

Séance du 26 octobre 2015

## Les progrès et les avancées en cancérologie

par **Jean-Bernard DUBOIS**,

Professeur Honoraire, Cancérologie Radiothérapie  
Conférencier invité

---

### MOTS-CLÉS

Mortalité par cancer - Dépistage - Prévention - Recherche clinique - Recherche fondamentale.

### RÉSUMÉ

On note un croisement de 2 courbes : celle de l'incidence des cancers qui augmente et celle de la mortalité par cancer qui diminue. Les causes essentielles sont des diagnostics de plus en plus précoces, le développement du dépistage ; de nouvelles techniques radio-thérapeutiques, de nouvelles drogues de chimiothérapie, d'immunothérapie, la recherche en génétique, en biologie cellulaire, en immunologie, en pharmacologie. La prévention permet d'espérer une diminution de l'incidence de certains cancers dits évitables.

---

Depuis de nombreuses décennies, nous observons une augmentation de l'incidence des cancers dans la plupart des pays, mais nous observons aussi depuis quelques années une réduction du taux de mortalité par cancer.

Le croisement simultané de ces deux courbes, celle de l'incidence qui augmente et celle de la mortalité qui diminue, est regrettable si l'on considère simplement l'incidence, c'est-à-dire le nombre annuel de nouveaux cas de cancer, ou au contraire, extrêmement encourageant si l'on retient la réduction du nombre annuel de décès par cancer.

L'Institut National du Cancer (INCa) a publié la comparaison des chiffres d'incidence et de mortalité par cancer en France entre les années 1980 et 2012 (1). On observe en 32 ans les modifications suivantes : augmentation de l'incidence des cancers chez l'homme de + 7,6% et chez la femme de + 11,4%, et une diminution de la mortalité par cancer chez l'homme de -11% et chez la femme de -20,3 %.

Cette réduction de la mortalité très significative indique que si nous avons pu observer de tels progrès, d'autres avancées peuvent être réalisées à l'avenir.

Les explications d'une telle amélioration des résultats dans la lutte contre la maladie cancéreuse sont multiples. Elles doivent être clairement identifiées connues et amplifiées. Elles peuvent se résumer en quatre axes :

- les progrès dans le diagnostic des cancers ;
- les progrès des traitements de la maladie cancéreuse dans tous ses degrés d'extension et d'évolution ;

- l'accroissement des connaissances théoriques et pratiques de la maladie cancéreuse et de ses traitements ;
- enfin les progrès dans la connaissance des causes environnementales et des possibilités d'action dans la prévention des cancers.

## I – Les progrès diagnostiques

La maladie cancéreuse peut s'exprimer cliniquement par une symptomatologie extrêmement diverse selon l'organe ou le territoire concerné par la maladie. On peut comprendre aisément qu'une tumeur cérébrale n'a pas la même traduction clinique qu'un cancer digestif, urinaire ou gynécologique. Mais quel que soit l'organe considéré par l'évolution tumorale, la maladie cancéreuse a, avant l'expression clinique du premier symptôme, une évolution cellulaire qui ne s'exprime pas cliniquement et qui peut durer plus ou moins longtemps ; il s'agit de la phase pré-symptomatique, dite infra-clinique. Cette phase infra-clinique peut pour certaines tumeurs durer plusieurs années. Cette période est celle pendant laquelle nos méthodes d'investigation diagnostique peuvent opérer dans le sens d'un diagnostic de plus en plus précoce, pour parvenir à identifier une maladie à un stade de moins en moins évolué, à un stade microscopique qui permettra la mise en œuvre de thérapeutiques moins invasives, moins agressives et plus efficaces.

Le diagnostic de plus en plus précoce peut être proposé soit de manière individuelle, soit de manière collective ; il s'agit du dépistage.

Le dépistage peut être soit un dépistage de masse organisé sur la population globale, soit un dépistage sélectionné sur des populations à risque.

Les méthodes actuellement utilisées pour le diagnostic précoce ou le dépistage sont des investigations soit radiologiques, soit biologiques avec des améliorations en cours de certaines techniques, moins contraignantes et plus efficaces.

L'indicateur d'efficacité du diagnostic précoce ou du dépistage d'une tumeur est la réduction du taux de mortalité de cette tumeur après la réalisation du dépistage.

Pour qu'un dépistage soit positif plusieurs critères doivent être réunis : la tumeur doit être fréquente, curable, accessible et le taux de participation de la population concernée doit être au minimum de 50%.

Plusieurs tumeurs ont vu leur taux de mortalité réduit par le dépistage. Ainsi le cancer du col de l'utérus a une mortalité qui diminue en France chaque année de 3% grâce à la réalisation d'un geste simple : le frottis cervico-vaginal. Le cancer du sein, très fréquent (une femme sur 8) a connu des améliorations significatives grâce au dépistage par la mammographie. La réalisation de la mammographie, actuellement sans danger d'exposition aux rayonnements, réalisé tous les deux ans entre 50 et 74 ans, a permis de réduire par dix la taille moyenne des tumeurs du sein au moment de leur diagnostic (taille moyenne au moment du diagnostic de 2 cm il y a vingt ans et actuellement de 2 mm).

Il a de plus été observé une proportion de plus en plus importante d'états précancéreux, curables à 100%, grâce au dépistage, pathologies qui sans le dépistage auraient inévitablement conduit à des cancers plus agressifs et, diagnostiqués plus tardivement, à des tailles plus importantes et plus difficiles à traiter et à guérir.

Le dépistage par un simple dosage biologique d'un marqueur sanguin, le PSA (Prostate Specific Antigen), du cancer de la prostate a fait progresser également le moment du diagnostic. Ce dosage a permis de parvenir à un stade de plus en plus précoce de la maladie au moment du diagnostic et de connaître des guérisons locales dépassant les 95%.

Autre exemple d'apport du dépistage, celui d'un cancer très fréquent, le cancer colo-rectal. La recherche de sang dans les selles par le nouveau test de l'Hémocult, actuellement plus spécifique, plus sensible et peu contraignant, permet d'indiquer l'utilité de réaliser une coloscopie à la recherche de cancers débutants (90 à 95% de guérison) ou de lésions pré-cancéreuses, permettant d'éviter des cancers ultérieurs.

## II – Les progrès dans les thérapeutiques du cancer

Ils ont été ces dernières années très significatifs, pour certains cancers spectaculaires. Il est très probable que nous observerons à l'avenir des avancées encore plus significatives.

Les progrès actuels et à venir dans la chirurgie des cancers concernent peu l'étendue des exérèses chirurgicales mais sont plutôt des progrès d'ordre qualitatif. Les domaines prometteurs sont :

- soit une meilleure intégration de la chirurgie dans une stratégie thérapeutique globale, avec le développement des associations de la chirurgie et de la radiothérapie (radiothérapie pré-opératoire, post-opératoire ou même per- ou intra-opératoire), ou de la chirurgie et de la chimiothérapie (résultats encourageants de la chimiohyperthermie intra-péritonéale dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine digestive ou ovarienne) ;
- soit le développement de la chirurgie de reconstruction d'organes (reconstruction mammaire après mastectomie, chirurgie mammaire oncoplastique après tumorectomie...) ou de fonctions (fonction sphinctérienne anale par reconstruction musculaire du sphincter anal, reconstruction vésicale, laryngée...).

Les progrès de la radiothérapie dans le traitement des cancers ont été accomplis par des améliorations technologiques importantes qui répondent toutes à l'objectif premier essentiel de la radiothérapie : traiter la tumeur, toute la tumeur et rien que la tumeur, c'est-à-dire délivrer le maximum de la dose d'irradiation à la tumeur pour accroître l'efficacité de la radiothérapie, et donner le minimum de la dose aux tissus sains et aux organes critiques avoisinants pour réduire au maximum les effets secondaires délétères, les complications, les séquelles de la radiothérapie.

Ces progrès technologiques ont été réalisés dans le sens d'une meilleure définition des volumes ciblés, par l'amélioration de la performance des techniques d'imagerie sérielle dans l'acquisition des données anatomiques pour l'établissement d'un plan thérapeutique au moyen des scanners simulateurs des imageries par résonance magnétique, de la tomographie par positons, et éventuellement des fusions d'images provenant de ces trois modalités techniques.

L'amélioration de la précision de la position anatomique des tumeurs, de leurs rapports avec les tissus sains, l'optimisation des programmes de dosimétrie, se sont ajoutées à la technologie nouvelle des collimateurs asymétriques, multilames permettant les techniques d'irradiation en modulation d'intensité, utilisant la simulation virtuelle, la dosimétrie inverse, la reconstruction tri-dimensionnelle.

La radiothérapie moderne est devenue une radiothérapie de précision et parfois même de haute précision avec les techniques de radio-stéréotaxie tri-dimensionnelle ou les techniques de radiothérapie dynamique tenant compte des mouvements des organes ou des tumeurs pendant la durée de l'irradiation, avec des techniques de traitement asservies à la présence ou à l'absence de la totalité du volume tumoral dans le champ d'irradiation préalablement choisi (techniques du *gating* ou du *tracking* : irradiation effective si toute la tumeur est dans le champ, ou irradiation arrêtée si toute la tumeur n'est pas dans le champ).

La radiothérapie attend aussi des progrès à venir de l'utilisation de nouveaux rayonnements, les protons produits par des cyclotrons dont la caractéristique physique est de délivrer leur dose à des endroits précis en fonction de leur énergie avec une épargne des tissus avant et après la tumeur. Ce pic de dose, appelé *pic de Bragg*, permet des irradiations précises dont le développement actuel est significatif dans les tumeurs de l'enfant et du système nerveux central.

Les progrès en chimiothérapie et en hormonothérapie sont permanents avec des développements fréquents de nouvelles molécules et de nouveaux médicaments : drogues cytotoxiques nouvelles, hormonothérapies ou anti-hormonothérapies nouvelles, traitements ciblés (immunothérapies spécifiques ciblées).

### III – La recherche

La recherche constitue une des voies essentielles dans la réalisation des progrès en cancérologie par l'augmentation des connaissances théoriques sur la maladie cancéreuse et leurs éventuelles applications pratiques, diagnostiques ou thérapeutiques.

On distingue trois types de recherche : la recherche clinique, la recherche fondamentale et la recherche translationnelle ou de transfert.

**La recherche clinique** consiste à réaliser des études prospectives randomisées ou non, avec des analyses statistiques permettant de comparer des groupes de patients soumis à des protocoles thérapeutiques différents. L'analyse statistique des résultats des groupes thérapeutiques standard traités de manière conventionnelle et des groupes de patients soumis à ces mêmes traitements auxquels on ajoute des thérapeutiques nouvelles permet d'attester de l'efficacité ou de la non-efficacité des traitements nouveaux.

**La recherche fondamentale** est représentée par plusieurs disciplines : biologie cellulaire, génétique, hormonologie, immunologie, pharmacologie, radiophysique.

La biologie cellulaire permet l'approche fondamentale du fonctionnement de la cellule, du déroulement du cycle cellulaire, des différents métabolismes intranucléaires, intra-cytoplasmiques, intra-membranaires. Elle permet l'étude du processus de cancérisation dans son initiation et dans la facilitation de son développement. De très nombreuses équipes travaillent depuis plusieurs décennies sur ces problèmes fondamentaux de la carcinogénèse.

La génétique est une approche plus récente des mécanismes fondamentaux de la carcinogénèse avec la découverte de nombreux facteurs ou gènes de prédisposition à l'apparition de certains cancers comme les cancers du sein, de la prostate, du colon et du rectum.

La prédisposition hormonale et leur codage génétique sont également étudiés par des équipes pluridisciplinaires, et ils ont permis une amélioration significative de la connaissance et de l'attitude pratique à adopter dans les formes familiales des cancers.

L'immunologie (étude des mécanismes de défense de l'organisme) est une discipline qui a transformé les données conceptuelles du développement des cancers, avec des applications pratiques thérapeutiques, récentes, nombreuses.

La réponse immunitaire après l'apparition d'une cellule tumorale est soit de type cellulaire, portée par une partie des lymphocytes tueurs, vrais agents cytotoxiques anti-tumoraux, soit de type humoral avec l'apparition d'anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes représentatifs de la cellule tumorale (anticorps monoclonaux), utilisés actuellement de manière routinière en thérapeutique. Ce sont les traitements dits *ciblés*, authentiques immunothérapies spécifiques anti-tumorales.

La recherche fondamentale peut également porter sur l'amélioration des connaissances sur les thérapeutiques du cancer.

Une partie très importante des efforts concerne le développement des drogues et des médicaments anti-cancéreux. Les études et les développements en pharmacologie, biochimie d'extraction, de synthèse conduisent à l'augmentation incessante de la pharmacopée anti-cancéreuse.

De même, des études de physique théorique ou appliquée permettent de développer des technologies nouvelles avec l'utilisation de rayonnements anciens (radio-thérapie moderne par photons X de très hautes énergies, en modulateur d'intensité, en situation tri-dimensionnelle, stéréotaxique), ou avec l'apparition de nouvelles machines comme les cyclotrons à usage médical permettant l'utilisation de rayonnements, comme les protons qui délivrent des doses élevées en des points précis, en épargnant au maximum les tissus sains ou les organes critiques péri-tumoraux.

De nombreux progrès ont été réalisés et vont se poursuivre en **recherche translationnelle, dite de transfert**, intermédiaire entre la recherche clinique et la recherche fondamentale.

Des échanges prometteurs qui sont actuellement en cours entre les programmes de recherche et les protocoles cliniques paraissent encourageants pour une meilleure synergie future entre les domaines des concepts théoriques fondamentaux et de la pratique clinique.

#### IV – La prévention

Une des voies possibles et importantes du progrès en cancérologie est la prévention. L'établissement de mesures préventives repose sur la connaissance des facteurs pouvant favoriser l'apparition et/ou le développement d'une cellule cancéreuse dans l'organisme. Il s'agit de *la carcinogénèse*. Les facteurs de la carcinogénèse sont de deux types : soit internes (génétiques, immunitaires, hormonaux...), soit externes en rapport avec notre milieu de vie, nos habitudes de vie.

Ces cancers en rapport avec notre environnement représenteraient, selon les études épidémiologiques, 30% de l'ensemble des cancers. Ce sont des cancers sur lesquels nous pourrions théoriquement agir de manière préventive. Ils sont dits "cancers évitables".

De nombreuses données concernant des éléments extérieurs à nous-mêmes d'ordre physique (rayonnements X, ultra-violet, micro-traumatismes répétés...), d'ordre chimique (facteurs alimentaires...), d'ordre toxique (expositions professionnelles à certaines substances toxiques, perturbateurs endocriniens...) sont largement connues et documentées.

Mais les éléments extérieurs les plus importants à l'origine de nombreux cancers sont l'alcool et surtout le tabac. Le tabac est responsable de 75 000 décès par an en France (35 000 par maladies cardio-vasculaires et 40 000 par cancer). Les cancers dus au tabac (cancers ORL, bronchiques, vésicaux) sont ceux pour lesquels les progrès thérapeutiques récents ont été les plus faibles. Or nous connaissons la méthode préventive majeure, la suppression du tabac. Cette modification théorique, même utopique, de notre comportement serait potentiellement susceptible de diminuer de manière très significative l'incidence et la mortalité par cancers dus au tabac. Mais de nombreux facteurs de résistance aux changements de comportement expliquent les difficultés rencontrées dans l'acceptation et la mise en application des mesures préventives pour la population, ce qui ne doit pas diminuer la détermination à poursuivre la lutte anti-tabac.

Ainsi par l'amélioration des connaissances théoriques sur la carcinogénèse, par les développements de nouveaux traitements, pour l'application de mesures préventives, il est possible non seulement de consolider les progrès déjà réalisés, mais d'entrevoir des progrès à venir avec une réduction de l'incidence des cancers par la prévention, et une réduction de la mortalité par des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces.

## **RÉFÉRENCE**

(1) Institut National du Cancer (INCa). Rapport Scientifique 2012-2013.