

LE PLAN CANCER

La VIII^e Journée Lyonnaise de Cancérologie Digestive vient de se tenir à Lyon, sous la férule de G. Lledo et P. Artru, avec l'aide de J.P. Gérard (Nice), J.L. Legoux (Bordeaux) et R. Guimbaud (Toulouse). Véronique Trillet-Lenoir, coordinatrice de l'Oncologie au CHU de Lyon, a rappelé les grandes lignes du « Plan Cancer » mis en place en 2005 pour diminuer la mortalité par cancer. L'Institut National du Cancer (INCa) est responsable de l'organisation nationale, régionale et départementale du plan et s'associe à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et à la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les priorités du Plan Cancer, énoncées en 70 mesures, se résument ainsi : 1- Assurer l'égalité de l'accès aux soins et le bon usage des traitements (mesures 35, 46 et 47) par des prescriptions conformes à l'AMM et aux protocoles établis. Pour les nouveaux médicaments, les protocoles temporaires de traitement sont établis par l'INCa-AFSSAPS-HAS avec l'aide des réseaux régionaux de concertation, d'experts pharmacologiques et spécialistes et de sociétés savantes (FFCD pour le digestif). Ces protocoles autorisent une prise en charge à 100 % par l'ARH. Le premier a été établi en octobre 2005 : Herceptin pour le traitement adjuvant du cancer du sein. 2- Développer les réseaux de cancérologie locaux et régionaux qui regroupent des structures de soins publiques et privées. Dans une même région (ou un grand CHU) il peut y avoir plusieurs réseaux. A titre d'exemple, en Rhône-Alpes, deux réseaux ont été créés dès 1999 : le réseau Concorde animé par le CHU de Lyon et le réseau Oncora animé par le Centre AntiCancéreux Léon Berard. 3- Assurer la pluridisciplinarité de la prise en charge du patient au sein d'un établissement par la mise en place de Centres de Coordination en Cancérologie (3C). Les centres 3C (mesure 32 du Plan) coordonnent et s'assurent de la démarche qualité, de la prise en charge des patients cancéreux, à partir notamment des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP),

où tous les dossiers de patients atteints de nouveaux cancers seront examinés, de préférence avant la prise de décision thérapeutique. Au moins trois disciplines, dont un oncologue médical et un chirurgien, y sont représentées. 4- Assurer la prise en charge globale du patient pour le dispositif d'annonce de sa maladie au patient, l'explication du programme personnalisé de soins, l'accompagnement social, la prise en charge psychologique, l'articulation avec la médecine de ville et le médecin traitant. 5- Instituer des critères de qualité, élaborés par les acteurs réunis par l'INCa, pour la pluridisciplinarité, le suivi des bonnes pratiques, les critères spécifiques au traitement (chimiothérapie, chirurgie...) et le seuil d'activité minimale des spécialistes responsables.

Le gastroentérologue est un acteur du Plan cancer. Une enquête récente sur la pratique de ces spécialistes a montré que 75 % pratiquent des actes thérapeutiques endoscopiques, 25 % font la chimiothérapie, 75 % exercent dans des établissements plus ou moins liés à des RCP, près de 50 % participent à ces réunions de RCP ; enfin, 50 % ont suivi une formation complémentaire en Cancérologie (DU ou DIU ou session FFCD). Le gastroentérologue est impliqué dans la mesure 24 du Plan (poursuite des expériences de dépistage du cancer colorectal) et la mesure 25 (test Hemoccult). La reconnaissance de la responsabilité du gastroentérologue en cancérologie implique l'adoption d'un point de vue pluridisciplinaire et la présentation des dossiers à la RCP. En particulier, la soumission des dossiers de cancers précoces traités en endoscopie mérite une application plus systématique, ne serait-ce que pour montrer le rôle de ce spécialiste dans la prévention des cancers digestifs. Une lésion néoplasique des muqueuses digestives traitée par résection endoscopique, devrait être soumise à la réunion de RCP, chaque fois que l'anatomie pathologique a montré un cancer invasif (extension à la sous muqueuse).

René LAMBERT
Avril 2006

« *NF- κ B* » ET CANCER DE L'ŒSOPHAGE : un facteur de radio-chimiorésistance et une future cible thérapeutique

Le cancer de l'œsophage offre globalement un pronostic toujours aussi sombre avec moins de 20 % de survie à 5 ans. Dans ce contexte, l'amélioration de nos stratégies thérapeutiques se heurte à l'absence actuelle de facteurs prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie (RCT).

Le facteur de transcription nucléaire kappa B (*NF- κ B*) est un élément clé de régulation des fonctions biologiques déterminantes, telles que la survie, la prolifération ou la migration cellulaire. Sous l'effet de facteurs stimulants (cytokines, facteurs de croissance, virus, agents radio ou chimiothérapeutiques) *NF- κ B* inac-

tif, à localisation cytoplasmique, est activé et pénètre dans le noyau où il se lie spécifiquement à l'ADN pour initier la transcription de ses gènes cibles. Il se trouve que *NF-κB* est surexprimé dans les tissus cancéreux comparativement aux tissus sains et plus particulièrement parmi les cancers radio-chimiorésistants.

Le but du travail rapporté par Julie G Izzo était de confirmer la valeur de *NF-κB* comme facteur de radio-chimiorésistance dans les cancers de l'œsophage, en déterminant son niveau d'expression et en le corrélant à la réponse au traitement et au pronostic des patients.

43 patients, porteurs d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique, T2-T3, N0 ou N+ ont été inclus et bénéficièrent d'un traitement comportant une chimiothérapie première par 5Fu continu, Docétaxel et Irinotécan, puis une RCT (50,4 grays + 5Fu continu + Docétaxel + Irinotécan) suivi d'une exérèse chirurgicale dans les 5 à 6 semaines. 14 patients (33 %) présentèrent une réponse pathologique complète (pRC) et 29 (67 %) une réponse partielle, une stabilisation ou une progression tumorale. Sur les 14 patients avec pRC, 13 (93 %) étaient *NF-κB* négatifs et un *NF-κB* positif ($p = 0.001$). La forme activée de *NF-κB* était associée significativement aux critères histologiques d'agressivité (invasion péri-nerveuse, lymphatique ou vas-

culaire) ($p = 0.0004$). Sur un suivi de 23 mois, 8 (38 %) des 21 patients *NF-κB* positif présentèrent une évolution métastatique contre 0 des 22 patients *NF-κB* négatif ($p = 0.001$). Sur cette même période, 10 (48 %) décès furent enregistrés parmi les patients *NF-κB* positif contre 1 (5 %) des 22 patients *NF-κB* négatif ($p = 0.0013$). Enfin, dans un modèle multivarié comprenant le stade initial, la réponse obtenue, l'âge, la présence de ganglions envahis sur la pièce opératoire et l'expression de *NF-κB*, le seul facteur prédictif de survie sans progression ($p = 0.010$) et de survie globale ($p = 0.015$) fut l'expression de *NF-κB*.

En conclusion, ces données suggèrent fortement que l'activation de *NF-κB* est un élément pronostique déterminant des cancers de l'œsophage ainsi qu'un facteur prédictif de radio-chimiorésistance. Ces résultats sont d'autant plus importants qu'il est maintenant possible de cibler *NF-κB* par des inhibiteurs spécifiques d'ores et déjà en cours d'investigation dans des essais de phase I.

Gérard LLEDO & Pascal ARTRU
Avril 2006

RÉFÉRENCE

Izzo JG *et al.* J Clin Oncol 2006; 24: 748-54.

CANCER DU RECTUM : premier traitement néoadjuvant à la carte ! Ou premiers pas de la pharmacogénomique

Contexte : du 26 au 28 janvier 2006 s'est tenu à San Francisco le troisième ASCO GI, réunissant plus de 2 000 participants dont 150 Français. Six mois avant l'ASCO, ce fut l'occasion de présenter les dernières avancées thérapeutiques en cancérologie digestive, en alternance avec des mises au point et controverses par des experts internationaux.

L'une des présentations les plus originales fut celle de l'équipe de Saint-Louis (USA) sur le traitement néoadjuvant des cancers du rectum.

La thymidilate synthase (TYMS) est l'enzyme cible du métabolisme du 5FU avec une intensité d'expression directement corrélée à la résistance à cette drogue. En cas de phénotype *3/*3 sur une séquence de 28 paires de bases du gène de la TYMS issue de tumeurs rectales, il a ainsi été montré qu'après traitement néoadjuvant par 5FU-Radiothérapie, le down-staging tumoral passait de 60 % à 22 %. Il a donc été proposé de traiter les patients porteurs d'un adénocarcinome rectal en fonction du phénotype de la TYMS de la manière suivante :

Groupe 1 : traitement classique par 5FU-RT (5FU 225 mg/m² tous les jours en perfusion continue, RT

50.4 Gy) pour les tumeurs de phénotype *2/*2, *2/*3 ou *2/*4 correspondant à des phénotypes tumoraux associés à une bonne sensibilité au 5FU.

Groupe 2 : traitement par Irinotécan (50 mg/m² hebdomadaire) pour les tumeurs *3/*3 ou 3*/4* résistantes au 5FU.

Résultats : 86 patients porteurs d'un adénocarcinome rectal T3/4, N0/2, M0/1, âgés en moyenne de 58 ans, ont été traités en fonction du phénotype TYMS de leur tumeur soit dans le groupe 1 (72 % des cas) soit dans le groupe 2 (28 %). Tous les patients ont été opérés et un down-staging tumoral fut observé dans 58 % des cas du groupe 1 et 71 % des cas du groupe 2 traités par Irinotécan. De même, les taux de réponse complète furent respectivement de 17,3 % et 47 %, avec un taux de patient ypN0 de 67 % versus 94 %. Le traitement par Irinotécan était moins bien toléré avec 33 % de diarrhée grade 3-4 contre 11 % pour le traitement classique. Un décès toxique a été enregistré dans les deux groupes. Le recrutement de l'essai se poursuit.

Commentaires : cet essai unique fait donc intervenir avec succès des données issues de la pharmacogénomique dans le choix thérapeutique. Cette