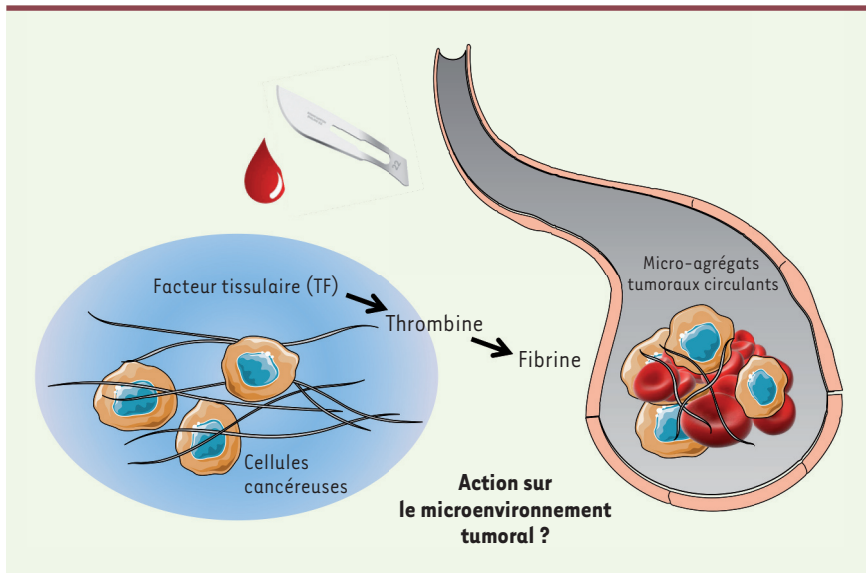


Figure 3. Conséquences tumorales de l'activation de la cascade de la coagulation sur les CETC. Comme quasiment toutes les tumeurs solides, les CETC établissent un état localement hypercoagulant du fait de leur forte expression du facteur tissulaire (TF). L'activation de la coagulation a lieu aussi bien dans les vaisseaux tumoraux que dans le compartiment interstitiel. Dans les suites d'une chirurgie de résection tumorale, l'activation de la coagulation résultant des saignements pourrait agir sur la tumeur (par exemple, par l'intermédiaire de la formation d'un réseau de fibrine, avec des effets pro-inflammatoires éventuels, voire des effets directs sur les cellules cancéreuses exprimant certains récepteurs des protéases de la coagulation, comme

la thrombine). La formation de micro-embolus tumoraux circulants pourrait directement découler des propriétés intrinsèques du coagulum des cellules cancéreuses. En favorisant la dissémination des cellules cancéreuses et en assurant leur protection vis-à-vis des effecteurs de l'immunité anti-tumorale, les caractéristiques intrinsèques du coagulum tumoral pourraient conditionner le risque de récurrence cancéreuse post-chirurgicale.

une étape précoce importante de la réparation tissulaire. La fibrinolyse, essentiellement assurée par la plasmine, permet ensuite le remodelage tissulaire et les étapes finales de la réparation. L'existence quasi-constante d'états hypercoagulants associés aux tumeurs, de même que la fréquence élevée des complications thromboemboliques systémiques pour certains types de tumeurs, ont été très tôt décrites [21]. En provoquant inévitablement des saignements, la chirurgie active le processus de coagulation. La prévention des complications thromboemboliques impose d'ailleurs chez les patients opérés une thromboprophylaxie (par traitement par HBPM, ou héparines de bas poids moléculaire) [21].

L'analyse des coagulomes de différents types de tumeurs humaines a révélé leur extrême variabilité (Figure 3). Les tumeurs épidermoïdes de la cavité orale sont les tumeurs qui expriment (en moyenne) les plus hauts niveaux du gène *F3* codant le facteur tissulaire (*tissue factor*), le principal activateur de la coagulation [19]. L'activation locale de la coagulation confère au tissu plusieurs propriétés physiques qui sont retrouvées dans le microenvironnement tumoral (hypoxie, fibrose, pression interstitielle élevée, formation d'une barrière contre l'attaque des cellules immunitaires) [20]. La coagulation pourrait ainsi moduler le comportement des cellules tumorales, surtout après l'intervention chirurgicale (Figure 3). Les protéases participant à la coagulation, comme la thrombine, interagissent avec des récepteurs spécifiques, tels que les PAR (*protease-activated receptor*), PAR1-4, qui sont présents à la surface des cellules cancéreuses et de certains types cellulaires du microenvironnement tumoral (les plaquettes, les fibroblastes et les cellules monocytaires/macrophagiques). Les mécanismes par lesquels l'activation de la coagulation module le

microenvironnement tumoral, et les conséquences sur la tumeur, ont fait l'objet d'une revue détaillée [20]. L'hétérogénéité des coagulomes tumoraux, en fonction des types de tumeurs mais aussi selon chaque tumeur prise individuellement, suggère que chaque cancer pourrait répondre de façon différente à l'activation de la coagulation induite par la chirurgie. Apprécier de façon précise, pour chaque patient, les conséquences de la chirurgie sur le tissu tumoral permettrait donc de proposer une prise en charge péri-opératoire optimisée, conçue pour être plus efficacement anti-tumorale [20]. Les biomarqueurs de la coagulation pourraient ainsi trouver un intérêt pour apprécier le risque de récurrence post-chirurgicale des cancers de la tête et du cou, comme cela est suggéré par des études récentes [22, 23].

Identifier les tumeurs à risque et les récurrences tumorales post-chirurgicales

Actuellement, l'évaluation de l'agressivité des tumeurs de la tête et du cou, utile à la détermination du risque de récurrence, repose sur l'imagerie, puis, après la chirurgie, sur l'examen anatomopathologique de la pièce réséquée [24]. L'invasion angiolymphatique et la rupture capsulaire ganglionnaire sont des critères d'agressivité tumorale reconnus, auxquels sont adjoints la recherche de l'invasion péri-neurale (une présentation anatomopathologique agressive de la tumeur qui

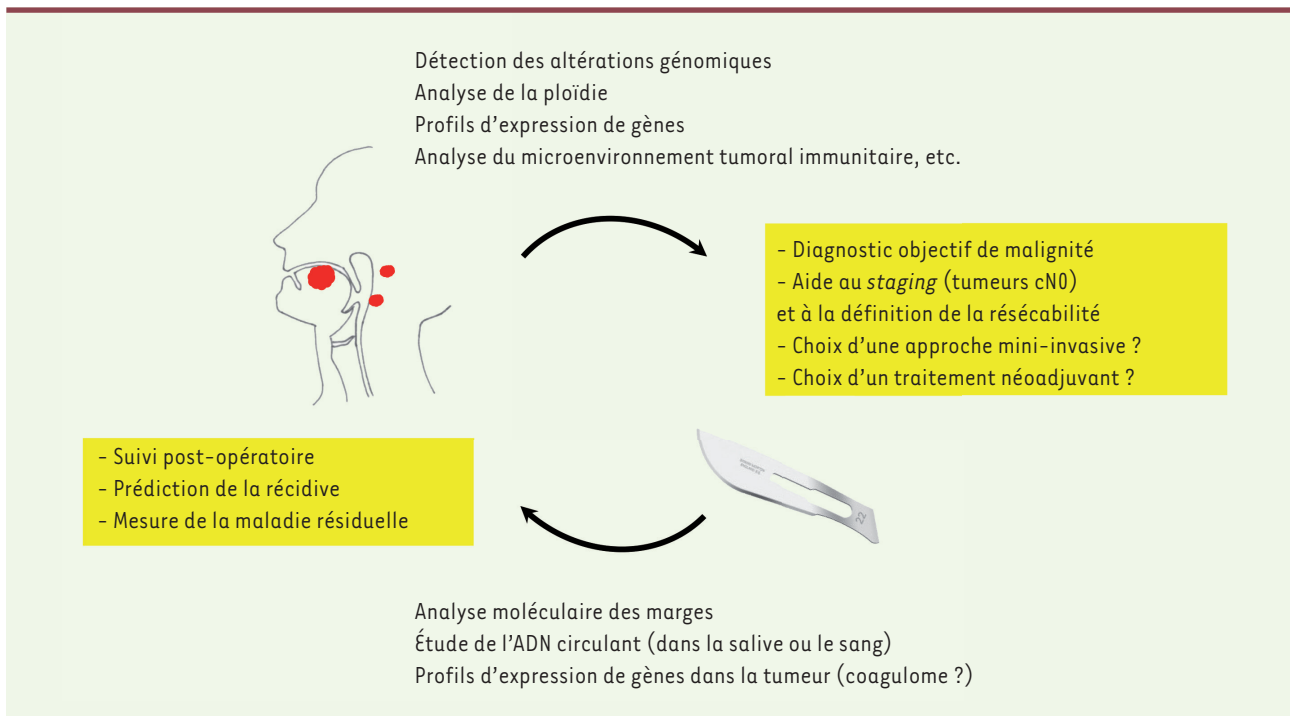


Figure 4. Représentation schématique des situations où l'analyse de la biologie tumorale pourrait influencer la prise en charge chirurgicale, et des effets de la chirurgie sur les CETC. On note le large éventail des situations où la prise en charge chirurgicale des CETC pourrait bénéficier de la réalisation d'analyses biologiques sur le matériel tumoral. Réciproquement, la chirurgie a des effets généraux et locaux qui se répercutent sur la biologie tumorale, qui pourraient favoriser la récurrence. Une prise en compte précise, fondée sur une compréhension moléculaire de ces événements, permettrait une optimisation de l'efficacité des procédures chirurgicales dans les CETC.

engaine certaines fibres nerveuses [25]) ou la mesure de la profondeur d'invasion de la tumeur. Des études ont révélé une corrélation entre les analyses transcriptomiques du tissu tumoral et les paramètres histologiques de gravité, montrant l'applicabilité de ces méthodes pour l'évaluation de l'invasion angiolymphatique, pour l'examen de la rupture capsulaire ganglionnaire, ou pour l'estimation du pronostic et du risque de récurrence après un traitement combiné (chirurgie associée à une radio(chimio) thérapie adjuvante) [26-29]. L'étude de l'invasion périneurale (IPN) illustre le potentiel des analyses moléculaires pour standardiser les pratiques chirurgicales, et éventuellement aider à prédire les récurrences post-chirurgicales des tumeurs [30]. Sur la base des données du TCGA, nous avons proposé pour les CETC une signature d'expression de gènes associée à l'IPN et adaptée à l'examen standardisé de cette présentation histologique agressive [30]. L'analyse de cette signature a permis de montrer sa spécificité : les profils de gènes associés à l'IPN sont distincts de ceux associés à l'invasion angiolymphatique. Surtout, les profils liés à l'IPN sont détectés dans 15 % des tumeurs opérées sans évidence de critères de risque de récurrence « forts » (rupture capsulaire ganglionnaire ou marges chirurgicales envahies). Pourtant, les patients porteurs de tumeurs présentant le « profil IPN » sont plus susceptibles aux récurrences et présentent une mortalité globale plus importante, suggérant l'intérêt d'évaluer cette signature pour anticiper les récurrences tumorales post-chirurgicales [30]. Au-delà de l'IPN, les études de génomique permettent d'aborder

une grande variété de facettes de la biologie tumorale. Les études de systèmes offrent un champ large pour aborder la contribution des différentes composantes du microenvironnement tumoral et recouper ces connaissances avec celles issues de la période péri-opératoire. En plus de leur intérêt fondamental pour comprendre la récurrence, ces études permettent d'identifier de potentiels biomarqueurs [6].

L'analyse moléculaire des marges chirurgicales et la recherche d'une maladie résiduelle constituent une perspective prometteuse [31, 32]. Du fait des difficultés de l'échantillonnage et de la réalisation non standardisée de l'examen anatomopathologique, l'étude des marges chirurgicales est un exercice compliqué. Nous n'aborderons pas ici les multiples stratégies qui pourraient permettre de réaliser une chirurgie « augmentée », fondée par exemple sur la mesure de la fluorescence tissulaire, sur la recherche des anomalies vasculaires ou sur les profils biomoléculaires analysés par spectrométrie de masse [33]. Une étude moléculaire des marges pourrait permettre de détecter plus efficacement les cellules cancéreuses résiduelles. Comme pour le diagnostic des états potentiellement malins, la nature des anomalies génomiques qui sont

susceptibles d'être recherchées (génomique virale pour les cancers HPV, altérations génomiques ou épigénétiques) est le sujet de discussions [32]. Le temps et la lourdeur des analyses moléculaires constituent un obstacle à la réalisation extemporanée de l'analyse moléculaire des marges. Ce type d'analyses pourrait par contre avoir un intérêt comme outil pour l'évaluation carcinologique objective des procédures chirurgicales et péri-opératoires.

Les techniques de détection d'ADN libre peuvent être appliquées dans le cas de l'ADN de tumeur, celui-ci pouvant circuler dans le sang, ou être présent dans la salive ou d'autres fluides biologiques [34, 35]. L'application de ces techniques de biopsies liquides permet d'envisager l'extension du concept de maladie résiduelle de l'onco-hématologie à la carcinologie cervico-faciale [36-38]. En offrant la possibilité d'identifier rapidement les récurrences cancéreuses après une chirurgie, ce type d'analyses pourrait avoir un impact thérapeutique important pour les patients opérés [7]. Il reste néanmoins à réaliser des progrès pour uniformiser les pratiques et dégager un consensus concernant les types d'altérations génomiques susceptibles de produire un résultat prédictif qui soit fiable dans le contexte chirurgical.

Conclusion et perspectives : personnaliser la chirurgie grâce à l'analyse de la biologie tumorale

Les études que nous avons présentées montrent la variété des situations au cours desquelles la prise en compte de la biologie tumorale pourrait améliorer la résection chirurgicale des CETC (Figure 4). Ces études sont, pour la plupart, encore préliminaires, apportant plus une preuve de principe que l'identification de biomarqueurs cliniquement transposables. Des efforts importants de validation et de standardisation des analyses moléculaires restent à réaliser, surtout à l'heure où les concepts de biopsie liquide et d'explorations mini-invasives tendent à se généraliser [7]. Une meilleure connaissance fondamentale des événements moléculaires et des trajectoires empruntées par la transformation maligne aidera à définir les modalités optimales de détection des cellules cancéreuses.

L'interaction entre biologie tumorale et issue du geste chirurgical reste un domaine de recherche peu exploré, en particulier par rapport aux efforts de recherche réalisés en ce qui concerne les traitements médicaux des tumeurs avancées et métastatiques [1]. Les résultats prometteurs des traitements médicaux néoadjuvants, et notamment l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [39, 40] dans le contexte de la chirurgie, offrent des raisons d'espérer un regain d'intérêt. D'un point de vue clinique, l'apport de ces inhibiteurs administrés comme traitements néoadjuvants reste cependant à démontrer. Ils pourraient aider à limiter l'effet pro-disséminant tumoral de la chirurgie [8, 9]. Notons que l'utilisation de ces traitements néoadjuvants apporte un nouvel éclairage sur la période péri-opératoire en questionnant le dogme de la résection tumorale aussi rapide que possible. Ils devraient finalement aider les recherches sur les CETC en facilitant la réalisation d'études moléculaires sur les pièces chirurgicales réséquées [41]. ♦

SUMMARY

Toward precision surgery for Head and Neck tumors

Surgical resection is the most frequent curative treatment proposed to patients with head and neck cancers. It is currently integrated into specific therapeutic schemes and therapeutic stratification, but the surgical procedure itself as well as its evaluation do not rely on tumor biology. Here, we present a number of recent studies, mostly based on system analyses and genomics, that show how tumor analyses could help to: i) define the indications and the extent of surgical resections; ii) personalize the perioperative management; iii) facilitate the detection of post-surgical tumor recurrence. Overall, these studies provide a proof of principle that precision surgery, *i.e.* based on tumor biology, similarly to precision medicine, is applicable to head and neck cancers. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions Floriane Racine pour sa relecture critique du manuscrit. Les auteurs tiennent par ailleurs à remercier le CHU Amiens Picardie et la Ligue contre le cancer, comité de la Somme, pour leur soutien à nos recherches.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

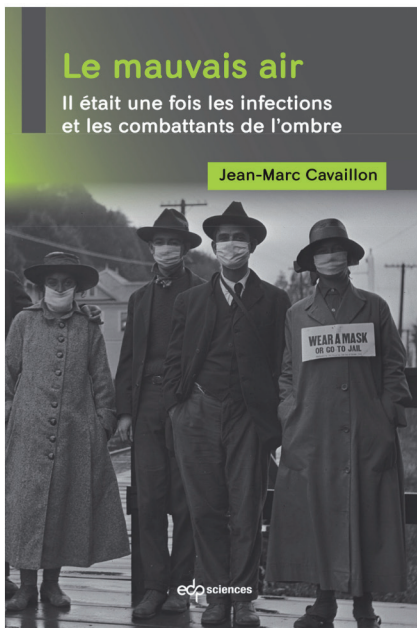
1. Sullivan R, Alatisse OI, Anderson BO, et al. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1193-224.
2. Boland GM, Meric-Bernstam F. The role of surgeons in building a personalized medicine program. *J Surg Oncol* 2015 ; 111 : 3-8.
3. Jordan B. Cancer : les trois époques de la Médecine Personnalisée. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 905-8.
4. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015 ; 517 : 576-82.
5. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018 ; 18 : 269-82.
6. Galmiche A, Saidak Z, Bouaoud J, et al. Genomics and precision surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2020 ; 481 : 45-54.
7. Saidak Z, Lailier C, Testelin S, et al. Contribution of Genomics to the Surgical Management and Study of Oral Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28 : 5842-54.
8. O'Donnell JS, Hoefsmit EP, Smyth MJ, et al. The Promise of Neoadjuvant Immunotherapy and Surgery for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 5743-51.
9. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020 ; 367 : eaax0182.
10. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 60-72.
11. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol* 2020 ; 102 : 104550.
12. Bouaoud J, Foy JP, Tortoreau A, et al. Early changes in the immune microenvironment of oral potentially malignant disorders reveal an unexpected association of M2 macrophages with oral cancer free survival. *Oncoimmunology* 2021 ; 10 : 1944554.
13. Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 745-59.
14. Lo YMD, Han DSC, Jiang P, Chiu RWK. Epigenetics, fragmentomics, and topology of cell-free DNA in liquid biopsies. *Science* 2021 ; 372 : eaaw3616.
15. Saidak Z, Pascual C, Bouaoud J, et al. A three-gene expression signature associated with positive surgical margins in tongue squamous cell carcinomas: Predicting surgical resectability from tumour biology? *Oral Oncol* 2019 ; 94 : 115-20.

RÉFÉRENCES

16. Schirmer MA, Beck J, Leu M, et al. Cell-Free Plasma DNA for Disease Stratification and Prognosis in Head and Neck Cancer. *Clin Chem* 2018 ; 64 : 959-70.
17. Ben-Eliyahu S. Tumor Excision as a Metastatic Russian Roulette: Perioperative Interventions to Improve Long-Term Survival of Cancer Patients. *Trends Cancer* 2020 ; 6 : 951-9.
18. Galmiche A, Saidak Z, Bettoni J, et al. Therapeutic Perspectives for the Perioperative Period in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC). *Front Oral Health* 2022 ; 2 : 764386.
19. Lottin M, Soudet S, Fercot J, et al. Molecular Landscape of the Coagulome of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022 ; 14 : 460.
20. Galmiche A, Rak J, Roumenina LT, Saidak Z. Coagulome and the tumor microenvironment: an actionable interplay. *Trends Cancer* 2022 ; S2405-8033(21)00261-2.
21. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers* 2022 ; 8 : 11.
22. Liang YJ, Mei XY, Zeng B, et al. Prognostic role of preoperative D-dimer, fibrinogen and platelet levels in patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2021 ; 21 : 122.
23. Caruntu A, Moraru L, Lupu M, et al. The Hidden Treasures of Preoperative Blood Assessment in Oral Cancer: A Potential Source of Biomarkers. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13 : 4475.
24. Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : e313-26.
25. Saidak Z, Lailler C, Clatot F, Galmiche A. Perineural invasion in head and neck squamous cell carcinoma: background, mechanisms, and prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 ; 28 : 90-5.
26. van Hooff SR, Leusink FK, Roepman P, et al. Validation of a gene expression signature for assessment of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4104-10.
27. Wang W, Lim WK, Leong HS, et al. An eleven gene molecular signature for extra-capsular spread in oral squamous cell carcinoma serves as a prognosticator of outcome in patients without nodal metastases. *Oral Oncol* 2015 ; 51 : 355-62.
28. Schmidt S, Linge A, Zwanenburg A, et al. Development and Validation of a Gene Signature for Patients with Head and Neck Carcinomas Treated by Postoperative Radio(chemo)therapy. *Clin Cancer Res* 2018 ; 24 : 1364-74.
29. Brooks JM, Menezes AN, Ibrahim M, et al. Development and Validation of a Combined Hypoxia and Immune Prognostic Classifier for Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 5315-28.
30. Saidak Z, Clatot F, Chatelain D, Galmiche A. A gene expression profile associated with perineural invasion identifies a subset of HNSCC at risk of post-surgical recurrence. *Oral Oncol* 2018 ; 86 : 53-60.
31. Clark DJ, Mao L. Understanding the surgical margin: a molecular assessment. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2017 ; 29 : 245-58.
32. Pierik AS, Leemans CR, Brakenhoff RH. Resection Margins in Head and Neck Cancer Surgery: An Update of Residual Disease and Field Cancerization. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13 : 2635.
33. Ogrinc N, Saudemont P, Takats Z, et al. Cancer Surgery 2.0: Guidance by Real-Time Molecular Technologies. *Trends Mol Med* 2021 ; 27 : 602-15.
34. Sanz-Garcia E, Zhao E, Bratman SV, Siu LL. Monitoring and adapting cancer treatment using circulating tumor DNA kinetics: Current research, opportunities, and challenges. *Sci Adv* 2022 ; 8 : eabi8618.
35. Honoré N, Galot R, van Marcke C, et al. Liquid Biopsy to Detect Minimal Residual Disease: Methodology and Impact. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13 : 5364.
36. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 293ra104.
37. Romani C, Salviato E, Paderno A, et al. Genome-wide study of salivary miRNAs identifies miR-423-5p as promising diagnostic and prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma. *Theranostics* 2021 ; 11 : 2987-99.
38. Fung SYH, Chan KCA, Wong EWY, et al. Droplet digital PCR of tumor suppressor methylation in serial oral rinses of patients with HNSCC. *Head Neck* 2021 ; 43 : 1812-22.
39. Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. *Clin Cancer Res* 2020 ; 26 : 5140-52.
40. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020 ; 6 : 1563-70.
41. Marron TU, Galsky MD, Taouli B, et al. Neoadjuvant clinical trials provide a window of opportunity for cancer drug discovery. *Nat Med* 2022 ; 28 : 626-9.

TIRÉS À PART

A. Galmiche



'Wear a mask or go to jail'

L'histoire du combat contre les infections

L'auteur relate les efforts des savants tout au long de l'histoire pour lutter contre les infections, offrir les traitements antiseptiques ou antibiotiques, et prévenir les maladies infectieuses. Il rappelle l'usage des masques initié au XVIIe siècle, l'extraordinaire saga de la vaccination accompagnée de la concomitante réticence face aux vaccins. Il met en parallèle de surprenants analogies entre des événements historiques et des événements associés à la pandémie de COVID-19.

ISBN : 978-2-7598-2678-0 342 pages - 24€ TTC
En vente sur la boutique.edpsciences.org