

Quelques messages choisis de l'ECCO 17

Philippe A. Coucke

Chef du Service de Radiothérapie, CHU de Liège, ULg

Fin septembre, s'est tenu à Amsterdam le congrès de l'ECCO. Nous vous proposons ici un aperçu de quelques tendances en matière de multidisciplinarité, de développements scientifiques et de limitations budgétaires, tendances qui peuvent être en conflit les unes avec les autres. Nous abordons également quelques développements spécifiques de la radiothérapie.

Quelle était la température générale?

Le 17^e congrès de l'ECCO (*European Cancer Congress*), qui a eu lieu à Amsterdam en septembre 2013, détient le record du nombre de résumés scientifiques (3.306) et de participants (18.000 provenant de 120 pays). Le chiffre des communications scientifiques, qu'elles soient orales ou sous forme de poster, illustre le problème de la médecine d'aujourd'hui: la surcharge en informations (*information overload*). À la fin juillet 2012, il y avait déjà 21.953.042 publications médicales référencées dans PubMed. Le nombre d'essais contrôlés publiés par jour, tous domaines médicaux confondus, est de 75 et le nombre de revues systématiques publiées est de 11 par jour (source: congrès de l'ISQua – *International Society for Quality in Health Care* – en 2013 à Edimbourg). Dans un tel foisonnement de données, il devient illusoire de maintenir à jour ses propres connaissances. Comment, dans un tel contexte, différencier l'essentiel de l'accessoire, comment choisir la technique à implémenter rapidement en routine clinique, comment faire des choix pour allouer de façon plus rationnelle des ressources limitées? Il va falloir déterminer ce qui est prioritaire et, à partir de là, établir ce que certains appellent des sets ABC (*Agreed Basic Care*) basés sur des «standards» mis à jour de façon régulière et disponibles sous forme informatisée (ISQua 2013). Cette informatisation pourrait aussi amener le monde médical à plus se conformer à ces standards. Le contexte économique actuel nous pousse indéniablement à réfléchir et à faire des choix: tout ne sera plus disponible, ni possible pour tous.

Ceci étant dit, pouvons-nous quand même distiller un certain nombre de messages de ce méga-meeting? Le message clé est souligné par le président de l'ECCO, Cornelis van de Velde: ce congrès a pour vocation de stimuler la rencontre et la multidisciplinarité. Il aurait été préférable, me semble-t-il, d'utiliser le terme interdisciplinarité, qui fait plus allusion à une réelle interaction et interdépendance entre les différentes mouvances médicales du domaine de l'oncologie. Le message du président reflète la vision de l'ECCO: «tendre vers la multidisciplinarité en intégrant l'expertise et la compréhension des différentes professions et parties prenantes qui constituent la communauté oncologique, afin d'obtenir le meilleur devenir possible pour les patients, prenant en considération les tendances qui influencent le cancer, la complexité de la maladie et la spécificité de chaque patient». Il devient de plus en plus évident que le patient est un membre à part entière de l'équipe interdisciplinaire. Les Anglo-Saxons appellent cette philosophie «*empowerment*» des patients. Elle requiert une information transparente, complète et abordable pour chaque patient. Une organisation comme EUROPA DONNA prône par exemple la participation des patients dans le dessin des essais contrôlés afin que ces essais mettent en avant les intérêts directs des patients.

Cette recherche de participation du patient dans le processus de soins se doit d'aller au-delà de la période dédiée à la prise en charge du cancer. L'amélioration de la survie nous amène à la nécessité de réfléchir avec nos patients sur la prise en charge des suites et séquelles de ces traitements oncologiques. On évoque aujourd'hui la possibilité de passeports électroniques de santé et de programmes transnationaux qui visent une meilleure prise en charge de «l'après». Ce type d'approche fait d'ailleurs l'objet d'un financement par l'Europe (FP-7) à travers le projet ENCCA (*European Network for Cancer research in Children and Adolescents*).

Dans ce contexte économiquement de plus en plus difficile, il nous appartiendra aussi de définir ce qui semblera éthiquement, d'un point de vue individuel et sociétal, encore acceptable de proposer pour chaque patient. Si la visée du traitement est palliative, il nous faudra répondre à partir de quand, il n'est plus souhaitable de proposer un traitement oncologique, quel qu'il soit. Ce genre de question mérite une attention particulière de la part du monde médical afin d'éviter au maximum les surtraitements, qui ne bénéficient ni au patient individuellement ni à la société. N'oublions pas que l'Organisation mondiale de la Santé définit les «soins palliatifs» comme des soins qui améliorent la qualité de vie des patients et de leurs proches. Ceci implique une prise en charge adéquate de la souffrance physique, mais aussi une prise en considération des dimensions spirituelles et psychosociales. Trop souvent, dans notre pratique journalière, nous sommes confrontés à des situations où nous faisons l'amer constat d'une intervention beaucoup trop tardive des équipes de soins palliatifs et du manque de structures adéquates pour recevoir ces patients. Et pourtant, la littérature démontre l'impact significativement supérieur en termes de qualité de vie, voire même en survie, lié à cette prise en charge palliative par rapport à une approche plus «oncologique» (1-4).

L'approche oncologique adaptée aux spécificités du patient et de la tumeur

Puisque l'ECCO évoque la spécificité du patient, il faut envisager l'approche individuelle. N'est-ce pas là un paradoxe entre volonté de standardisation d'une part et volonté d'individualiser les traitements d'autre part?

L'approche individuelle requiert bien entendu une spécification des caractéristiques de chaque tumeur chez chaque patient. Le séquençage poussé démontre aujourd'hui qu'il y a une énorme diversité et une très grande hétérogénéité inter- et intra-tumorale, mais que cette variation est aussi temporelle. Il y a en effet une évolution des caractéristiques tumorales dans le temps, changement poussé par des forces darwiniennes de sélection. On comprend donc rapidement les difficultés qui se présentent pour définir un traitement sur la base de l'analyse initiale de la tumeur. Considérons par exemple le traitement adjuvant post-opératoire: la population cellulaire ciblée correspond aux cellules tumorales circulantes (CTC) et aux micro-métastases. Ces cellules «résiduelles», sous l'influence des forces darwiniennes d'évolution et de sélection, auront des caractéristiques qui risquent fort d'être très différentes des populations cellulaires qui constituaient la masse tumorale primaire. Il semble donc assez logique de croire que des traitements systémiques, décidés sur base des caractéristiques cellulaires initiales, ne seront pas

forcément très efficaces pour ces «nouvelles cibles» cellulaires. Il faudra dès lors envisager de spécifier les caractéristiques moléculaires de ces nouvelles cibles, mais également envisager de tracer les changements au décours des traitements et du temps. Ceci ouvre de toutes nouvelles voies en matière de diagnostic et de traitement (5-10).

Par ailleurs, se limiter uniquement à la connaissance et à la compréhension de cellules tumorales sans tenir compte de l'environnement est tout aussi restrictif comme approche (11-13).

Le dysfonctionnement de l'écosystème tumoral, qui est à l'origine de la progression de la tumeur, mérite tout autant notre attention. Cet écosystème est le résultat de l'interaction entre les cellules tumorales et les cellules du stroma (les cellules de l'organe hôte, y compris les fibroblastes, les cellules du système immunitaire, les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales). Une tumeur est donc un écosystème extrêmement hétérogène. Nous avons dégagé jusqu'à ce jour énormément de moyens pour la compréhension de l'hétérogénéité tumorale. Il nous faut élargir le spectre si nous voulons comprendre le dialogue entre la tumeur et l'hôte, ainsi que la manière dont ce dialogue va déterminer la réponse tumorale aux traitements.

Et pour les radiothérapeutes: des remises en question?

L'histoire est un éternel recommencement! Vous en voulez un exemple? L'irradiation post-opératoire de la chaîne mammaire interne (CMI) dans le contexte du cancer du sein (essai EORTC 22922-10925). Voilà un vieux démon qui refait surface: il y eut un temps où la radiothérapie post-opératoire dans un cancer du sein était considérée comme délétère car présentant le potentiel d'être cardiotoxique à long terme (14). Dès lors, beaucoup d'équipes de radiothérapie se sont abstenues d'irradier la CMI afin de préserver le bénéfice en contrôle local et en survie qu'on observe grâce à la radiothérapie post-opératoire. Cet essai de l'EORTC, présenté pendant la première session présidentielle, déstabilise donc le monde de la radiothérapie, et ce pour différentes raisons (15). Beaucoup d'entre nous pensent qu'il n'est peut-être pas souhaitable de faire machine arrière. Ils basent leur attitude sur trois arguments.

Le premier argument est que cet essai a été conduit il y a de nombreuses années et qu'on ne peut raisonnablement faire abstraction de l'évolution de l'efficacité des traitements systémiques adjuvants. Le deuxième argument est que la différence en survie globale est de 1,6%, et ce après un suivi médian de

10 ans (80,7% vs 82,3%). La différence la plus marquée concerne la survie sans métastases (78% vs 75%). On peut donc penser que les nouveaux traitements systémiques utilisés aujourd'hui – plus particulièrement efficaces sur ce paramètre-là – vont annihiler l'effet significatif observé dans l'essai. Le troisième argument est le risque de toxicité tardive. Même si les techniques de radiothérapie ont bien entendu évolué, il n'en reste pas moins que nous aimerions connaître les différences en toxicité tardive, plus particulièrement dans un contexte de traitements systémiques qui sont notoirement cardiotoxiques. Les radiothérapeutes boudent un peu ce «succès thérapeutique», certes significatif statistiquement, mais dont l'ampleur réelle est limitée. Mais c'est là tout le paradoxe de la radiothérapie: nous nous devons de nous intéresser à l'efficacité locale et à la survie, mais aussi évaluer la toxicité à long terme. Ce dernier facteur rend toute étude contrôlée en radiothérapie particulièrement difficile à conduire et fragilise bien entendu son interprétation. On pourra toujours servir l'argument que l'intensité des traitements systémiques n'est plus comparable aujourd'hui à ceux qui ont été appliqués aux patientes dans l'essai.

Définir qui peut bénéficier d'un traitement adjuvant de radiothérapie après mastectomie est une autre question souvent débattue parmi les radiothérapeutes. L'importance relative des caractéristiques morphologiques de la tumeur et des ganglions ainsi que ses spécificités immuno-histochimiques sont malmenées dans tous les sens par ceux qui croient et ceux qui ne croient pas à l'intérêt de ces traitements post-mastectomie. C'est un doux euphémisme de clamer aujourd'hui qu'en la matière il n'y a pas de consensus fermement établi! Nous attendons avec impatience une signature moléculaire qui nous permettrait de distinguer le groupe «à faible risque» du groupe «à haut risque» de rechute locale. Un peu à l'image de ce qui a été fait pour distinguer le groupe à risque de rechute du cancer du sein (locale et/ou à distance) (16-20). Peut-être que l'analyse de l'expression de 7 gènes, effectuée sur 191 échantillons congelés provenant des patientes traitées dans le contexte de l'étude DBCG82bc (*Danish Breast Cancer study Group*), va nous permettre de distinguer la sous-population de patientes chez qui l'adjonction de cette radiothérapie post-mastectomie ferait fondre significativement le risque de rechute locale (85% versus 31%) (21). Une telle approche serait bien entendu également la bienvenue afin d'y voir plus clair dans l'essai EORTC 22922-10925, et ce afin d'éviter d'irradier inutilement une cohorte considérable de patientes qui n'ont pas vraiment un risque plus élevé de rechute locale et/ou régionale.

Dans le domaine du cancer du sein, les Anglais confirment que le traitement à fractionnement conventionnel (50Gy en 25 fractions) a totalement disparu de la routine et a été remplacé, grâce aux données du START B (*Standardization of Breast Radiotherapy*), par 40Gy en 15 fractions. Non seulement le contrôle local n'est pas diminué, mais le taux de complications semble moindre (22, 23). Les Anglais continuent de raccourcir la durée de traitement en testant aujourd'hui la radiothérapie sur une semaine (*FAST Forward trial*). Ceci aura des conséquences majeures sur la disponibilité des machines et les flux de patientes dans les services de radiothérapie, puisque cette population représente une fraction importante de l'activité en routine (24, 25).

Et pour les radiothérapeutes: des nouveaux concepts?

Reprenons simplement le concept de l'hétérogénéité tumorale expliquée par des variations de densité cellulaire, de micro-environnement, de taux d'oxygène et d'expression génique. Cette hétérogénéité détermine notamment la réponse aux radiations ionisantes. Considérer la masse tumorale comme homogène, sur laquelle on effectue une prescription de dose uniforme, sera bientôt un héritage du passé: la radiothérapie personnalisée fera appel à l'imagerie morphologique et fonctionnelle (PET avec différents types de traceurs, spectroscopie par résonance magnétique), tiendra idéalement compte des changements pendant le décours de cette radiothérapie et sera associée à des traitements qui ciblent les populations cellulaires plus résistantes (26-29). Les énormes progrès techniques nous permettent aujourd'hui de concevoir des traitements de plus en plus ciblés en dose en évitant au maximum les effets secondaires au niveau des tissus sains. Cette précision topographique ouvre de nouvelles perspectives de modulation «sélective» de la réponse aux radiations ionisantes. On peut augmenter l'indice thérapeutique en ajoutant des substances qui ciblent sélectivement, par exemple, la surexpression tumorale de facteurs de croissance ou la réponse immunitaire. Hormis le ciblage de ce qui caractérise les cellules tumorales et leur croissance, on peut aussi envisager de cibler les cellules «saines», qui constituent les interlocuteurs privilégiés de ces cellules tumorales dans cet écosystème tumoral dérégulé. En radiothérapie, on s'intéressait historiquement à cibler tous les mécanismes liés à la progression dans le cycle cellulaire, les réparations de l'ADN, le transfert des signaux de la surface vers le noyau et les mécanismes de contrôle de la mort cellulaire. Aujourd'hui, on s'intéresse à tous les mécanismes qui ont trait à la survie cellulaire en milieu hypoxique ainsi qu'aux interactions entre les cellules tumorales et la matrice extracellulaire.

Un concept particulièrement intéressant, pour nous radiothérapeutes, semble venir de l'immuno-modulation pour le traitement des mélanomes. Il a été démontré que l'augmentation de l'activité des cellules T cytotoxiques par l'utilisation de l'ipilimumab et la modulation de la mort programmée par le nivolumab et le lambrolizumab sont bénéfiques pour le patient. Ce qui nous semble particulièrement porteur, c'est l'association de ces anticorps monoclonaux avec la radiothérapie, et ce partant du principe que la destruction de la tumeur par la radiothérapie est à l'origine d'un largage d'antigènes, créant ainsi un stimulus supplémentaire pour les cellules T (30, 31). On ne peut s'empêcher d'évoquer un autre héritage du passé, à savoir «l'effet abscopal», déjà observé par certains radiothérapeutes qui voyaient certaines lésions fondre en dehors du volume irradié.

Conclusions

Quel étonnant contraste entre les perspectives apportées par les connaissances illimitées, tous domaines confondus, et les restrictions budgétaires inévitables et socialement et éthiquement défendables. L'ère de tout pour tous a vécu! À nous d'optimiser au maximum les traitements en routine, à nous d'éviter des pratiques non compatibles avec le principe ABC, et ce afin de mieux utiliser les ressources techniques et humaines rendues ainsi disponibles (on élimine tout ce qui n'est pas efficace et tout ce qui n'améliore pas la qualité de vie des patients). Ces ressources ainsi libérées pourraient être judicieusement utilisées pour déterminer ce qui pourrait vraiment changer les paradigmes de traitement et augmenter de façon cliniquement significative l'efficacité. Citons en guise de conclusion le chirurgien orthopédique allemand Marcus Froehling: «C'est paradoxalement par l'industrialisation (lire standardisation) de la santé que l'on peut humaniser (lire individualiser) davantage les soins».

Références

- Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Ternel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(5):349-63.
- Hydeman J. Improving the integration of palliative care in a comprehensive oncology center: increasing primary care referrals to palliative care. *Omega* 2013;67(1-2):127-34.
- Kamal AH. Time to define high-quality palliative care in oncology. *J Clin Oncol* 2013;31(24):3047.
- Rangachari D, Smith TJ. Integrating palliative care in oncology: the oncologist as a primary palliative care provider. *Cancer J* 2013;19(5):373-8.
- Rosenfeld N. Noninvasive monitoring of cancer dynamics using circulating tumor DNA. *Eur J Cancer* 2013;49(5):569.
- Bidard FC, Fehm T, Vidal-Martinez J, et al. Circulating tumor cells before and during therapy in metastatic breast cancer: an individual patient data pooled analysis of European studies. *Eur J Cancer* 2013;49(5):5400.
- Ignatiadis M. Circulating tumor cells as a liquid biopsy in breast cancer: are we there yet? *Eur J Cancer* 2013;49(5):568.
- Auer M, Pristauz G, Petru E, et al. Complex tumor genomes inferred from plasma DNA of patients with metastatic breast cancer by whole-genome sequencing. *Eur J Cancer* 2013;49(5):5399.
- Onstken W, Gratama JW, Foekens JA, Sleijfer S. Towards a personalized breast cancer treatment approach guided by circulating tumor cell (CTC) characteristics. *Cancer Treat Rev* 2013;39(7):691-700.

- Schindlbeck C, Andergassen U, Hofmann S, et al. Comparison of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood and disseminated tumor cells in the bone marrow (DTC-BM) of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(6):1055-62.
- Maes H, Rubio N, Gang AD, Agostinis P. Autophagy: shaping the tumor microenvironment and therapeutic response. *Trends Mol Med* 2013;19(7):428-46.
- McCarthy SA, Mufson RA, Pearce EJ, Rathmell JC, Howcroft TK. Metabolic reprogramming of the immune response in the tumor microenvironment. *Cancer Biol Ther* 2013;14(4):315-8.
- Shiao SL, Coussens LM. The tumor-immune microenvironment and response to radiation therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010;15(4):411-21.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71(1):7-14.
- Poortmans P, Kirkove C, Budach V, et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 2013;49(5):51.
- Ahn SG, Lee HM, Lee HW, et al. Prognostic discrimination using a 70-gene signature among patients with estrogen receptor-positive breast cancer and an intermediate 21-gene recurrence score. *Int J Mol Sci* 2013;14(12):23685-99.
- Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint(R)) in hormone receptor-positive, lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2-negative early stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(2):759-68.
- Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):739-49.
- Mittelpfeiffer L, Saghatelian M, Wolf DM, et al. A gene signature for late distant metastasis in breast cancer identifies a potential mechanism of late recurrences. *Mol Oncol* 2013;7(5):987-99.
- Servant N, Bollet MA, Halfwerk H, et al. Search for a gene expression signature of breast cancer local recurrence in young women. *Clin Cancer Res* 2012;18(6):1704-15.
- Tramm T, Myhre S, Alsner J, et al. Development and validation of a gene profile predicting benefit of postmastectomy radiotherapy in high risk breast cancer - a study of gene expression in the DBCG82bc cohort. *Eur J Cancer* 2013;49(52):5401.
- Yarnold J. The long and short of radiation fractionation. *Eur J Cancer* 2013;49(52):536.
- Yarnold J, Bentzen SM, Sydenham M, Owen R, Bliss J. Estimation of an overall treatment time factor for local relapse after adjuvant radiotherapy for early breast cancer by the UK START Trialists' Group. *Eur J Cancer* 2013;49(52):5405.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086-94.
- Mukesh MB, Harris E, Collette S, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis: pooled results from two randomised trials. *Radiother Oncol* 2013;108(2):293-8.
- Lambin P. Radiomics: a new paradigm in the analysis of medical imaging data - the example of lung cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(52):552.
- Hoeben BA, Bussink J, Troost EG, Oyen WJ, Kaanders JH. Molecular PET imaging for biology-guided adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Acta Oncol* 2013;52(7):1257-71.
- Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, et al. Stability of FDG-PET radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol* 2013;52(7):1391-7.
- Schmid MP, Fidarova E, Potter R, et al. Magnetic resonance imaging for assessment of parametrial tumour spread and regression patterns in adaptive cervix cancer radiotherapy. *Acta Oncol* 2013;52(7):1384-90.
- Postow M. Immune modulation and radiotherapy: ipilimumab and melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49(52):512.
- Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):293-5.

Reçu: 26/12/2013 – Accepté: 07/01/2014