

Notions d'oncologie à l'usage du radiologue

Dr Stéphane Vignot
Service Oncologie Hématologie
Hôpital Louis Pasteur

svignot@ch-chartres.fr



Les Hôpitaux de Chartres



Plan du cours

- Epidémiologie descriptive et principaux facteurs de risques de cancer
- Bases Fondamentales de l'Oncogenèse
- Implications pratiques : émergence des thérapies moléculaires ciblées
- Organisation de la prise en charge en France





Plan du cours

- Epidémiologie descriptive et principaux facteurs de risques de cancer
- Bases Fondamentales de l'Oncogenèse
- Implications pratiques : émergence des thérapies moléculaires ciblées
- Organisation de la prise en charge en France





Incidence des cancers (France 2005/2006)

	Hommes	Femmes	Total
Nouveaux cas	183 000	136 000	319 000
Décès	88 500	60 500	149 000



Incidence des cancers en augmentation

+ 38 % entre 1980 et 2005

- Vieillissement de la population**
- Meilleur dépistage**
- Modifications éventuelles des facteurs de risque**





Le cancer : 1ère cause de mortalité

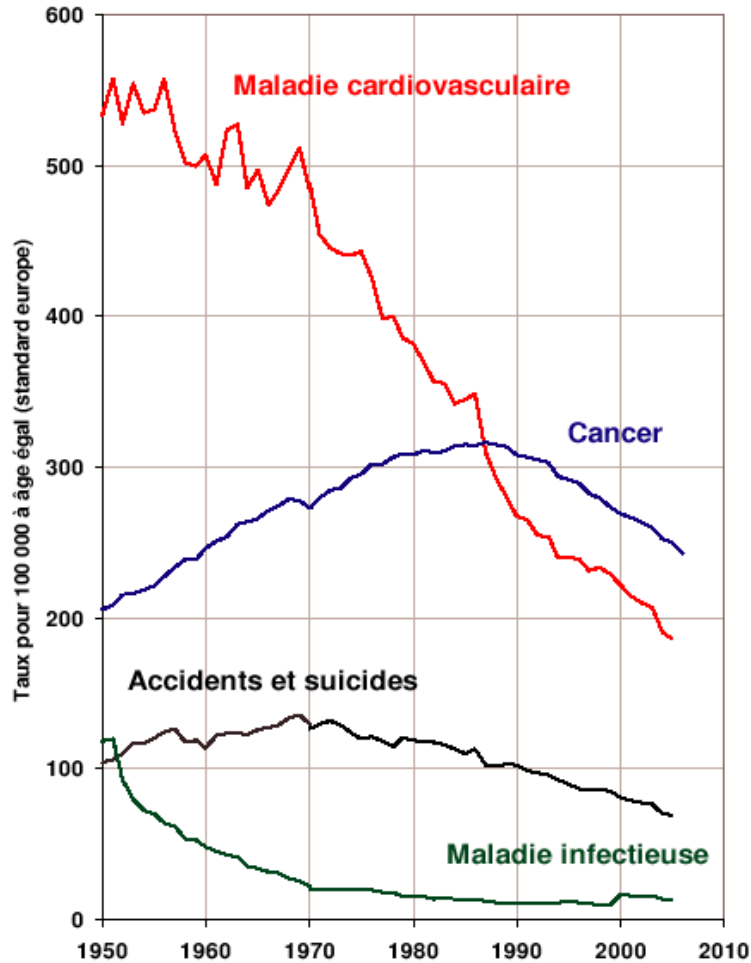
(POUR 100 DÉCÈS, 2004)

Cause	Hommes	Femmes	Total
Cancer	34,5	25,2	30
Cardiovasculaire	26,4	31,7	28,9
Autres	39,1	43,1	41,1

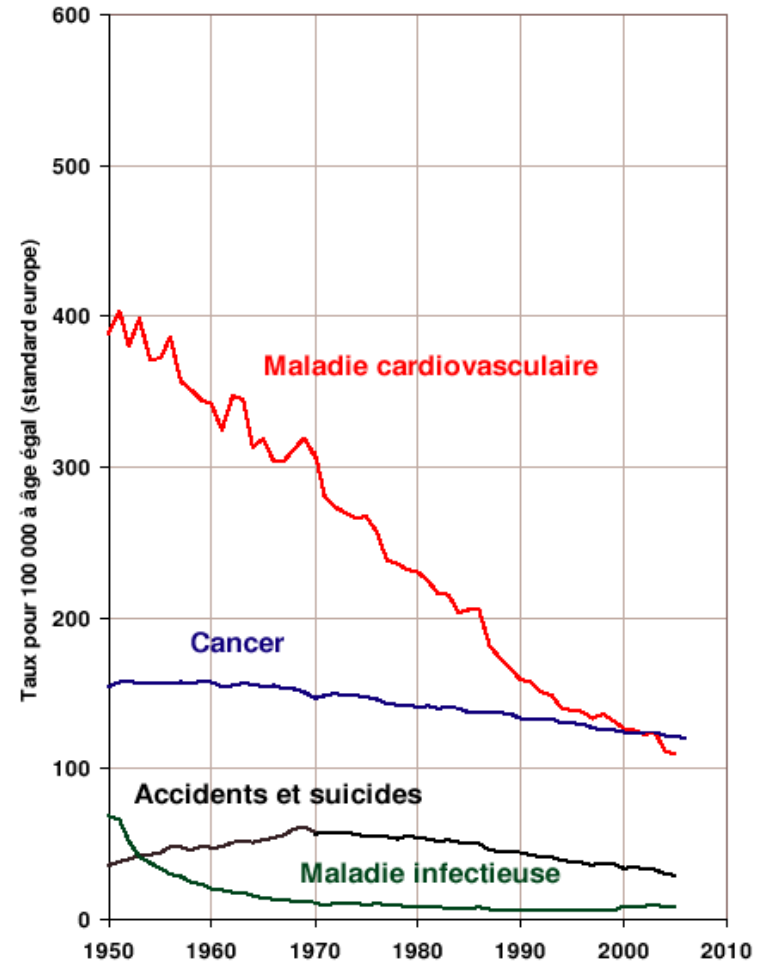
Source : Aouba (INSERM)

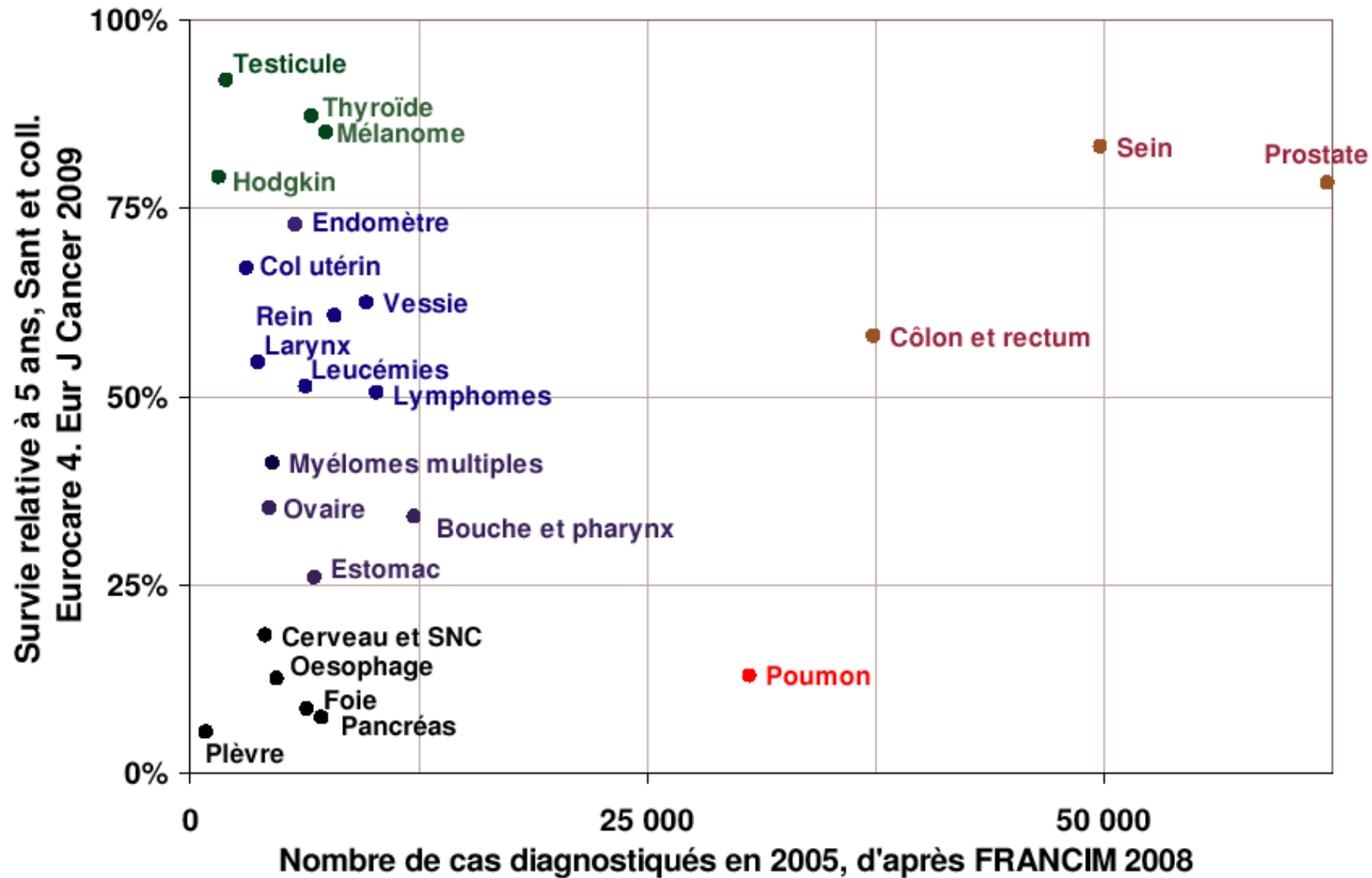
MORTALITE EN FRANCE

Hommes

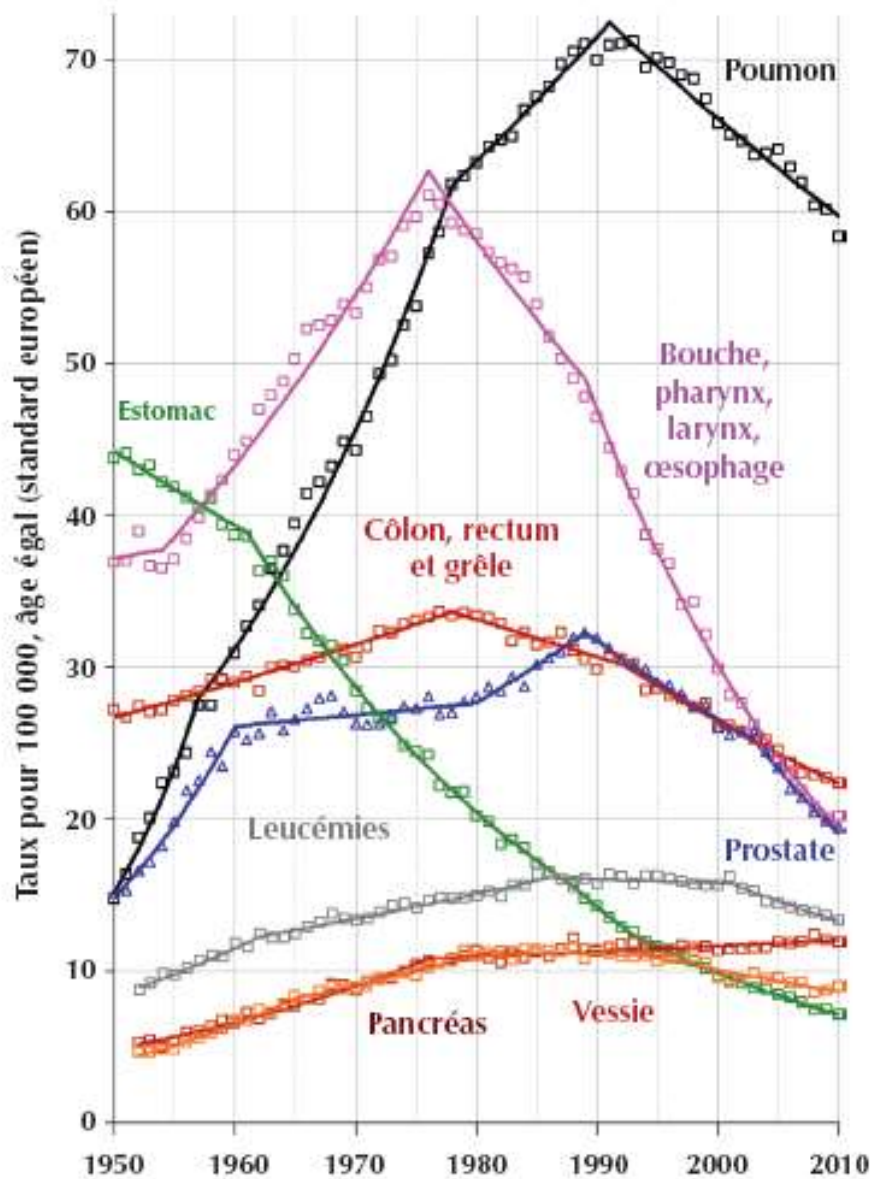


Femmes

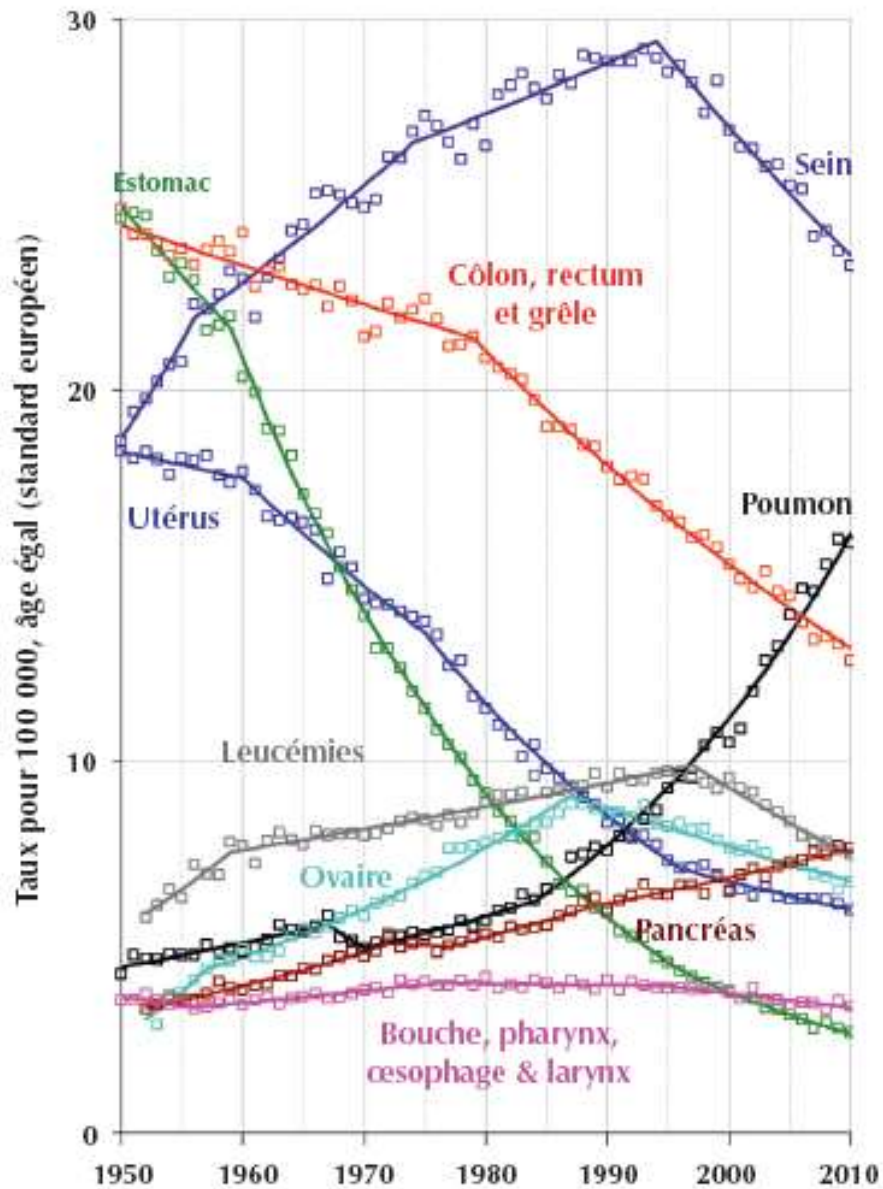




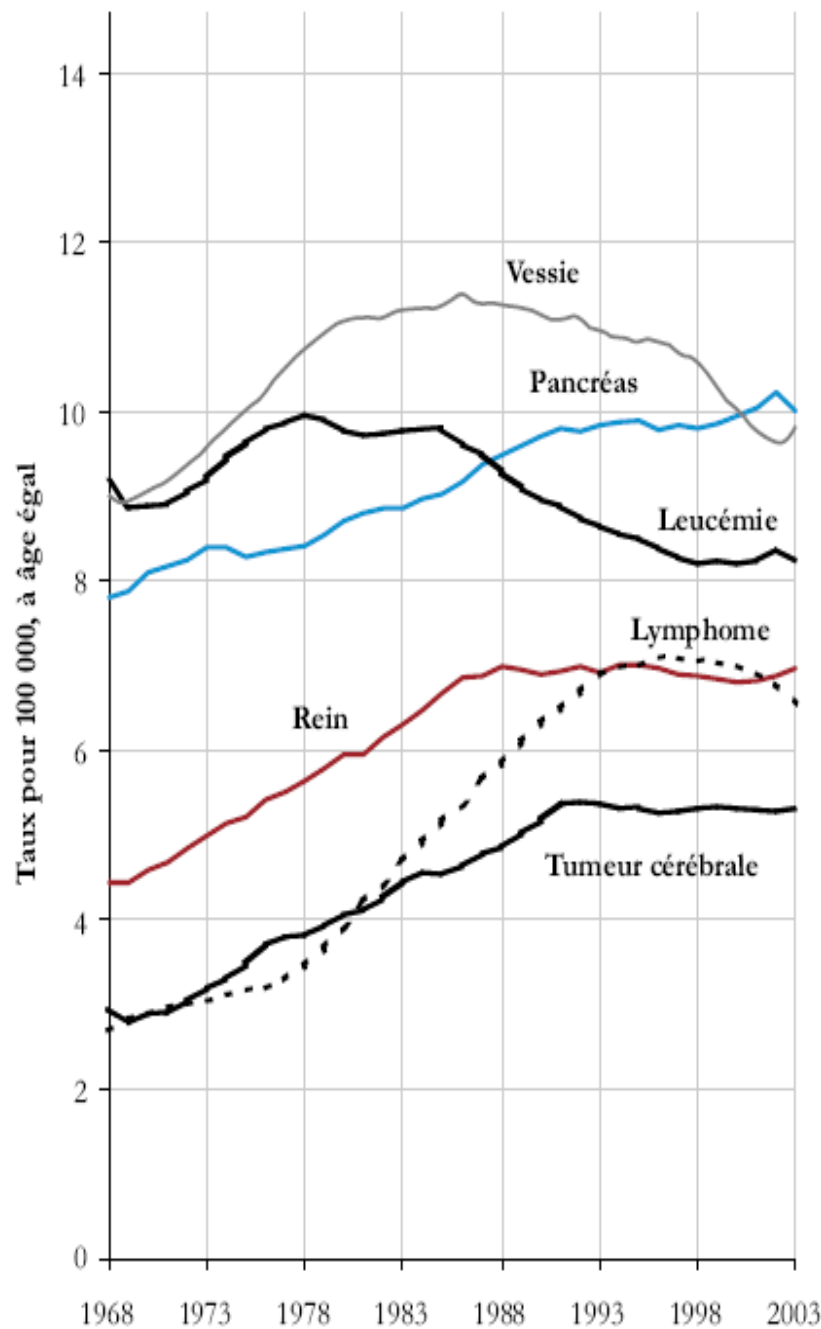
Mortalité pour les cancers fréquents, Hommes



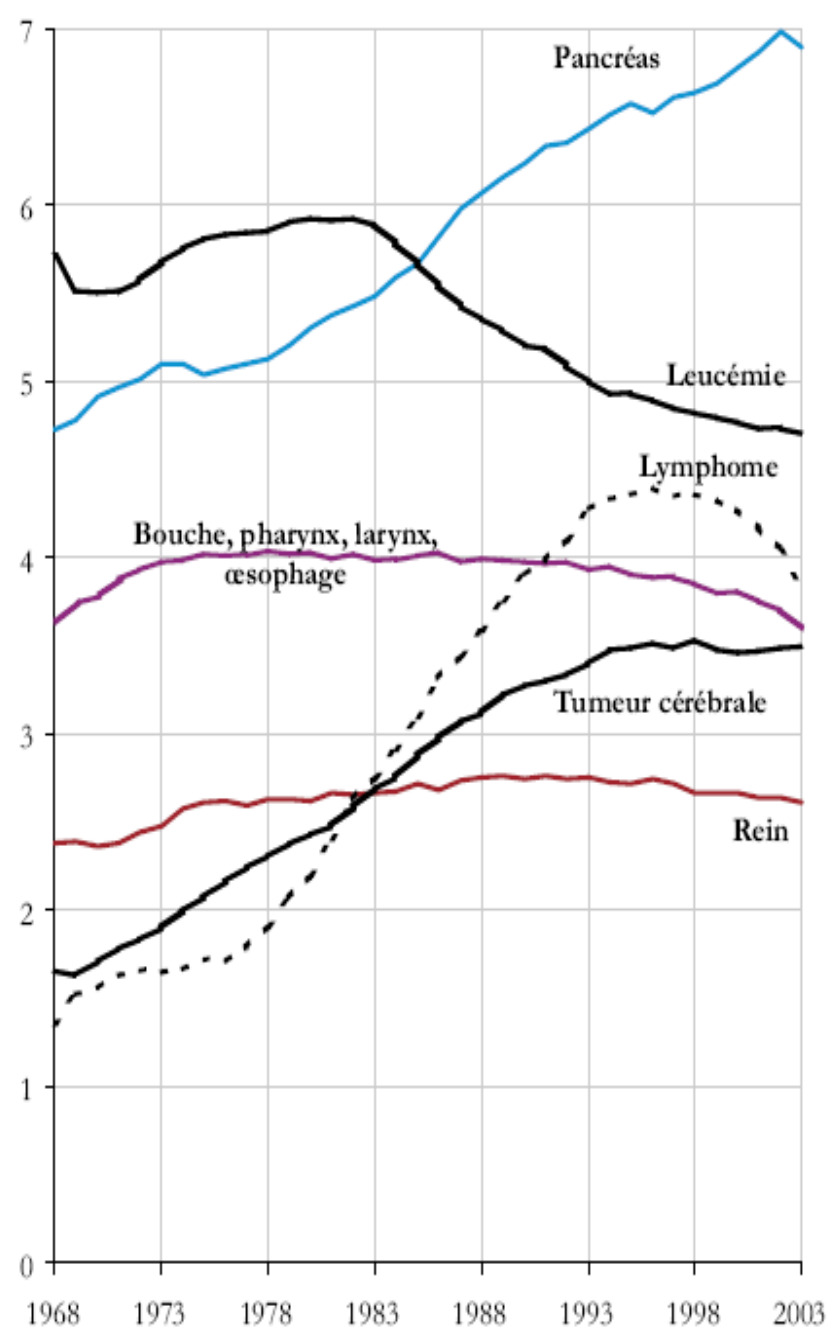
Mortalité pour les cancers fréquents, Femmes



Mortalité pour les cancers moins fréquents, hommes

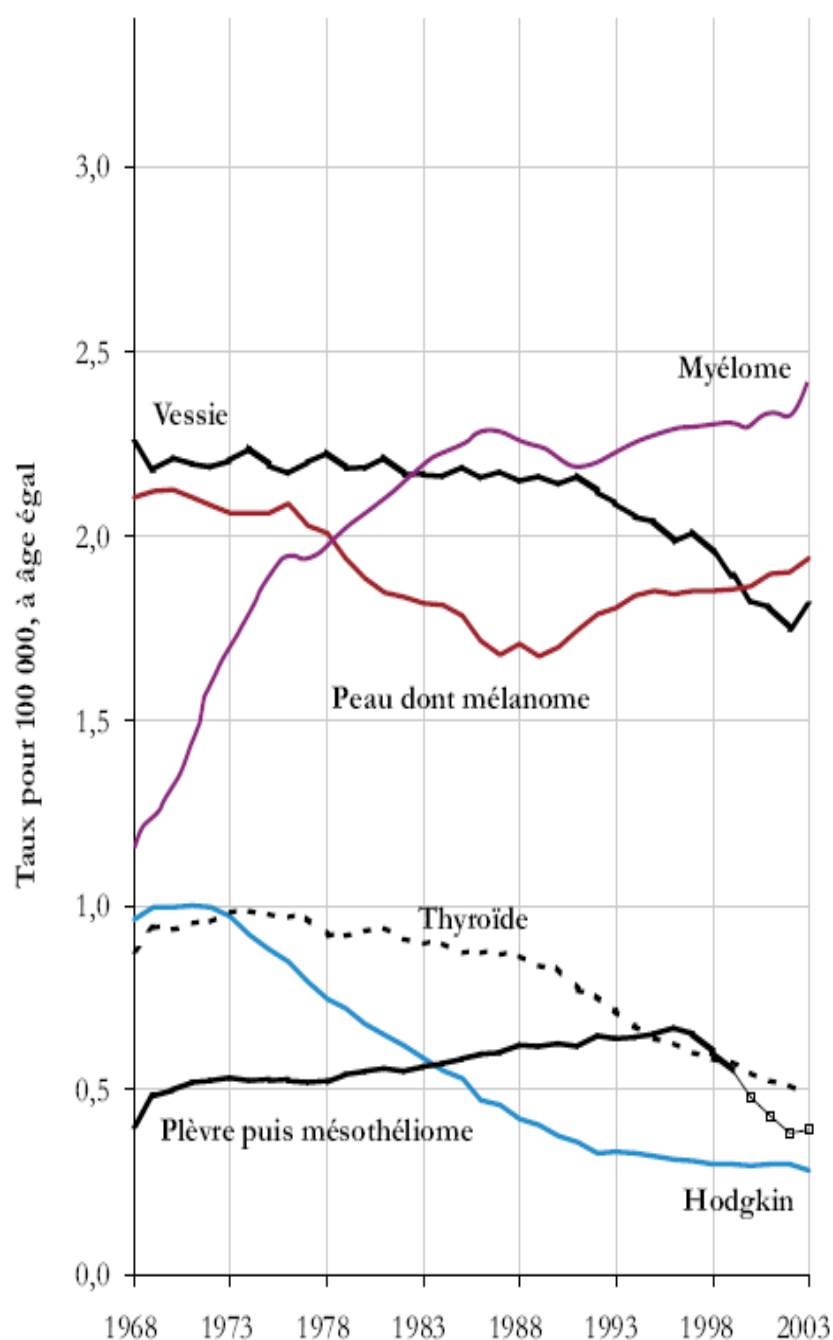
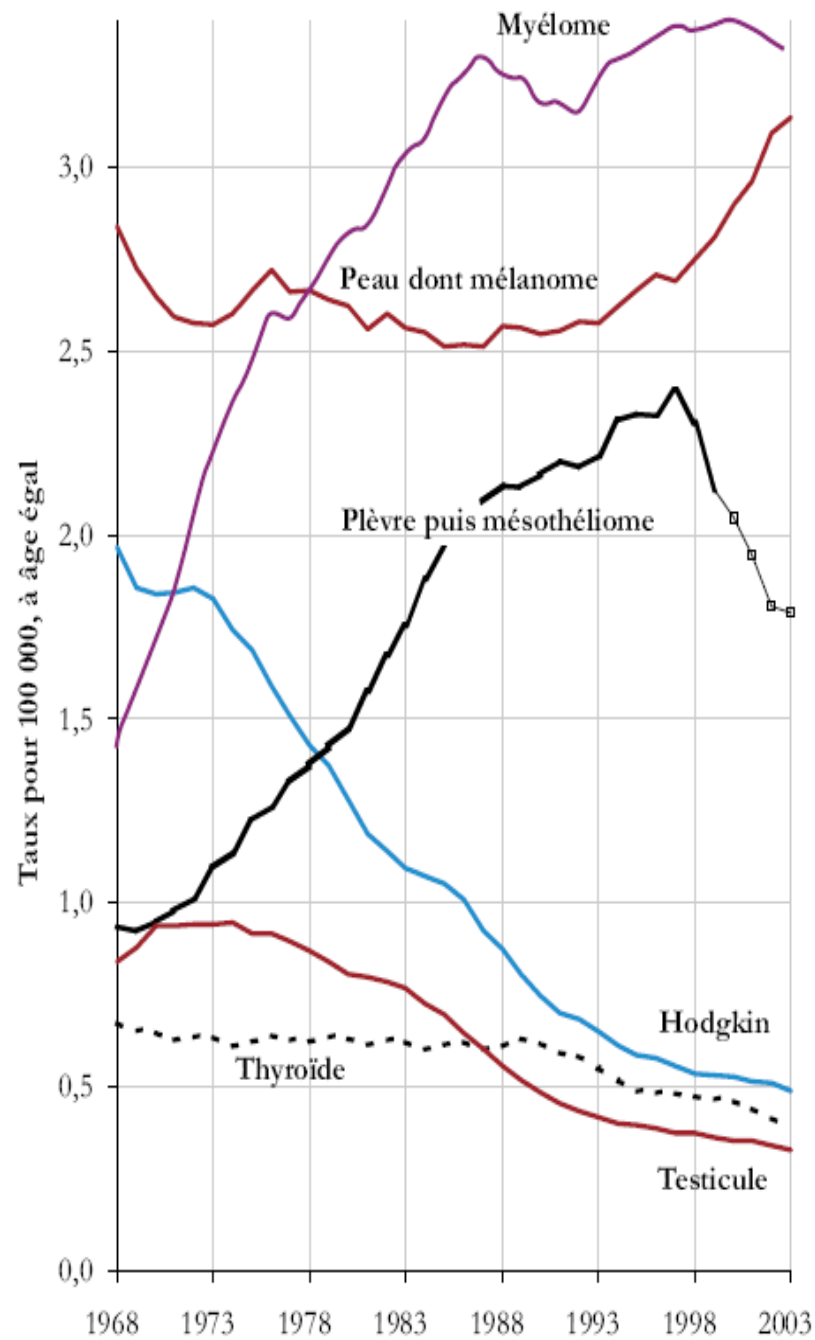


Mortalité pour les cancers moins fréquents, femmes

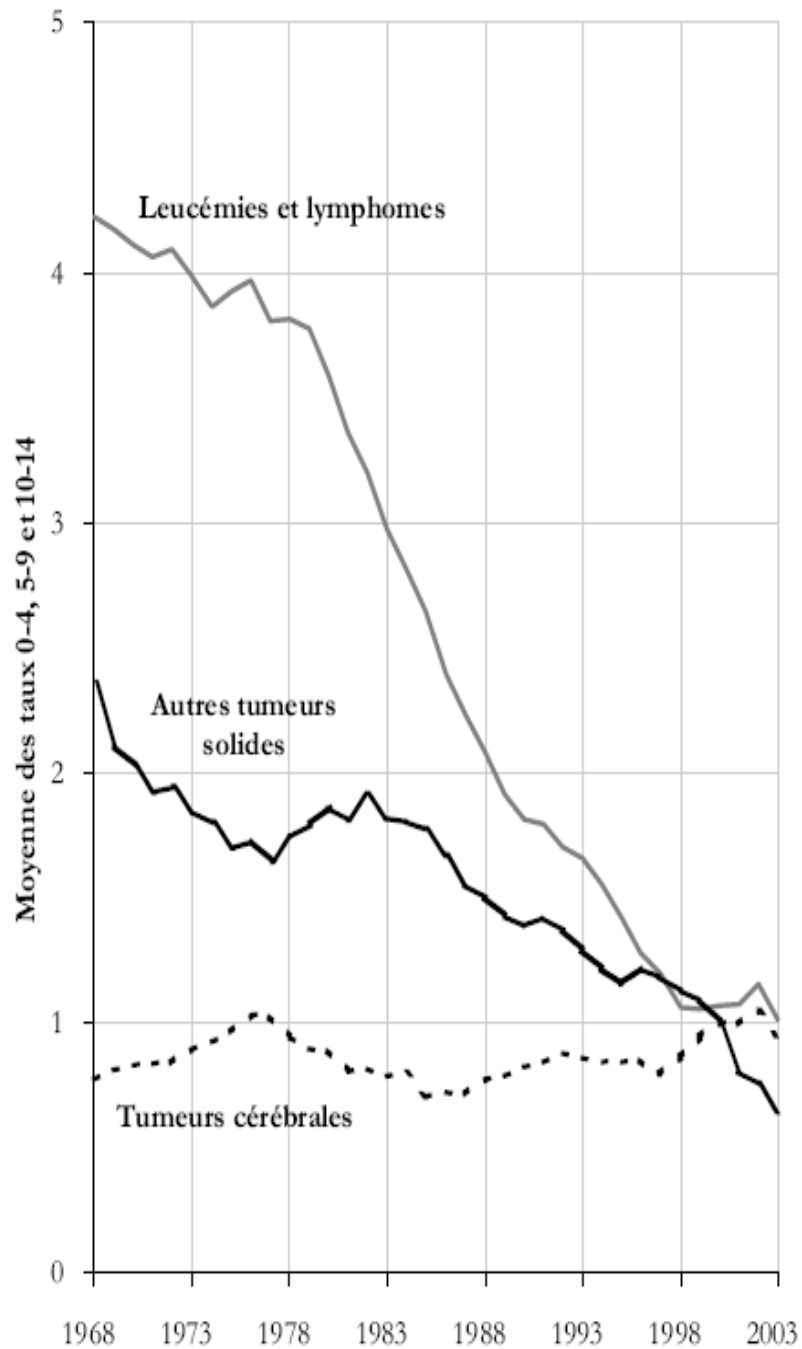


Mortalité pour les cancers rares, hommes

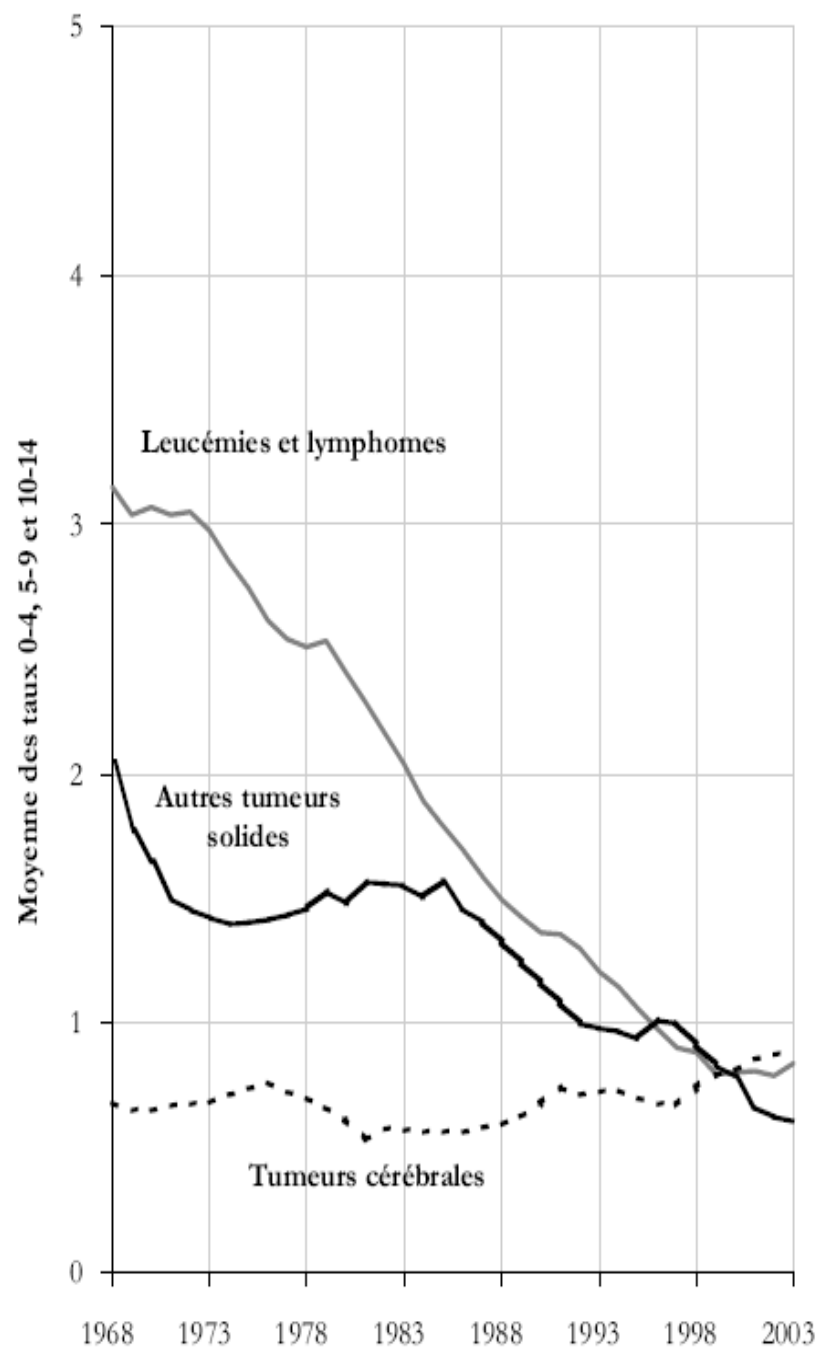
Mortalité pour les cancers rares, femmes



Mortalité par cancer, 0 à 14 ans, garçons



Mortalité par cancer, 0 à 14 ans, filles





MORTALITÉ PAR CANCER : PART ATTRIBUABLE

Tabac	23,9 %
Alcool	6,9 %
Agents infectieux	3,7 %
Expositions professionnelles	2,4 %
Inactivité physique	1,6 %
Obésité	1,6 %
Hormones de la reproduction	1,3 %
Pollution	1 %
Rayonnements UV	0,6 %
Autres	la majorité des cas !



L'info médicale aléatoire du jour

Source: New England
Journal du Charabia
Générateur d'Angoisse

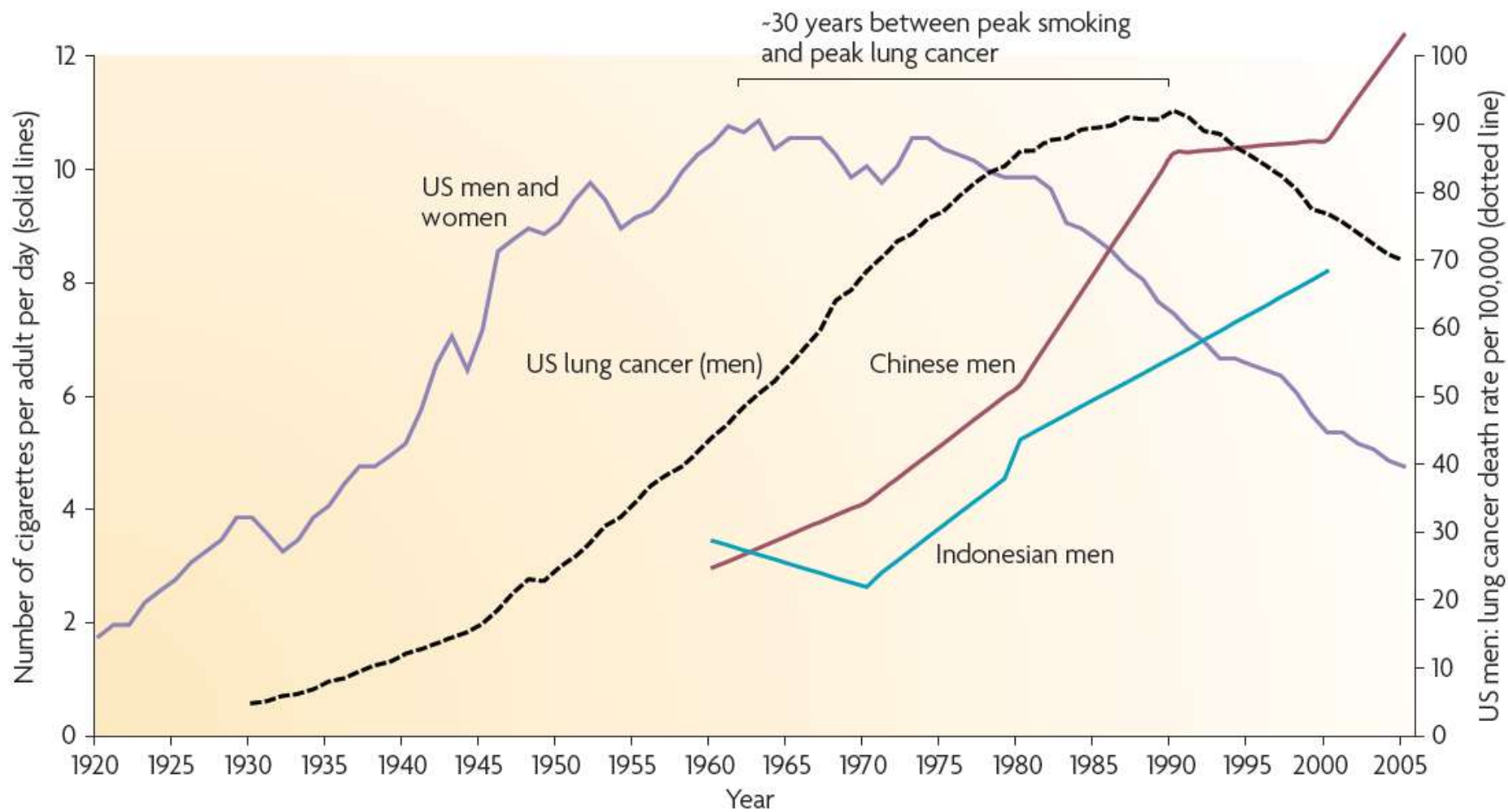
JIM BORGMAN



Selon un article paru aujourd'hui

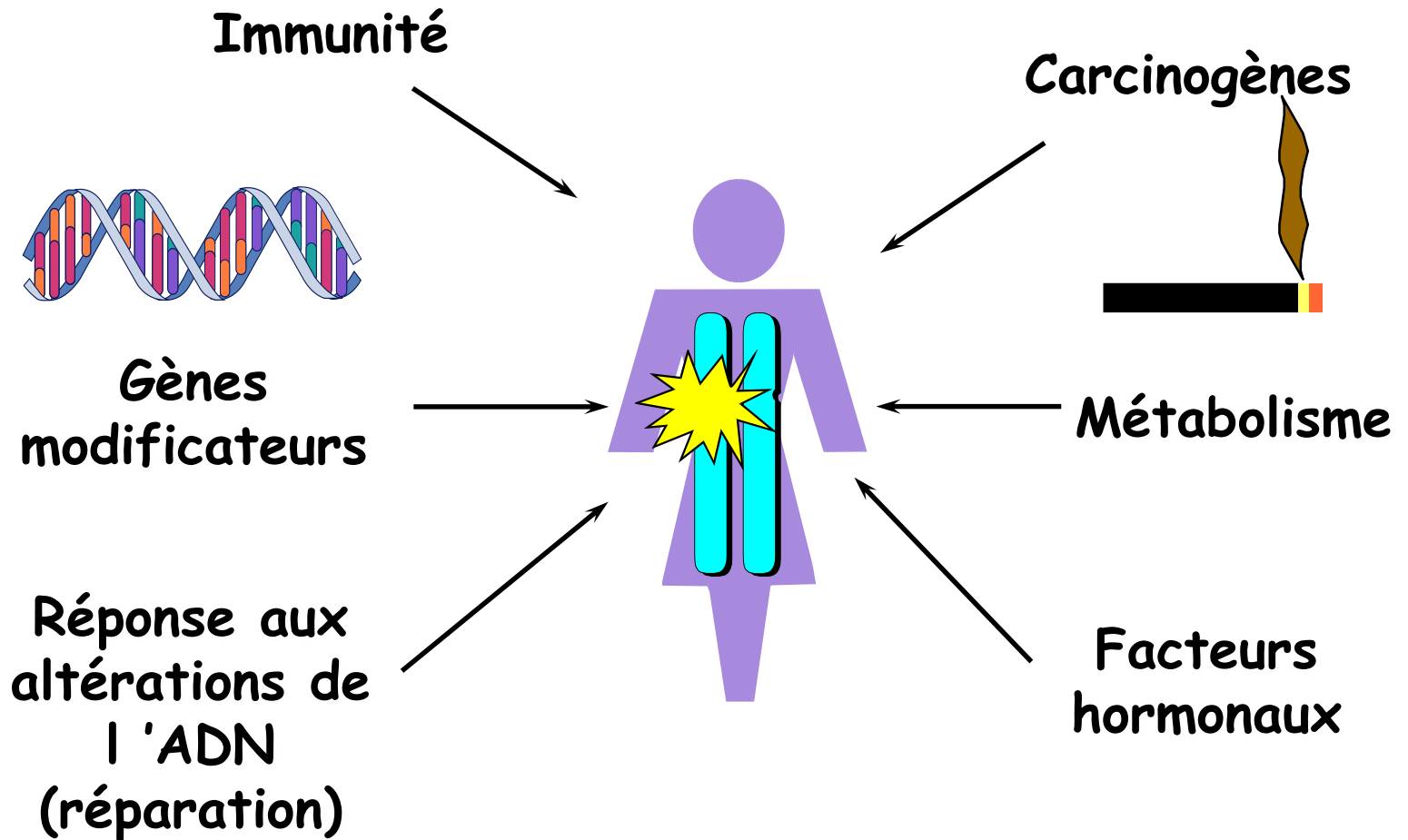
JT

Jim Borgman, Cincinnati enquirer
adapté par Catherine Hill





FACTEURS AFFECTANT LE RISQUE DE CANCER



Interactions hérédité-environnement



PREDISPOSITION GENETIQUE

Cancers héréditaires "vrais" : ~5% des cancers.

- ~ 20 gènes connus (surtout gènes suppresseurs de tumeur)
- âge de survenue inférieur à celui des cancers sporadiques, cancer multifocal / bilatéral
- agrégation familiale





Plan du cours

- Epidémiologie descriptive et principaux facteurs de risques de cancer
- **Bases Fondamentales de l'Oncogenèse**
- Implications pratiques : émergence des thérapies moléculaires ciblées
- Organisation de la prise en charge en France





The Hallmarks of Cancer

Douglas Hanahan* and **Robert A. Weinberg†**

*Department of Biochemistry and Biophysics and
Hormone Research Institute

University of California at San Francisco
San Francisco, California 94143

†Whitehead Institute for Biomedical Research and
Department of Biology
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts 02142

2 articles dans *Cell*
- en 2000
- en 2011

Cell

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

¹The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

²The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

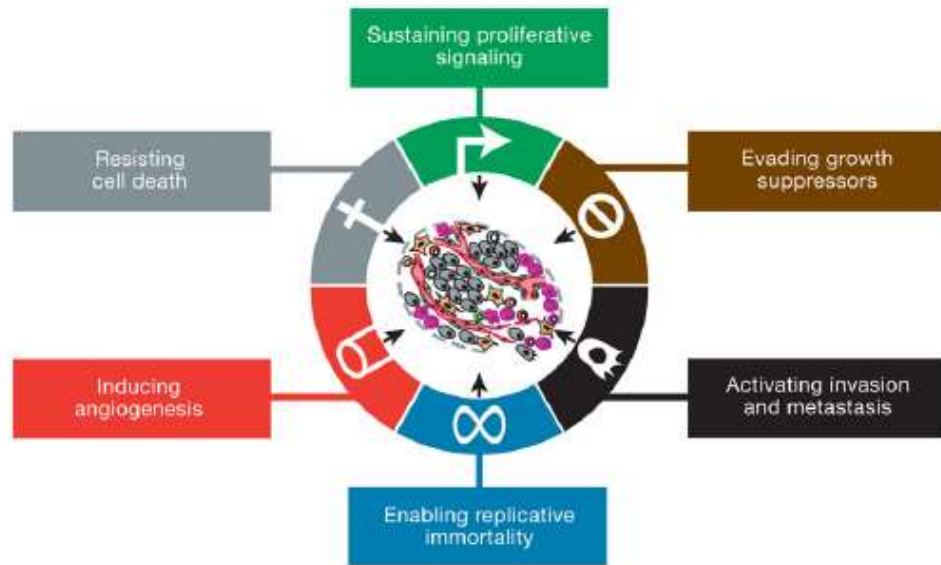
³Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)

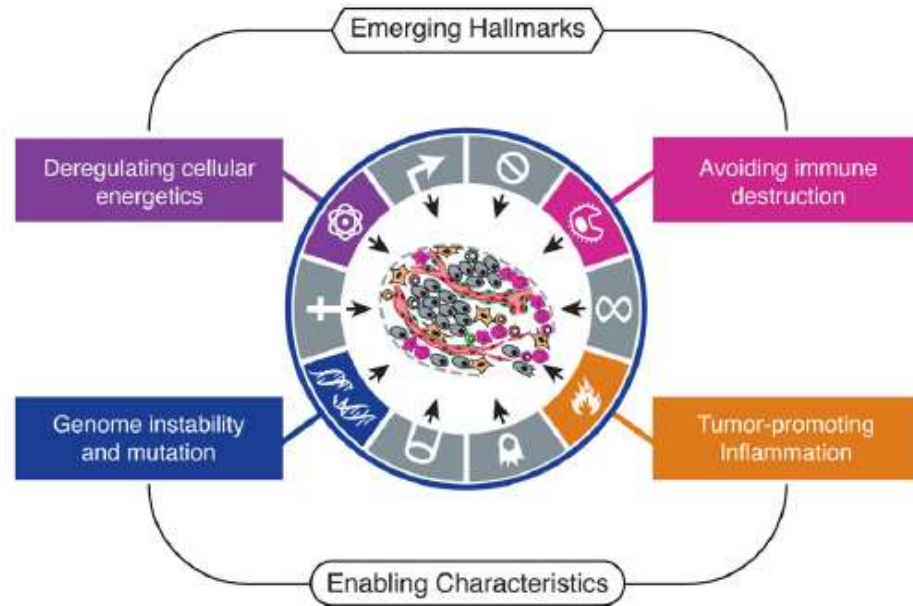
DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013

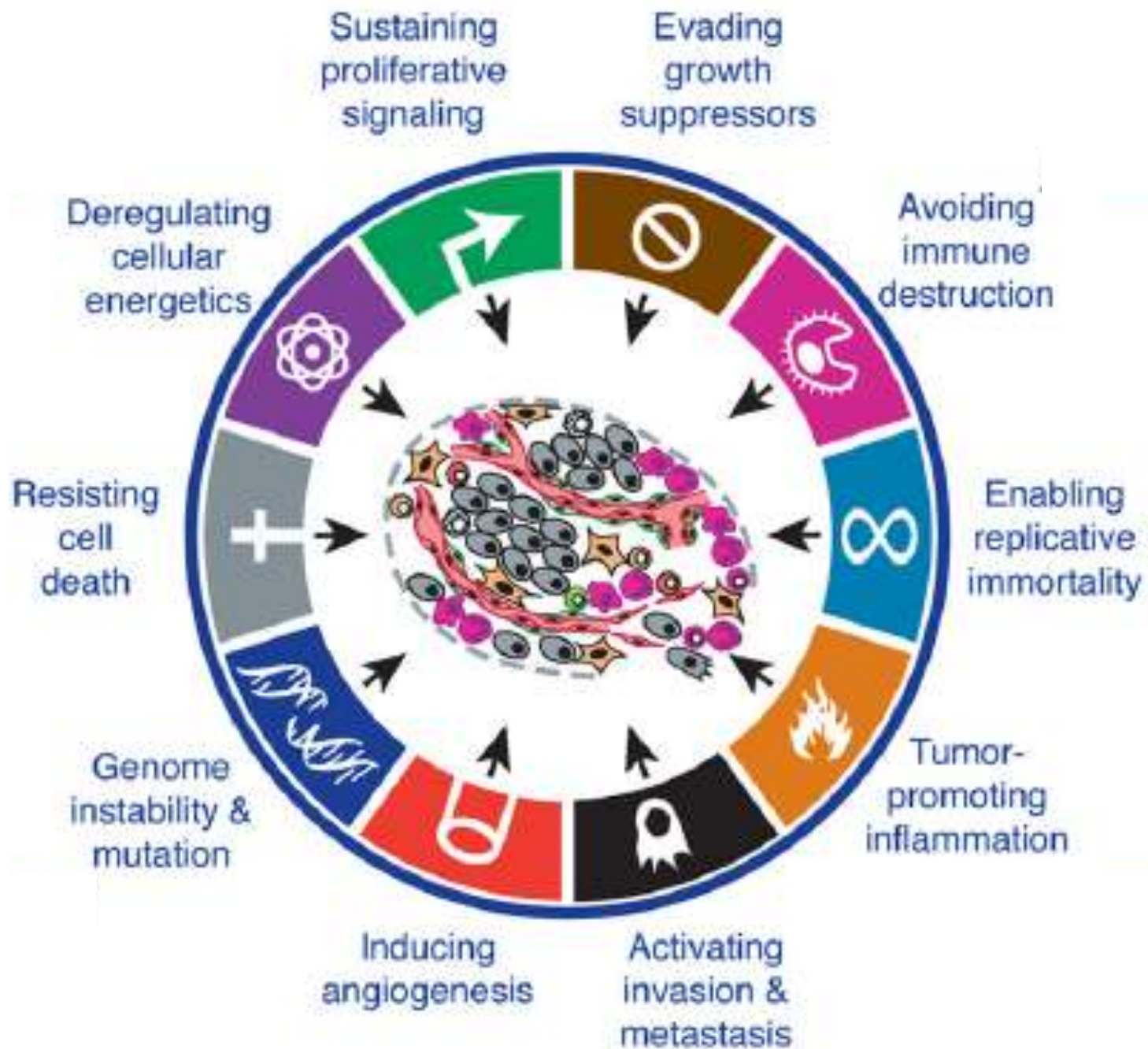
Cell 144, March 4, 2011

en 2000

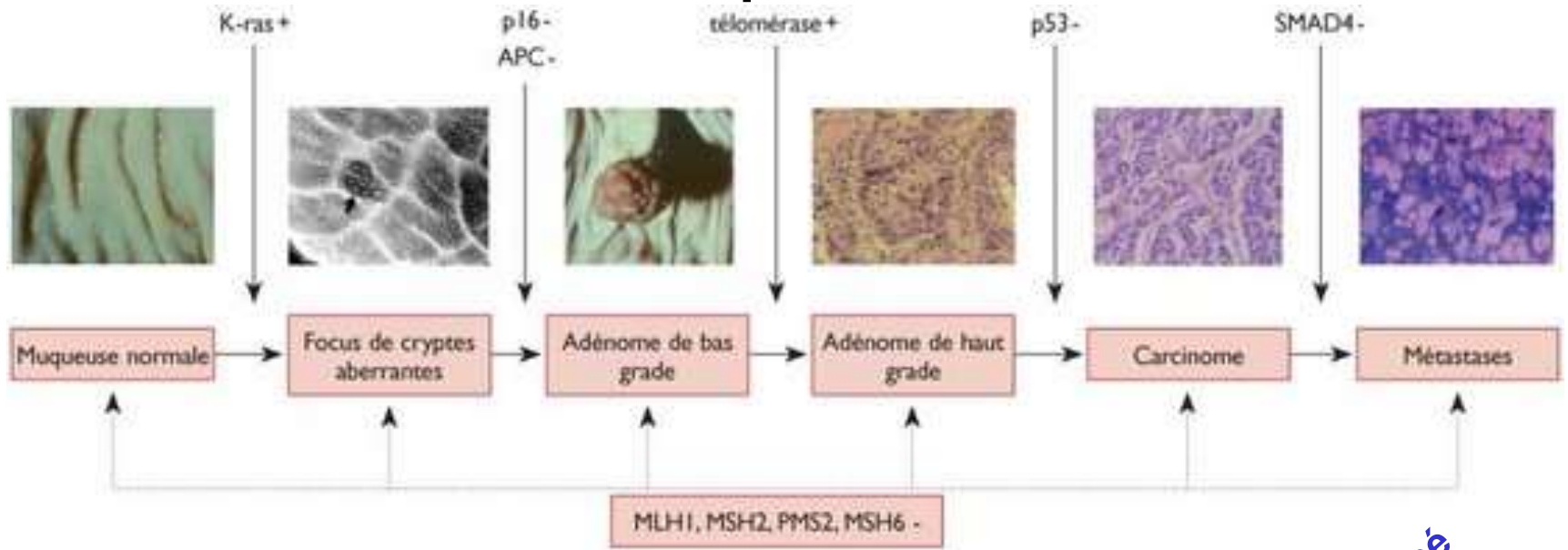


en 2011





Processus multi-étape



cellule initiée

lésion préneó

cancer in situ

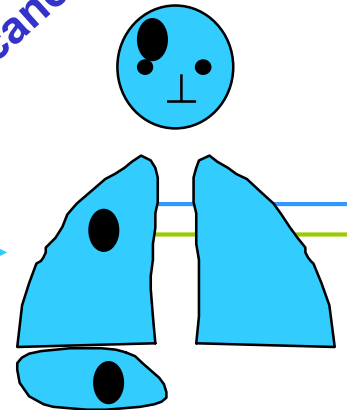
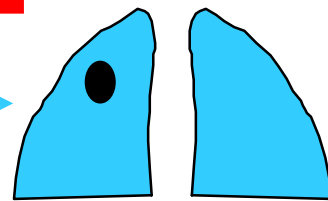
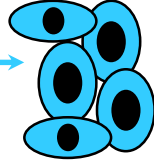
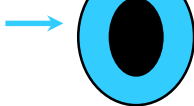
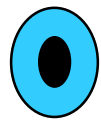
cancer invasif

cancer métastasé

INITIATION

PROMOTION

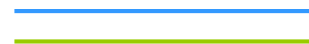
PROGRESSION





Plan du cours

- Epidémiologie descriptive et principaux facteurs de risques de cancer
- Bases Fondamentales de l'Oncogenèse
- **Implications pratiques : émergence des thérapies moléculaires ciblées**
- Organisation de la prise en charge en France





Traitements en Oncologie

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie cytotoxique
- Hormonothérapie
- Immunothérapie
- Thérapies Moléculaires Ciblées
- Soins de support





Qu'est ce qu'une thérapie ciblée ?

- Le tamoxifène cible... les récepteurs hormonaux
- L'adriamycine cible... la topo isomérase II
- La radiothérapie cible... l'ADN
- Le bistouri cible... la tumeur





Qu'est ce qu'une thérapie moléculaire ciblée ?

Agent ciblant les mécanismes de l'oncogenèse

- Avant :

développement pragmatique

agent → *activité* → *mécanisme d'action*

- Maintenant :

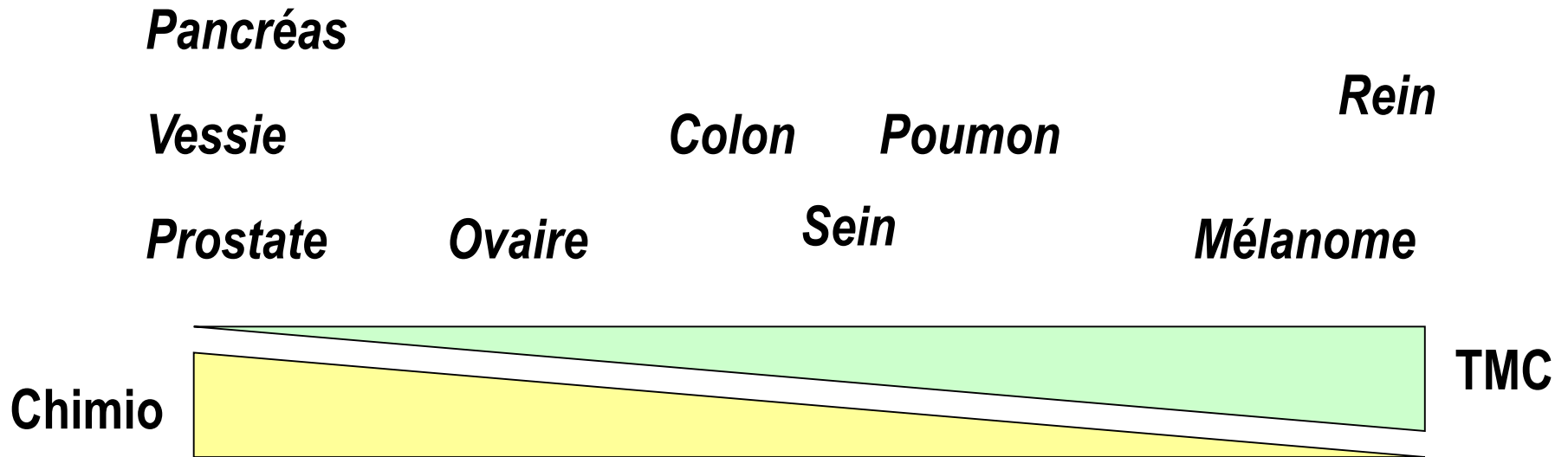
développement rationnel

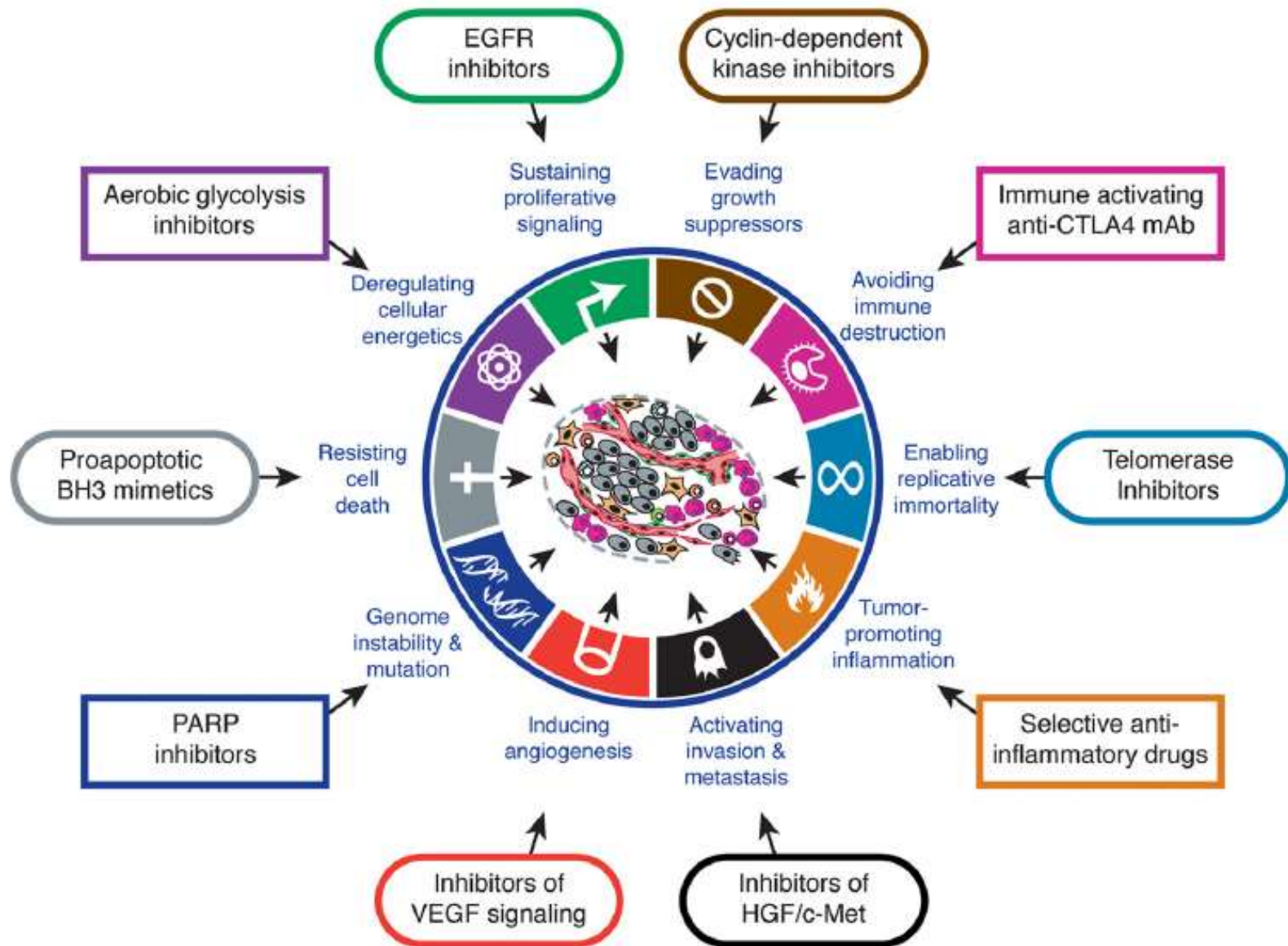
anomalie moléculaire → *agent* → *activité*

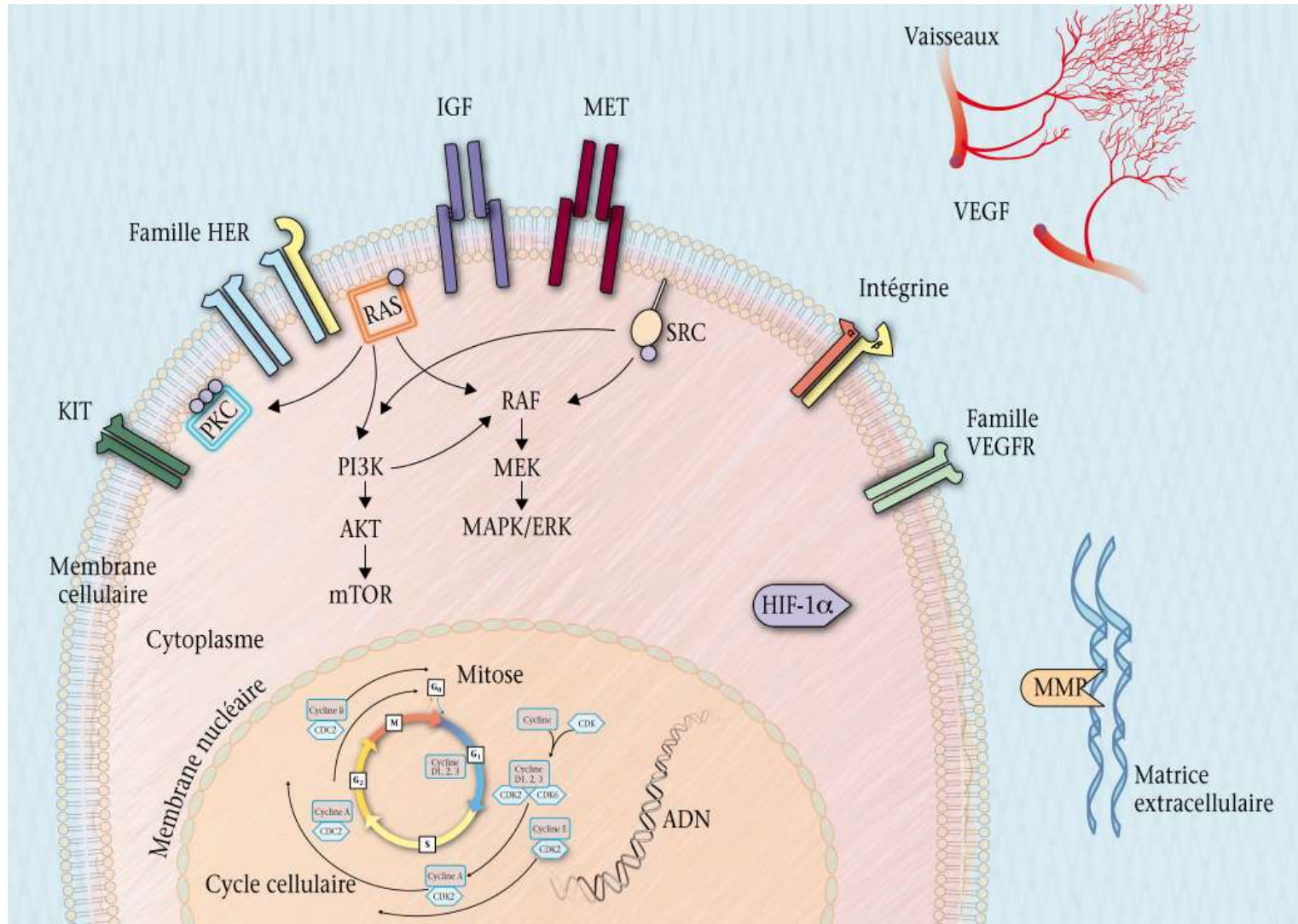




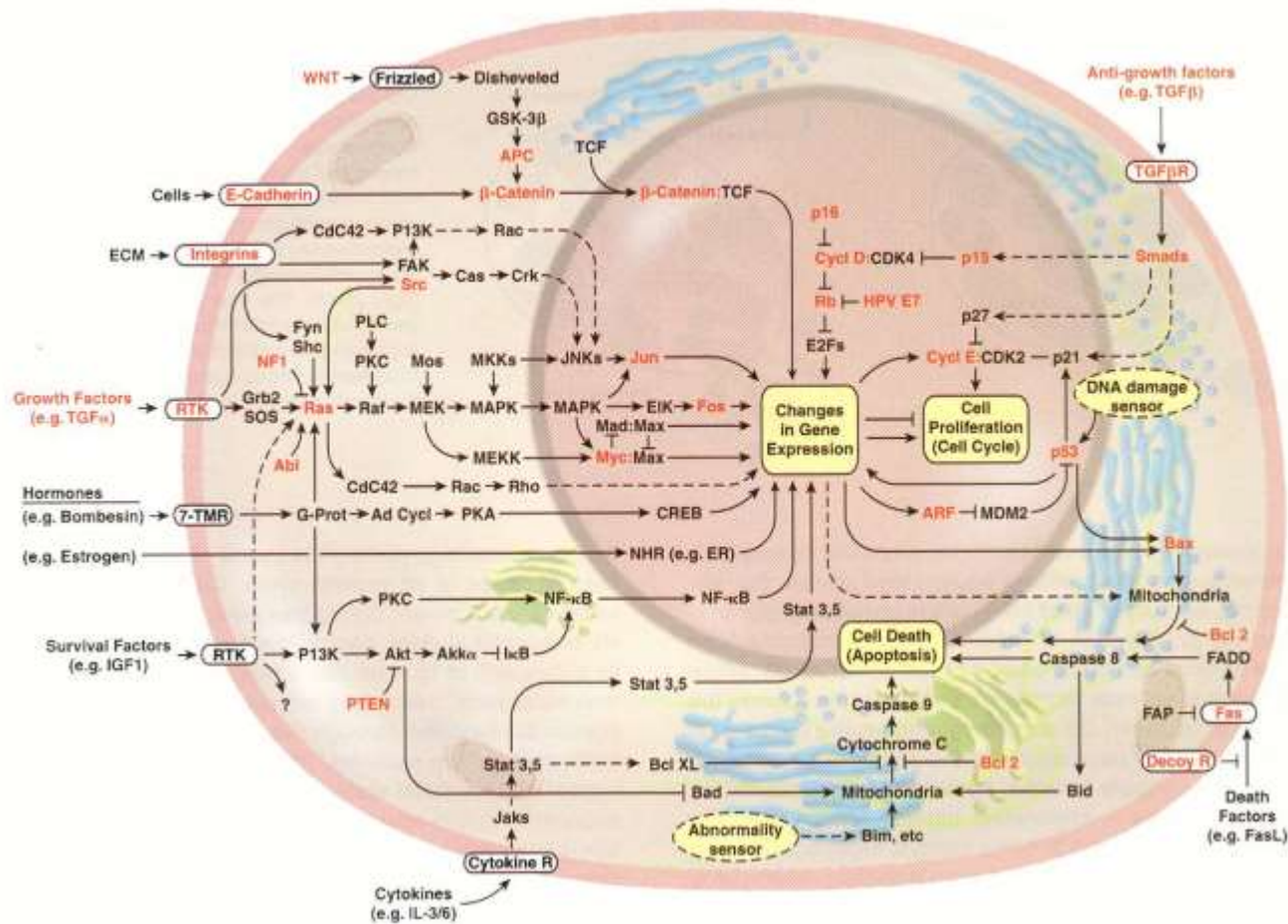
Place de la chimiothérapie à l'heure des TMC ?



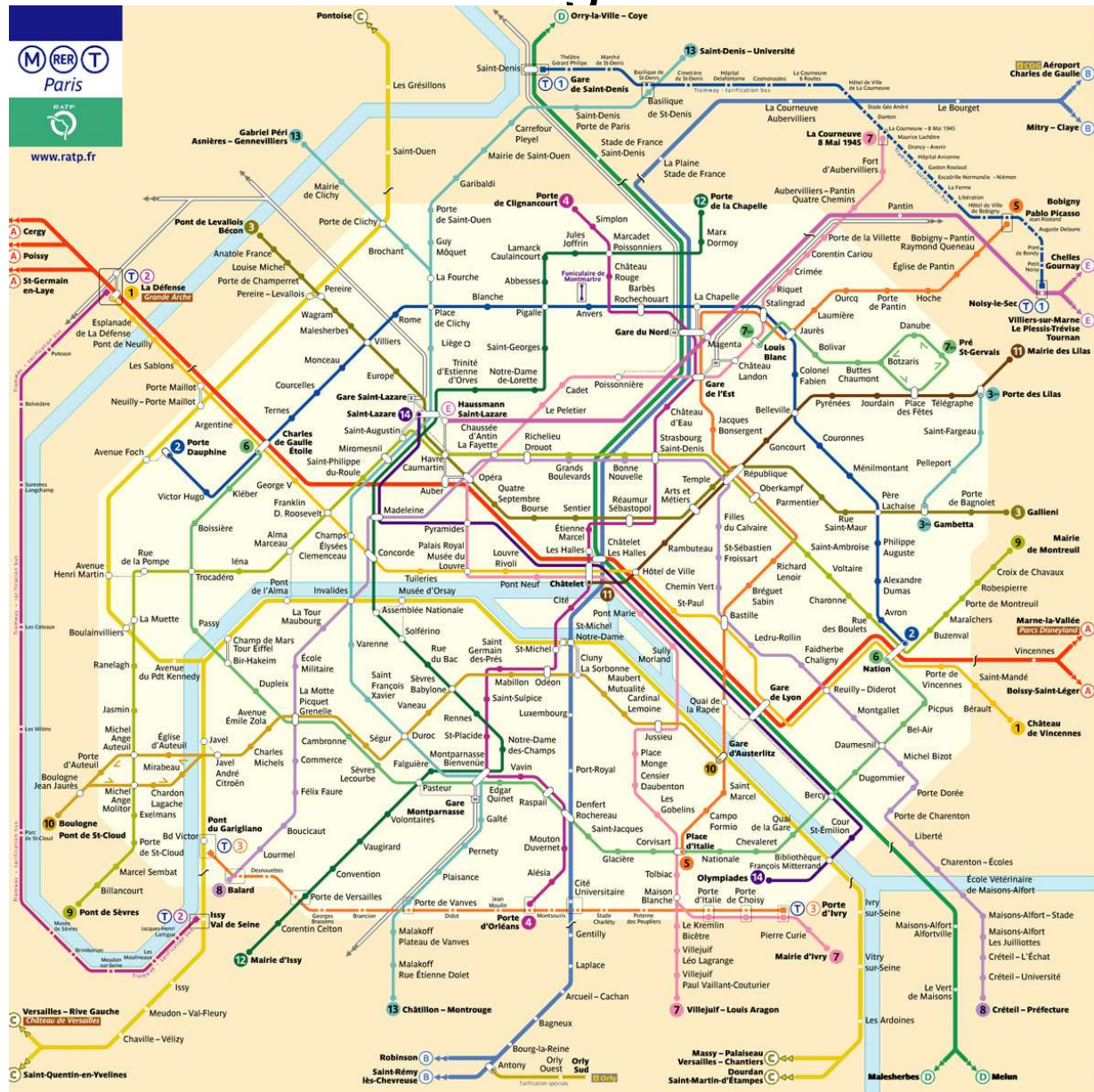


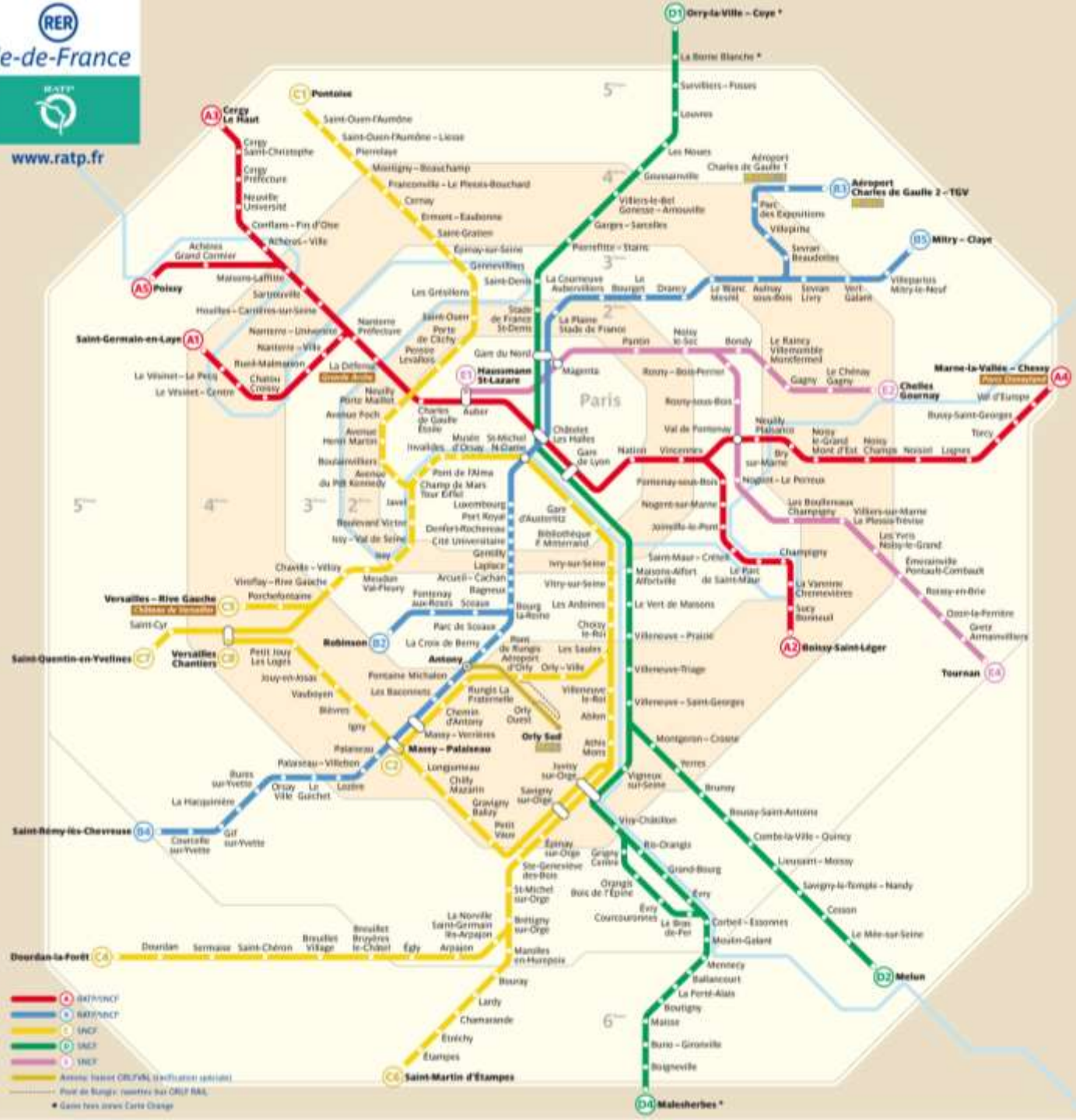


Complexité des voies de signalisation



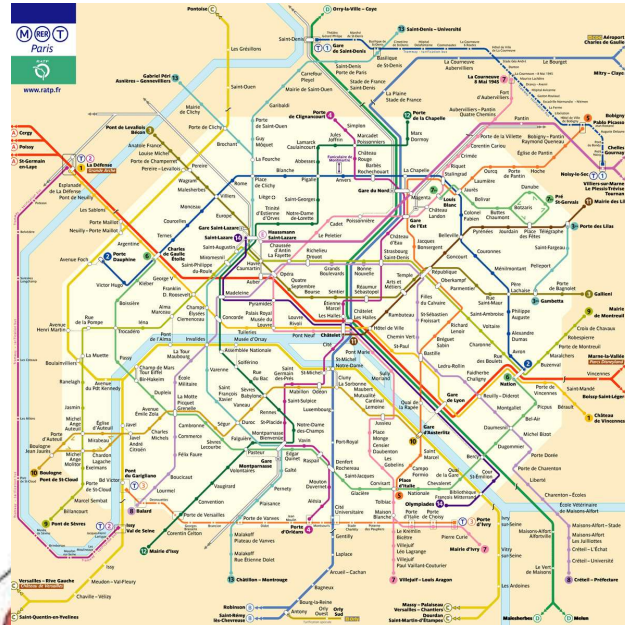
Complexité des voies de signalisation





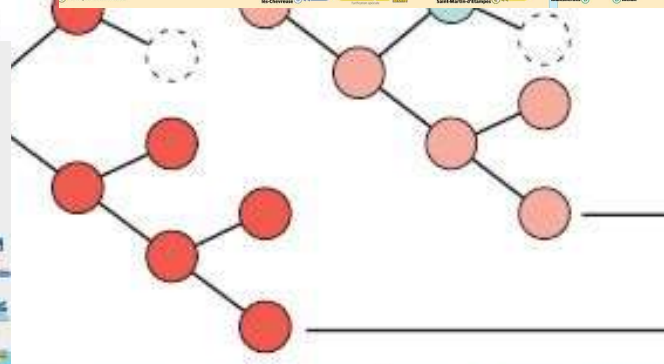
- A RER A
- B RER B
- C RER C
- D RER D
- E RER E
- Axe Nord ORLYVAL (circulation spéciale)
- Point de Rungis, rattaché au RER B
- Gare hors axes Carte Orange





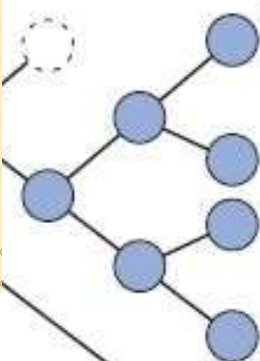
Cellule normale

Cellule



PROGRESSION

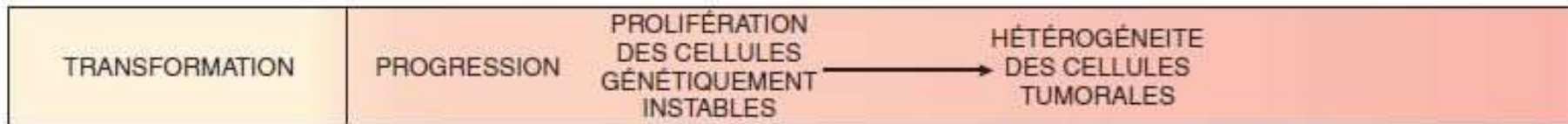
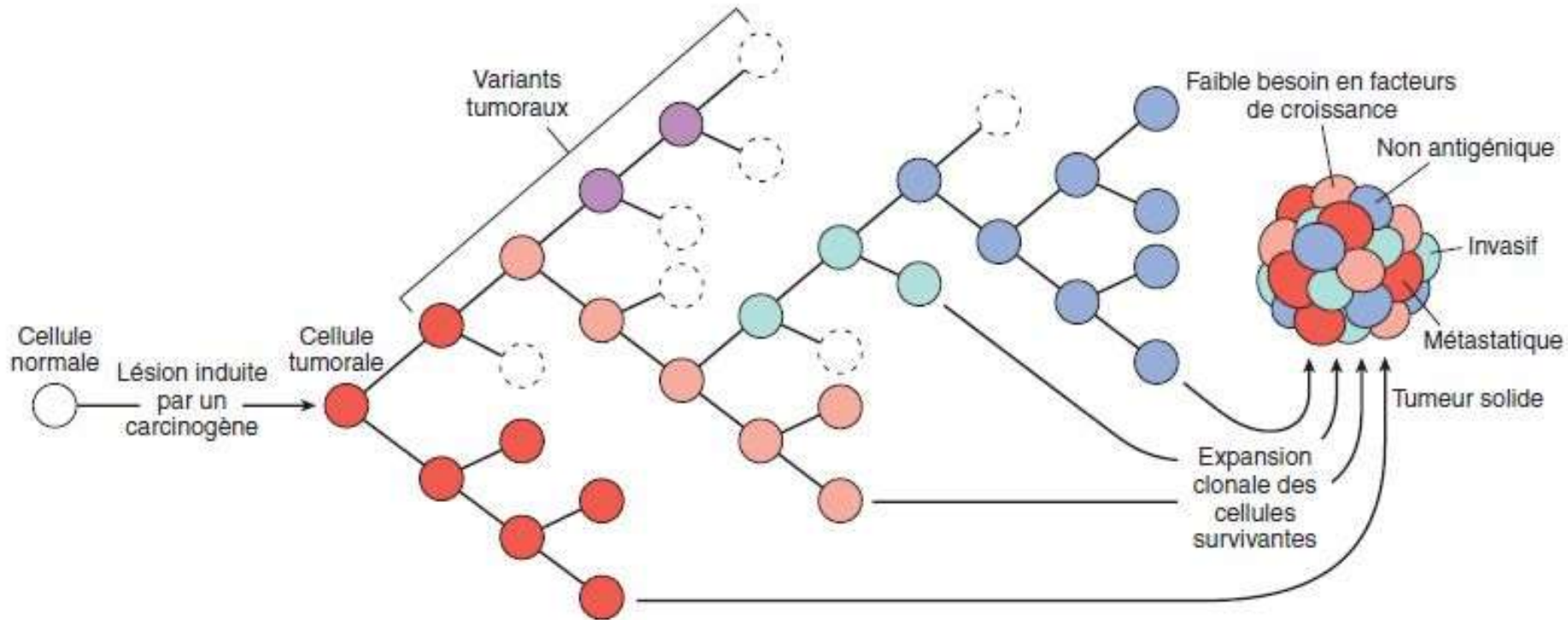
PROLIFÉRATION
DES CELLULES
GÉNÉTIQUEMENT
INSTABLES



Métastatique
Tumeur solide



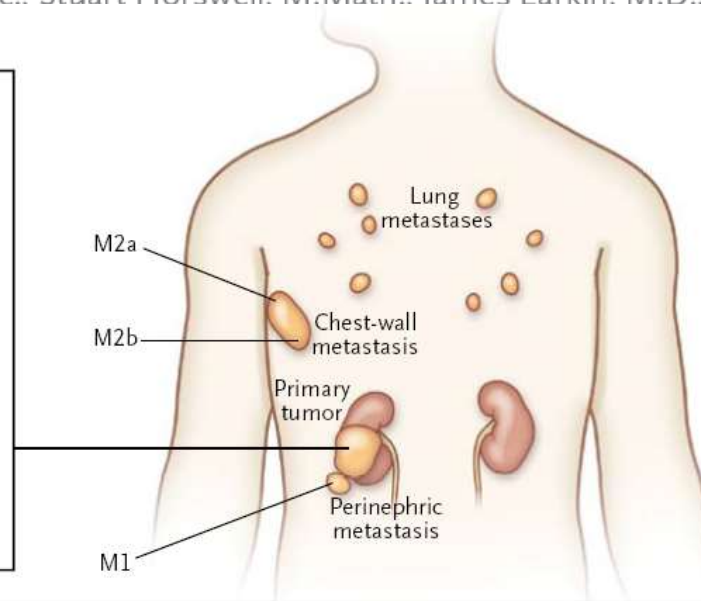
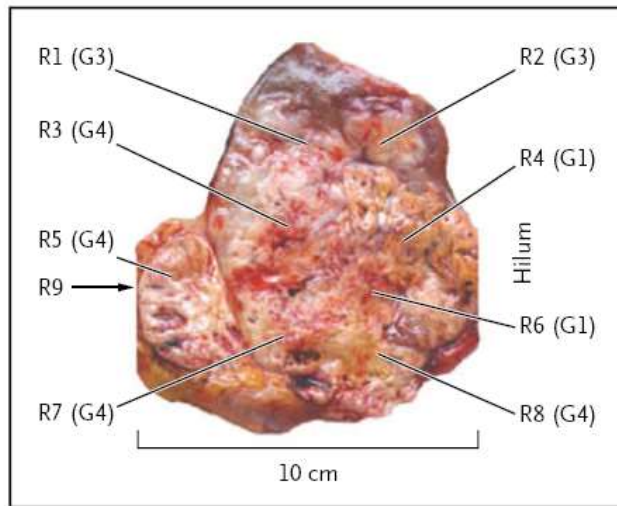
Hétérogénéité tumorale



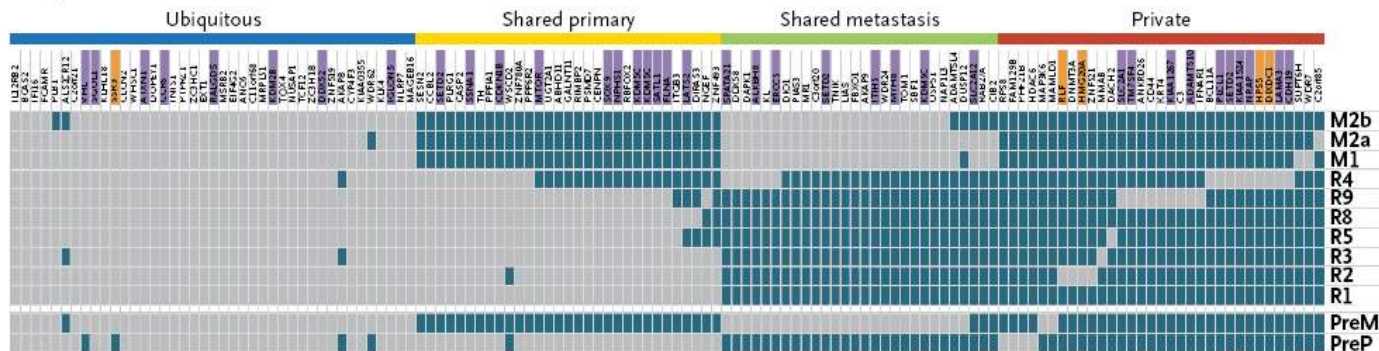
Cancer du rein : hétérogénéité intra-tumorale

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger. M.D., Andrew I. Rowan. B.Sc., Stuart Horswell. M.Math., James Larkin. M.D., Ph.D.,
A Biopsy Sites



B Regional Distribution of Mutations



Tumeur primitive ou métastase(s) ?



Augmentation de l'hétérogénéité tumorale au cours de la progression métastatique (instabilité génétique)



Cancer bronchique NPC



- Hétérogénéité tumorale mais conservation plus fréquente des altérations *drivers* par rapport aux altérations *passengers*
- Série Gustave Roussy / Grenoble / Foundation Medicine :
 - 311 altérations.
 - Le profil moléculaire de la tumeur primitive paraît être un bon reflet de la 1^{ère} récurrence métastatique

(Vignot et coll. JCO 2013)

Re-Biopsier :

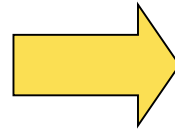
- comprendre résistance
- identifier nouvelles cibles



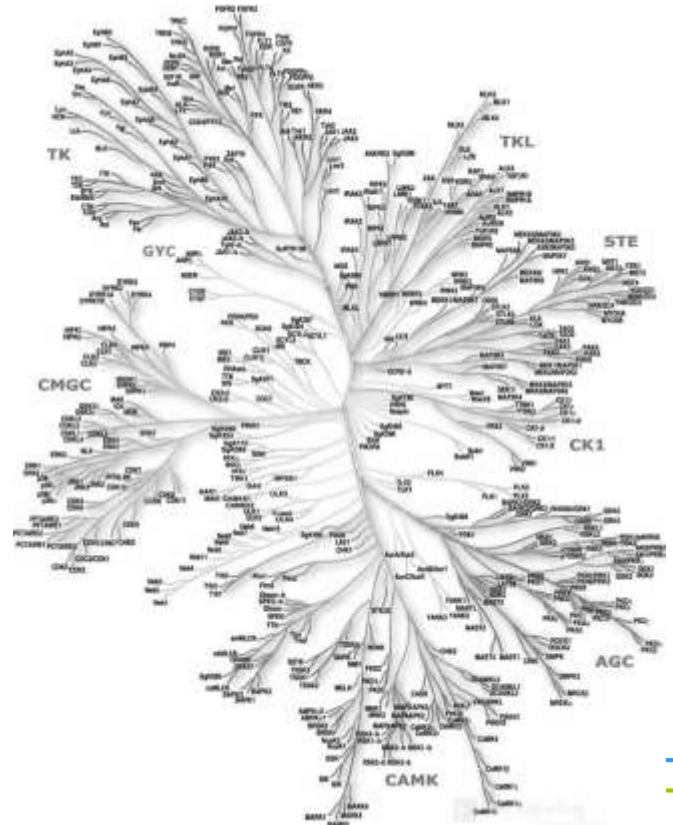
Impact de la mise en évidence d'une altération "ciblable"



**Traitement guidé
par l'histologie**



**Traitement guidé par
la bio. moléculaire**

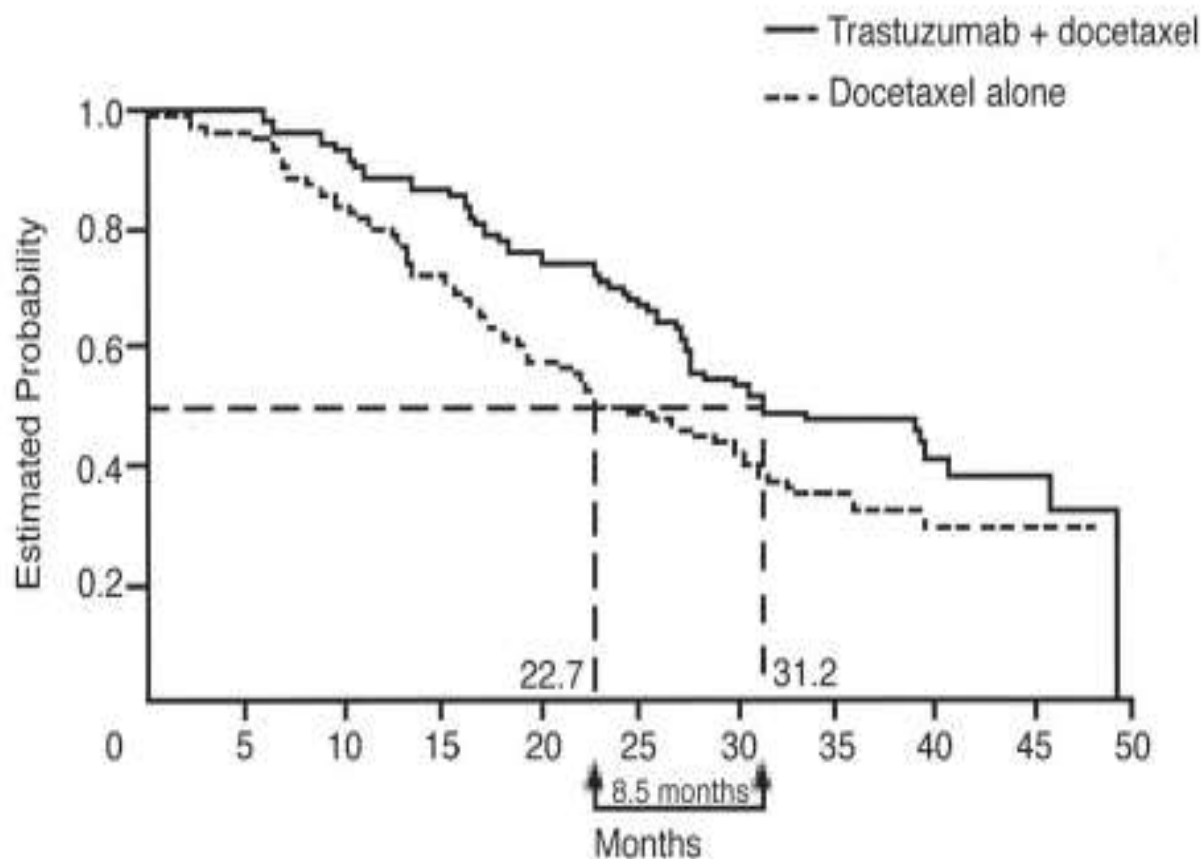




Même altération, même traitement

Cancer du sein HER2 surexprimé et trastuzumab

survie
globale

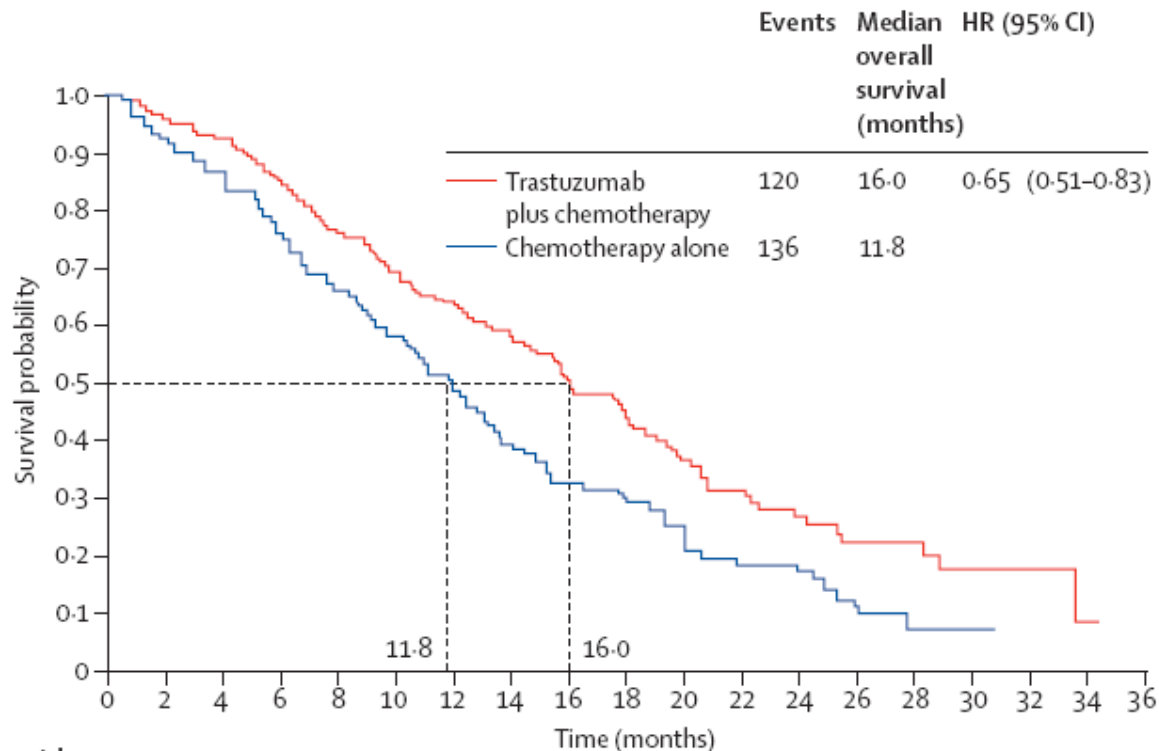




Même altération, même traitement

Cancer de l'estomac HER2 surexprimé et trastuzumab

B



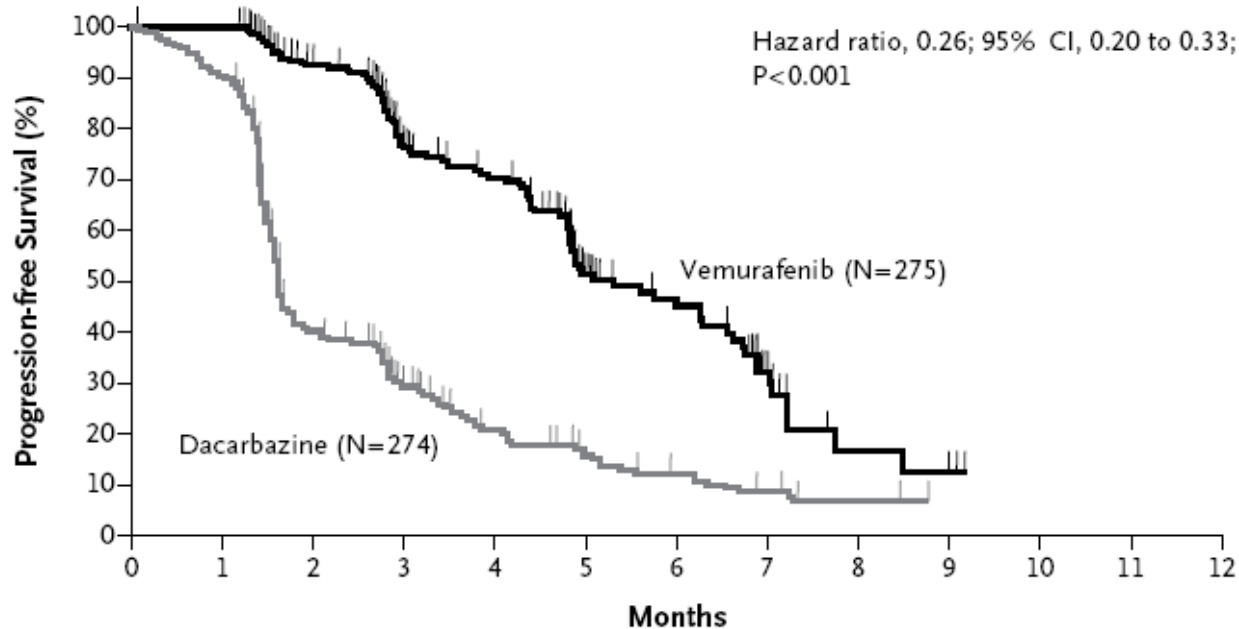
survie globale

Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Trastuzumab plus chemotherapy	228	218	196	170	142	122	100	84	65	51	39	28	20	12	11	5	4	1	0
Chemotherapy alone	218	198	170	141	112	96	75	53	39	28	20	13	11	4	3	3	0	0	0

Même altération, activité différente

Mélanome muté BRAF V600E et vemurafenib

A Progression-free Survival



No. at Risk

Dacarbazine	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0



Même altération, activité différente

Cancer colon muté BRAF V600E et vemurafenib

LETTER

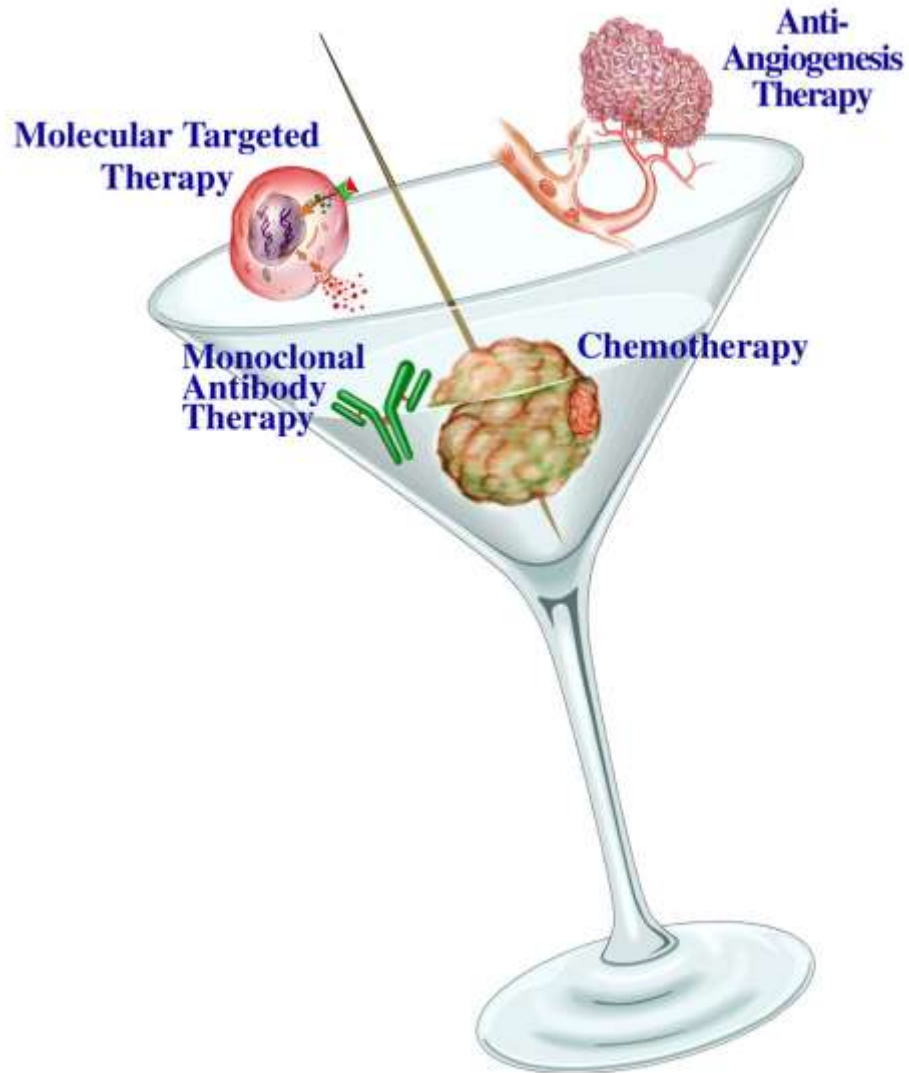
doi:10.1038/nature10868

Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR

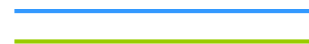
Anirudh Prahallad^{1*}, Chong Sun^{1*}, Sidong Huang^{1*}, Federica Di Nicolantonio^{2,3*}, Ramon Salazar⁴, Davide Zecchin², Roderick L. Beijersbergen¹, Alberto Bardelli^{2,3} & René Bernards¹

NATURE | VOL 483 | 1 MARCH 2012

L'avenir ?



- Quelle activité ?
- Quelles toxicités ?
- Quels coûts ?





Plan du cours

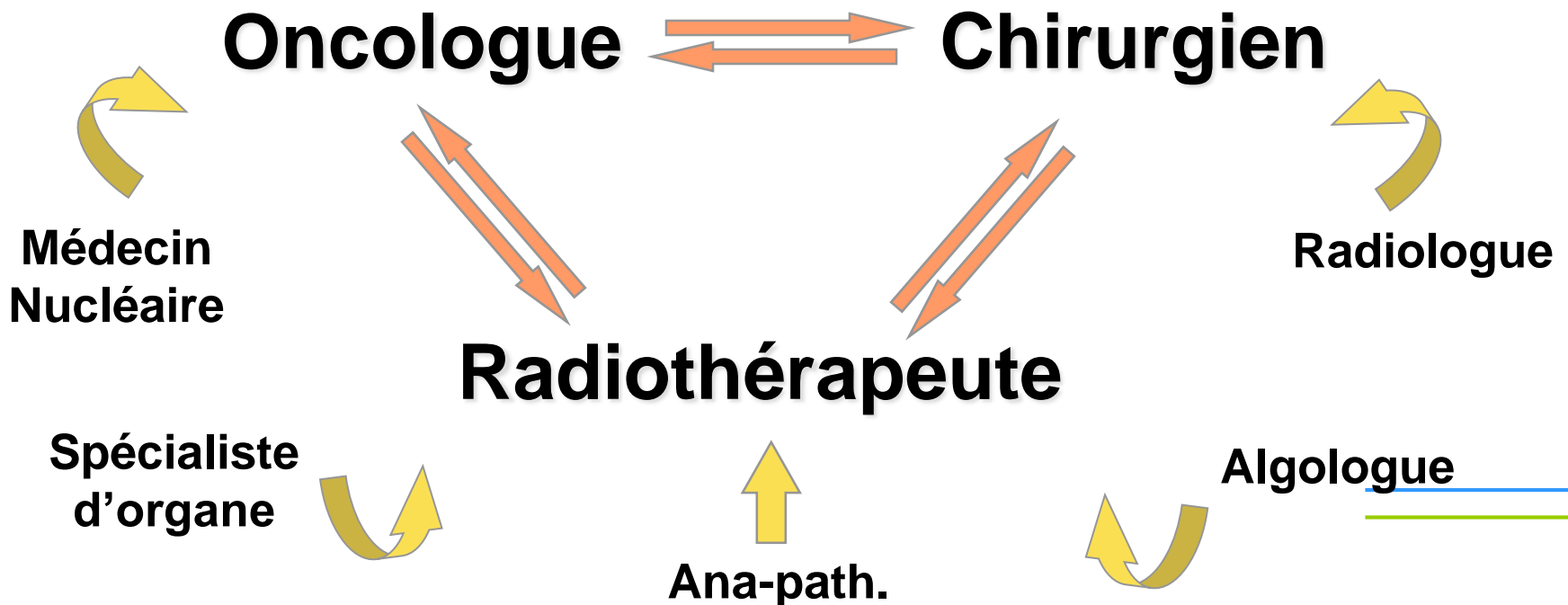
- Epidémiologie descriptive et principaux facteurs de risques de cancer
- Bases Fondamentales de l'Oncogenèse
- Implications pratiques : émergence des thérapies moléculaires ciblées
- **Organisation de la prise en charge en France**





Stratégies de traitement en Oncologie

approche pluridisciplinaire +++





Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
(RCP)



Programme Personnalisé
de Soins (PPS)



Les autres intervenants

- 3C (Centre de Coordination en Cancérologie) : contrôle qualité du respect des procédures, suivi de l'activité, coordination des soins - *Champ géographique très variable*
- ARS (Agence Régionale de Santé) : autorisations en cancérologie - *Champ régional*
- Cancéropôle : coordination scientifique - *Champ suprarégional*
- INCa (Institut National du Cancer) : labellisation, référentiels, en lien avec HAS - *Champ National*



Les autres intervenants

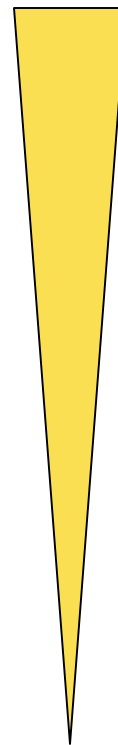
- Réseaux :
 - réseau d'expertise : réseau tumeurs rares
 - réseau recherche clinique
 - réseau de soins : approche de terrain / coordination
- SFC (Société Française du Cancer) : société savante
=> Bulletin du Cancer (référéncé PubMed)
- Ligue, ARC : soutien des patients, financements projets





Les apports des Plans Cancer

- Institutionnalisation de la pluridisciplinarité
- Evaluation des pratiques et notion de seuils
- Dispositif d'annonce
- Coordination des soins
- Egalité d'accès aux soins
- L'après cancer



Notions d'oncologie à l'usage du radiologue

Dr Stéphane Vignot
Service Oncologie Hématologie
Hôpital Louis Pasteur

svignot@ch-chartres.fr



Les Hôpitaux de Chartres