



The ESMO "Flower of Hope" award, designed by Marina Karella, is reproduced courtesy of the **European Society for Medical Oncology**.

Bimestriel - 6x par an

Onco est une publication réservée aux spécialistes impliqués dans le traitement et le diagnostic du cancer.

Tirage

2.900 exemplaires

Coordinateur de publication

Dr Alex Van Nieuwenhove

Rédaction

Dr Jean-Yves Hindlet

Secrétariat de rédaction

Stéphanie Héron

Production

Sandrine Virlée

Medical Director

Dominique-Jean Bouilliez

Publicité

Laurence Girasa

Editeur responsable

Dr Vincent Leclercq

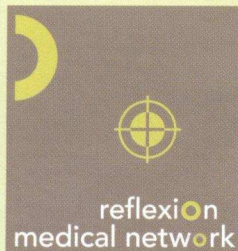
Abonnement annuel

120€



Membre de l'Union des Éditeurs de la Presse Périodique

Tous droits réservés, y compris la traduction, même partiellement. Paraît également en néerlandais.



Copyright

Reflexion Medical Network
Varenslaan 6 - 1950 Kraainem
Tél 02/785.07.20
Fax 02/731.33.55
www.rmnet.be

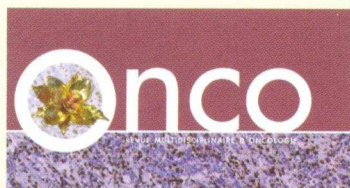
Dans l'ère des traitements systémiques efficaces, il devient primordial d'assurer le contrôle local

Il est indéniable que l'avènement des traitements ciblés ouvre de nombreuses opportunités pour l'amélioration potentielle du contrôle systémique de la maladie cancéreuse, en particulier quand il s'agit de maladie microscopique. N'allons pas trop vite: nous ne comprenons pas bien comment faire correctement la sélection des patients susceptibles de répondre à ces nouveaux traitements et comment associer ces traitements afin d'en exploiter au maximum le potentiel. Les oncologues médicaux font appel de plus en plus souvent à des nouvelles molécules qui, de prime abord, semblent bénéfiques pour les patients. Il serait sage avant de généraliser une utilisation plus large en clinique d'évaluer la réelle portée à long terme de ces nouvelles approches, tant au niveau de l'efficacité que de la toxicité et des coûts. Certains travaux pré-cliniques et cliniques publiés récemment et particulièrement dans le domaine de l'angiogenèse tumorale interpellent: ils indiquent clairement les limites de telles approches et certains résultats sont pour le moins perturbants, voire inquiétants (1-4). L'utilisation à plus long terme de certains de ces nouveaux agents ciblés semblerait pouvoir induire un phénotype plus agressif caractérisé par une augmentation des capacités invasives et migratoires des cellules cancéreuses.

Dans le contexte enthousiaste de développement de nouvelles molécules et de frénésie ubiquitaire de prescription de celles-ci, on a trop souvent tendance naturellement à «oublier» l'importance du contrôle local de la maladie. Ceci n'est pas sans danger. Dans l'ère de la chimiothérapie, et plus particulièrement pendant les années «fishériennes», c'est-à-dire les années '80 et '90, on mettait le traitement local à l'arrière-plan. On stipulait de façon dogmatique que le cancer était d'emblée une maladie (micro)-métastatique. L'essentiel du traitement était par conséquent axé sur le contrôle de la maladie à distance et on a vu fleurir des schémas de chimiothérapie hyper-intensifs. On remettait en question, par exemple, l'utilité d'un traitement par radiothérapie adjuvante après chirurgie radicale mammaire. Cette philosophie a clairement démontré ses limites. Il a fallu plusieurs années, et en particulier pour le sein une méta-analyse telle que celle conduite par l'EBCTCG, afin de remettre les pendules à l'heure et redonner aux traitements locaux leurs lettres de noblesse.

Le geste local, qu'il soit chirurgical seul, radiothérapie seule ou une association de ces deux modalités de traitement, revêt une importance d'autant plus grande si on peut assurer le contrôle de la maladie microscopique à distance. Avant l'introduction des moyens de traitement ciblés, on pouvait déjà démontrer la relation quasi linéaire entre la probabilité d'être en vie et le contrôle local de la maladie (5). Il était donc raisonnable de postuler qu'une proportion non négligeable de patients n'est pas métastatique d'emblée. L'amélioration en survie visée par l'approche systémique – que cette approche soit une (poly)-chimiothérapie ou un traitement par agents ciblés, voire de plus en plus l'association de ces deux modalités – ne sera pleinement exploitable que si l'on peut assurer le contrôle local de la tumeur primaire. N'oublions pas que ce que l'on taxe de «réponse complète» pour une tumeur qui, initialement, était détectable macroscopiquement par examen clinique ou par moyens radiologiques ne correspond qu'à une réduction d'un nombre initial de 10^{12} cellules à 10^9 cellules.

Il est plutôt rare de lire les résultats d'essais randomisés concernant l'optimisation de la séquence des différentes modalités thérapeutiques et en particulier sur des questions concernant directement les modalités de la radiothérapie. Pendant toute une période, on a misé par exemple sur l'approche de chimiothérapie néo-adjuvante. Toutefois, les essais de chimiothérapie néo-adjuvante se sont avérés particulièrement peu efficaces en terme de survie et ceci pour différents types de tumeurs primaires. On argumente encore en



faveur d'une telle approche néo-adjuvante sous prétexte que l'on peut évaluer la réponse tumorale à la (poly)-chimiothérapie. Mais la réponse tumorale n'est pas une fin en soi qui reflète *de facto* un bénéfice pour le patient, certainement pas si cette réponse n'est pas accompagnée par un réel bénéfice en survie. Par ailleurs, dans certains de ces essais de chimiothérapie néo-adjuvante, on a même pu mettre en évidence un effet délétère sur la survie, illustrant probablement l'importance d'entamer rapidement un traitement visant le contrôle de la tumeur primaire. La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, qui permet de rapidement initier un traitement visant le contrôle local de la lésion primaire, a aussi été démontrée comme étant supérieure au schéma alterné ou séquentiel. N'est-ce pas à nouveau une indication de l'utilité de contrôler au plus vite la tumeur localement?

Comment inscrire les changements en radiothérapie dans cette réflexion? Les changements techniques appellent à un changement de paradigme. Il était difficilement concevable d'intercaler un traitement de radiothérapie curateur nécessitant plusieurs semaines et de nombreuses fractions entre des cycles de chimiothérapie. Il devient aussi plus aisé de concevoir des traitements combinés faisant appel à une application journalière d'un médicament ciblé et d'un traitement de radiothérapie de haute précision (voire aussi l'éditorial publié dans cette revue et intitulé «La radiothérapie: une vieille dame qui prend un coup de jeune»). Ce n'est donc pas un hasard si l'on voit renaître le principe de l'hypofractionnement. Le nombre parfois extrêmement restreint de fractions à appliquer permet d'envisager des alternances de traitements beaucoup plus rapides. Ce concept requiert bien entendu une validation dans le cadre d'essais randomisés. Ce type d'essais clinique n'est que trop rarement conduit. Ces essais-là n'intéressent pas au premier chef l'industrie pharmaceutique qui n'en comprend pas l'intérêt puisque pour elle, il n'y aura pas de retombées économiques. Ces essais par contre dans le contexte de restrictions de moyens humains et financiers revêtent un intérêt sociétal majeur. Ils nécessitent par conséquent une prise en charge par les autorités sanitaires. Dans l'ère de l'augmentation de l'efficacité des traitements systémiques, il devient donc primordial d'investir dans la recherche visant l'optimisation du contrôle local.

Philippe A. Coucke

Service de Radiothérapie Universitaire, CHU de Liège, ULg

Références

1. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews cancer* 2008;8:592-601.
2. Ebos JML, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumour angiogenesis. *Cancer Cell* 2009;15:232-9.
3. Ellis LM, Reardon DA. The nuances of therapy. *Nature* 2009;458:290-1.
4. Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vinals F. Anti-angiogenic therapy elicits malignant progression of tumours to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220-31.
5. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4066-74.