

Guide ESMO à l'usage des patients

ESMO Médecine personnalisée

“Qu'est-ce que
la médecine
personnalisée ?”

“Nous allons vous
l'expliquer”



ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE





Médecine personnalisée
pour le traitement du
cancer : guide ESMO à
l'usage des patients

Table des matières

- 1 Préambule par le groupe de travail de médecine personnalisée d'ESMO
- 3 Préface : ESMO a soutenu la journée mondiale contre le cancer de 2013 en rappelant que le traitement du cancer n'est pas encore entré dans l'ère de la médecine personnalisée
- 5 Médecine personnalisée pour le traitement du cancer : exposés
- 7 Médecine personnalisée et information des patients
- 8 Qu'est-ce que la médecine personnalisée ?
- 11 Personnalisation des traitements oncologiques : historique
- 14 Nouvelle ère : découverte de l'ADN
- 19 Modalités de personnalisation des traitements individuels
- 23 Personnalisation des traitements
- 26 Modalités de personnalisation de votre pathologie : trois exemples
- 32 Pourquoi est-il primordial que les patients atteints du cancer comprennent la médecine personnalisée ?
- 37 Personnalisation du mode de vie
- 40 Glossaire
- 43 Remerciements

« Ce guide pour les patients, une initiative du groupe de travail de médecine personnalisée de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), s'inscrit dans le cadre des activités stratégiques d'ESMO visant à aider les patients et leur entourage à mieux comprendre les facteurs qui peuvent avoir une incidence sur l'approche personnalisée de la prévention, du diagnostic et du traitement du cancer.

La prise en charge personnalisée du cancer, c'est-à-dire le fait de proposer à chaque patient un traitement optimal compte tenu de ses spécificités (y compris génétiques) et des caractéristiques moléculaires de sa tumeur, est un projet phare d'ESMO en 2013. C'est également une priorité pour les oncologues en général, ainsi que pour toutes les disciplines médicales. Intégrer la recherche et l'innovation dans une optique de soins personnalisés est aussi un objectif du programme européen de financement scientifique « Horizon 2020 ». Cet ouvrage est donc publié sans attendre, afin de fournir des informations non biaisées sur l'acceptation actuelle de la médecine personnalisée dans le traitement du cancer, et sur les réalisations et les atouts des professionnels médicaux dans la lutte contre le cancer. Nous sommes sincèrement reconnaissants aux représentants des différentes associations européennes de patients et aux membres du groupe de travail de patients d'ESMO qui ont fait part de leur point de vue et de leurs commentaires sur divers aspects de la médecine personnalisée pour le traitement du cancer présentés dans cet ouvrage.

Notre objectif n'était pas de décrire l'action de la médecine personnalisée pour chaque type de tumeur, ni d'élaborer à partir de situations où cette approche n'est pas standard. Ce que nous proposons, c'est plutôt un état des lieux des principes directeurs, illustré par des exemples d'application de la médecine personnalisée à divers types de tumeur. La médecine personnalisée représente l'avenir de la médecine du cancer. Pour atteindre cet objectif dans un avenir proche et pouvoir améliorer les traitements, il est crucial que les patients interviennent activement. ESMO s'engage à informer les patients sur cette approche en pleine évolution, pour leur permettre de comprendre clairement les principes fondamentaux de la médecine personnalisée et la contribution qu'ils peuvent apporter à ses avancées spectaculaires. Des patients avisés et des décisions éclairées sont des atouts majeurs.

Cet ouvrage n'a pas pour ambition de se substituer à une consultation médicale. Les déclarations qu'il contient ne doivent pas être considérées comme des conseils médicaux. En conséquence, pour toute question relative à votre maladie ou à votre traitement, veuillez consulter votre médecin.

Le groupe de travail de médecine personnalisée de ESMO



Martine Piccart

Présidente de ESMO



Fortunato Ciardiello

Président du groupe
de travail de médecine
personnalisée de ESMO

Préface

ESMO a soutenu la journée mondiale contre le cancer de 2013 en rappelant que le traitement du cancer n'est pas encore entré dans l'ère de la médecine personnalisée

“ Dans son soutien à la journée mondiale contre le cancer de 2013, la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) s'est efforcée de dissiper le mythe selon lequel la médecine personnalisée est déjà pleinement opérationnelle pour tous les types de cancer et tous les patients. ESMO a notamment rappelé la nécessité d'une formation approfondie et de collaborations plus larges entre chercheurs, oncologues et patients.

La médecine personnalisée, dans le contexte du cancer, évoque généralement la possibilité de dispenser un traitement précisément adapté à la tumeur et aux caractéristiques génétiques de la personne, grâce à des thérapies ciblées élaborées pour détruire efficacement les cellules cancéreuses.

« La médecine personnalisée est le rêve de tout oncologue, et une attente légitime pour chaque patient atteint du cancer », commente le professeur Martine Piccart, présidente d'ESMO. « Cependant, nous ne sommes pas encore dans l'ère de l'oncologie personnalisée, mais dans celle de l'oncologie stratifiée. C'est-à-dire que nous savons classer les cancers en fonction de cibles critiques pour lesquelles nous espérons mettre au point des médicaments efficaces. Les techniques modernes telles que le séquençage profond de l'ADN seront à l'avenir d'une valeur inestimable pour identifier les mutations susceptibles d'être ciblées par des médicaments. »

En amont de ces développements, il est nécessaire de former les oncologues, en analysant les publications scientifiques et en clarifiant les nouvelles avancées de la recherche. « Dispenser des formations ciblées et stimuler la recherche est la voie la plus sûre pour atteindre l'objectif de la médecine personnalisée dans un avenir proche », affirme le professeur Piccart. « ESMO s'engage fermement à prendre toutes les mesures nécessaires pour encourager cette évolution. »

L'un des principaux problèmes est la quantité phénoménale d'informations existantes et générées en

*Une définition des termes suivis d'un astérisque est fournie dans le glossaire.

continu. « Les médecins oncologues ont besoin d'aide pour étudier ces informations dans la perspective de leurs patients et pour transposer les données scientifiques en solutions apportant un véritable bénéfice clinique », avertit le professeur Piccart.

Dans cette optique, la médecine personnalisée est devenue un élément pivot des stratégies de formation d'ESMO. Le professeur Fortunato Ciardiello, président du groupe de travail de médecine personnalisée d'ESMO, rappelle que la personnalisation du traitement du cancer est aujourd'hui un thème commun à toutes les activités d'ESMO, ce qui crée une abondante source de références parmi lesquelles les oncologues peuvent trouver les informations fiables dont ils ont besoin.

Ainsi, le symposium d'ESMO sur les voies de signalisation dans le cancer rassemble une série d'événements de médecine personnalisée traitant de l'évaluation des tumeurs au niveau des voies moléculaires et cellulaires. L'objectif est de souligner la complexité des voies moléculaires, et de proposer aux cliniciens un guide pratique pour appliquer ces connaissances à la mise au point d'un traitement personnalisé pour leurs patients.

Le professeur Piccart rappelle que le précurseur de la médecine personnalisée dans son acception actuelle a été mis en œuvre pour la première fois dans le cadre du cancer du sein, après la reconnaissance des cancers hormonodépendants et le développement d'agents ciblant les récepteurs spécifiques de ces cancers.

Un anticorps monoclonal très efficace contre le récepteur HER2 dans le cancer du sein a vu le jour dans les années 1990, révolutionnant littéralement le traitement de certains cancers du sein. Il est efficace uniquement chez les femmes dont la tumeur surexprime la protéine HER2 (un récepteur clé de facteur de croissance situé à la surface des cellules cancéreuses), soit environ 25 % des patientes. De plus, la résistance à ce médicament a été reconnue très tôt, faisant de la recherche et du développement de nouveaux traitements une priorité, même pour ce cancer très facile à cibler.

« Il est urgent d'améliorer le criblage moléculaire dans le cancer du sein, pour pouvoir identifier les mutations motrices qui peuvent être ciblées par de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'ensemble des pathologies cancéreuses du sein. » En parallèle, la recherche dans d'autres domaines a évolué rapidement, notamment dans les cancers pulmonaire et colorectal.

« Les oncologues ont un double devoir : sensibiliser aux résultats actuels des thérapies ciblées, à leur formidable potentiel et aux exigences nécessaires, et accompagner leurs patients dans la recherche d'essais cliniques pouvant permettre de mieux profiler leur tumeur, pour leur donner accès, à terme, à de nouveaux traitements. »

Les patients eux-mêmes peuvent contribuer à l'accélération de la progression vers une médecine véritablement personnalisée. ESMO a mis en place des plans pour expliquer aux patients la contribution qu'ils peuvent apporter à cet objectif. « Les cliniciens doivent s'assurer que ce qu'ils proposent aux patients est vraiment optimal ! Par exemple, lorsqu'un traitement repose en grande partie sur l'évaluation de récepteurs critiques dans la tumeur, ces tests délicats doivent être effectués dans des laboratoires observant des procédures de contrôle de grande qualité », souligne le professeur Piccart.

« Nous devons informer correctement les oncologues et les patients et soutenir la recherche est notre devoir », commente le professeur Piccart dans son bilan du rôle d'ESMO, source naturelle de références pour les oncologues médicaux dans le processus de personnalisation du traitement du cancer. « Nous avançons vers l'oncologie personnalisée, un formidable aboutissement pour les oncologues comme pour les patients. Nous pourrions choisir le traitement idéal, en évitant aussi bien les traitements insuffisants que les traitements excessifs. Pour y parvenir, il nous reste un long chemin à parcourir. Nous devons collaborer sans relâche avec nos partenaires en Europe et ailleurs, et ne pas nous laisser endormir par le mythe selon lequel la médecine personnalisée pour le traitement du cancer est déjà une réalité. »

Médecine personnalisée pour le traitement du cancer : exposés

Le cancer, un problème à l'échelle mondiale

En dépit des avancées réalisées dans le diagnostic et le traitement ces 20 dernières années, le cancer demeure la deuxième cause de mortalité dans le monde.

Médecine personnalisée : définition générale

La prise en charge personnalisée est perçue comme l'avenir des soins du cancer : une médecine visant à

administrer aux patients un traitement exactement adapté à leurs antécédents médicaux, à leur état physiologique et aux caractéristiques moléculaires de leur tumeur.

Approche récente du cancer

Jusqu'à récemment, les chercheurs et les cliniciens pensaient que tous les cancers dérivant d'un même site étaient biologiquement similaires. Ils classaient la maladie en fonction du type des cellules (déterminé par évaluation microscopique), de leur taille et de la présence ou de l'absence de nodules régionaux ou de métastases distantes, ainsi que d'autres caractéristiques qui peuvent être observées dans l'échantillon tumoral. La chirurgie a été et demeure la pierre angulaire du traitement de la majorité des patients atteints de cancer, en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces traitements ont leurs inconvénients et leurs effets secondaires. La chimiothérapie et la radiothérapie en particulier, en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, éliminent bien les cellules cancéreuses mais dégradent aussi fortement les cellules saines, ce qui se traduit par une efficacité partielle et des effets secondaires indésirables.

Nouvelle découverte en biologie du cancer

Il est désormais reconnu que les tumeurs qui dérivent d'un même organe peuvent être extrêmement différentes ; cependant les « anciens » paramètres de diagnostic demeurent des facteurs essentiels dans les décisions thérapeutiques.

Ces dernières années, notre connaissance de la biologie tumorale a fait un bond en avant. L'une des avancées a été la possibilité de classer les cancers en fonction de cibles moléculaires critiques identifiées par la recherche translationnelle de grande qualité des dernières décennies.

Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?

Des médicaments ayant une action spécifique sur certaines cibles moléculaires dans les cellules cancéreuses (ce que l'on appelle les thérapies ciblées) ont été développés et sont utilisés pour neutraliser certains types de cancers chez certains patients. Il reste de nombreuses cibles à découvrir, et de nombreux médicaments à développer ou à améliorer.

Un exemple de thérapie ciblée

L'identification, chez des femmes atteintes de cancer du sein, de la cible HER2, dont la présence ou l'absence donne des indications au médecin pour prescrire un traitement particulier, est un parfait exemple des thérapies ciblées. Il s'agit là d'un développement majeur, mais il a malheureusement été observé que seules 50 % des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif répondaient aux thérapies anti-HER2. Il est donc indispensable d'approfondir notre connaissance de la biologie tumorale pour être capables de mieux cibler ces tumeurs.

Ce que nous devons faire

Il est crucial de poursuivre les efforts de recherche sur le cancer et de collecter des informations complètes sur chaque tumeur de manière à pouvoir identifier toutes les cibles thérapeutiques impliquées, et par suite, déterminer le traitement le plus approprié pour chaque tumeur et chaque patient, qu'il s'agisse de guérir la maladie, de ralentir la croissance des cellules cancéreuses ou d'atténuer les symptômes.

Ce que les patients doivent savoir

Les prélèvements de tissus et de sang fournissent des indications importantes sur la pathologie dont souffrent les patients. Cela implique de recueillir un ou plusieurs échantillons des tissus et de la tumeur du patient. Ces échantillons pourront servir à divers examens. S'il arrive qu'ils retardent le traitement, ces examens sont d'une grande utilité pour caractériser la tumeur, et déterminer le traitement le plus adapté. Le moment des prélèvements dépend du type de cancer et du stade de la maladie. Les échantillons biologiques peuvent être très utiles dans les débuts de la maladie. Néanmoins, les patients doivent savoir que ces échantillons peuvent aussi se révéler utiles en cas de récurrence du cancer, mais que de nouveaux prélèvements peuvent également être nécessaires le cas échéant. Les patients doivent s'assurer que leurs échantillons biologiques sont conservés dans une biobanque à laquelle il est possible d'accéder à tout moment.

De plus, les patients viennent en aide aux futurs patients en autorisant l'utilisation de leurs échantillons de sang et de tissus dans la recherche expérimentale. Or la nécessité de recueillir le consentement des patients chaque fois que leurs données sont utilisées est une contrainte considérable, qui entrave actuellement les efforts des scientifiques. Les patients doivent être informés que la médecine personnalisée repose sur les essais réalisés dans des laboratoires de diagnostic moléculaire, et n'est donc pas forcément disponible dans tous les centres médicaux.

Ce à quoi les patients doivent être attentifs lorsqu'ils reçoivent un traitement

La prise en charge optimale des soins personnalisés est fondée sur une relation de confiance entre le patient, le médecin et, ce qui est très important, l'équipe multidisciplinaire responsable du patient. Une approche holistique doit prendre en considération non seulement les caractéristiques biologiques de la tumeur, mais également l'état physiologique et psychologique du patient tout au long de sa vie.

Quelques difficultés à résoudre

Les traitements personnalisés présentent d'autres difficultés, comme le droit de chaque patient à bénéficier de thérapies ciblées hautement efficaces à un coût raisonnable, ou la nécessité de sensibiliser la communauté médicale, ainsi que les patients et leurs soignants.

Formation et recherche : une double nécessité

Aboutir à une médecine personnalisée permettant d'administrer « le bon traitement au bon patient, au bon moment » passe inévitablement par une formation ciblée et un progrès constant de la recherche.



Médecine personnalisée et information des patients



Lorenz Jost

Président du groupe de
travail de patients de
ESMO

“ Le principe de la médecine personnalisée consiste à sélectionner un traitement sur la base des résultats de tests biologiques et moléculaires pratiqués sur la tumeur en vue de proposer une option complémentaire au traitement standard.

Outre des craintes et de faux espoirs, les patients ont des attentes excessives à l'égard de la manière dont ils vont répondre au traitement, de leur survie ou de la guérison que ces traitements peuvent offrir. Il est même probable, malheureusement, que seule une petite proportion de patients présente une tumeur susceptible d'être ciblée par la médecine personnalisée.

Je suis aussi confronté à des inquiétudes généralisées des patients, en particulier en Europe : l'idée d'être exposés à des substances génétiquement modifiées les rend très réticents. L'un d'eux m'a dit un jour : « Je ne consomme pas d'aliments génétiquement modifiés. Pourquoi devrais-je accepter ces injections ? »

Et il y a d'autres problèmes. Par exemple, il n'est pas facile de se procurer les matériels à tester pour la médecine personnalisée. Ce processus est parfois stressant pour les patients qui doivent subir des biopsies répétées pour fournir suffisamment d'échantillons biologiques pour réaliser les tests. Enfin, l'accès à la médecine personnalisée est compliqué par la disponibilité inégale des médicaments spécifiques et par leur coût élevé. Le remboursement de ces coûts peut constituer un frein même dans des pays riches, et il peut donc être très compliqué de résoudre le problème du financement de la médecine personnalisée.

Toutes ces difficultés doivent être prises en considération par le groupe de travail de patients d'ESMO et d'autres organisations, qui se chargeront d'exposer la situation aux patients et de leur donner un aperçu réaliste de ce que la médecine personnalisée peut réellement leur apporter.

Qu'est-ce que la médecine personnalisée ?

☞ La médecine personnalisée peut se définir ainsi :

« Le bon médicament pour le bon patient, au bon moment ».

En 2012, 2,6 millions d'Européens se sont vu diagnostiquer un cancer. Malgré le grand nombre de vies sauvées par le diagnostic précoce et l'amélioration des traitements, le cancer reste la seconde cause de mortalité, avec 1,3 millions de décès en Europe chaque année. Le vieillissement de la population devrait alourdir le poids du cancer en Europe, qui pourrait toucher 3,2 millions de nouvelles personnes et provoquer 1,7 millions de décès en 2030. En 2008, 12,7 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués et le cancer a provoqué 7,6 millions de morts dans le monde. Pour les États-Unis, ces chiffres étaient de 1,4 millions de nouveaux cas et 0,6 millions de morts.

Ces dernières années, nous avons assisté à de multiples avancées dans le traitement de la plupart des tumeurs, ce qui s'est traduit par l'augmentation des taux de survie et l'amélioration de la qualité de vie. Nous avons aussi énormément progressé sur le cancer du poumon, le cancer du sein et le cancer du côlon, qui sont les tumeurs dont l'incidence est la plus élevée. Et des progrès ont également été réalisés pour des tumeurs plus rares.

En particulier, la dernière décennie a vu le lancement et la promotion d'un nouveau concept de thérapie personnalisée, où « personnalisée » signifie idéalement « administrer le meilleur traitement à chaque patient individuel ».

On admet généralement que la médecine personnalisée s'éloigne de la démarche « taille unique » pour se rapprocher d'un concept de soins « sur mesure », basé sur les caractéristiques biologiques de la personne dans son milieu socioculturel et environnemental spécifique. La promesse à long terme de la médecine personnalisée n'est pas seulement d'offrir un traitement plus efficace aux patients, mais aussi de prévenir la maladie en s'appuyant sur la prédiction génétique et sur l'état physiologique du patient tout au long de sa vie.



Fortunato Ciardiello
Président du groupe de travail de médecine personnalisée ESMO

Qu'est-ce que la médecine personnalisée ?

Je vais tenter d'expliquer ce que nous, oncologues médicaux, entendons par médecine personnalisée. Tout d'abord, la médecine personnalisée ne signifie pas que nous faisons ce que nous voulons avec un patient : le traitement est toujours déterminé par le protocole médical fondé sur des preuves qui a fait des traitements efficaces une référence, ou l'idéal dans l'état actuel des connaissances.

La médecine personnalisée est le fruit des efforts de recherche consacrés à comprendre la complexité du cancer durant ces 20 à 30 dernières an-

nées. Que ce soit entre divers types de tumeurs et organes ou à l'intérieur de n'importe quelle tumeur, l'hétérogénéité est la règle ! Par conséquent, s'il s'avère généralement efficace d'administrer le même type de traitement à des patients dont la tumeur touche le même organe (sein, poumon, prostate ou autre), ce n'est hélas pas le cas pour tout le monde.

Depuis cinq à dix ans, nous avons découvert qu'il était possible de stratifier, pour un type de tumeur particulier, différents groupes de patients et de caractéristiques pathologiques pour lesquels certains aspects moléculaires, certains biomarqueurs ou certaines altérations génétiques différaient. Par exemple, nous avons identifié un sous-groupe de patientes atteintes de cancer du sein qui présentent une amplification et une surexpression du gène HER2 ; il existe des thérapies efficaces pour ces patientes. Cependant, ce n'est là que le premier jalon de notre quête de la médecine personnalisée. La recherche actuelle analyse la mutation et l'expression du gène et, grâce aux technologies disponibles, nous pouvons même aller plus loin et décrire, par exemple, pourquoi 30 à 50 % des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif ne répondent malheureusement pas aux thérapies anti-HER2, ou pourquoi des mécanismes de résistance aux traitements se développent.

Ainsi, l'objectif de la personnalisation de la médecine est de mieux comprendre la biologie et la pathologie tumorales de chaque patient. L'idée majeure est que passer d'une pathologie d'un organe (cancer du sein) à une pathologie stratifiée (tumeur HER2 positive ou négative) puis à une tumeur HER positive chez un patient présentant toutes ces caractéristiques d'activation de gène peut nous aider à comprendre quelle est la stratégie thérapeutique la plus efficace et à déterminer si nous disposons de médicaments appropriés pour la mettre en œuvre.



Sabine Tejpar
Faculté ESMO

Quelle est la finalité de la médecine personnalisée ?

Le but de la médecine personnalisée est incontestablement d'améliorer l'efficacité des traitements pour les patients. Un très petit pas en avant dans ce processus consiste à tenter d'identifier le principal moteur moléculaire de la tumeur de chaque patient. Nous devons tenir compte des différences entre patients souffrant d'un même type de cancer. Par exemple, chaque patient atteint d'un cancer du sein ou de l'intestin a une tumeur unique. Ces connaissances sont totalement inédites, et la communauté médicale s'efforce d'identifier le type de maladie de chaque patient en vue de lui administrer le médicament qui sera le plus efficace dans son cas particulier.



Solange Peters
Faculté ESMO

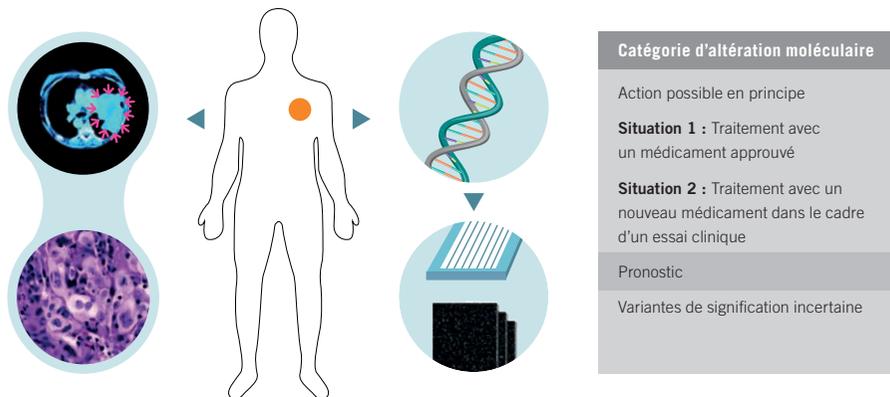
Nous progressons avec une quantité phénoménale de données et de connaissances nouvelles sur les caractéristiques génétiques, et les changements protéomiques* qui en résultent dans la tumeur. L'enjeu est à présent de réussir à exploiter ces informations pour pouvoir proposer un traitement ciblé et améliorer globalement les soins aux patients. À mon avis, tous les secteurs de l'oncologie sont concernés par ce développement. Nous savons que le développement du cancer est un processus en plusieurs phases. Aussi, en apprenant à comprendre les modifications en série au niveau cellulaire, nous pourrions trouver des moyens de cibler ces différentes phases dans chaque tumeur. Les deux principales questions qui se posent actuellement sont d'ordre politique :

1. Quelle doit être la priorité de recherche, en termes de temps et de financement ?
2. Comment pouvons-nous garantir une accessibilité équitable à ces nouvelles technologies, coûteuses stratégies et thérapies ?

La réponse à ces questions va probablement orienter la priorité des découvertes, mais ne changera pas le fait que la médecine personnalisée concernera, à terme, chaque type de tumeur.

Figure 1. Un concept de médecine personnalisée pour le traitement du cancer.

À gauche, nous voyons un scanner révélant une tumeur pulmonaire. En-dessous, une coupe histologique représente l'image microscopique du tissu tumoral visualisée par les pathologistes. En termes d'approche thérapeutique, ce modèle est celui de la médecine « classique ». À droite, nous pouvons voir une analyse moléculaire schématisée de la tumeur avec des découvertes possibles : une mutation sur laquelle il est possible d'agir et, par conséquent, un traitement par un médicament déjà approuvé ou par un nouveau médicament dans le cadre d'un essai clinique. Les découvertes peuvent également fournir une indication de pronostic ou avoir une pertinence non significative.



Adapté de Garraway L et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1803-1805, avec autorisation.

Personnalisation des traitements oncologiques : historique

Pendant des années, nous avons classé les tumeurs en fonction de leur site d'origine, à l'aide d'un système de classification baptisé « TNM ». Les chercheurs et les cliniciens pensaient que tous les cancers dérivant d'un même site étaient biologiquement similaires et ne différaient sans doute que dans leur grade histopathologique*. Il s'agit d'un score qui classe les tumeurs sur une échelle de 1 à 3, 1 représentant les tumeurs les moins

agressives et 3, les plus indifférenciées. D'autres différences cliniques ont été identifiées en se fondant sur la présence de métastases nodulaires régionales ou de métastases distantes. La plupart des tumeurs étaient donc classées selon le système « TNM » où T représente le diamètre de la tumeur principal, N la présence de nodules régionaux et M, les métastases distantes.

Durant au moins trois décennies, la personnalisation de l'oncologie s'est fondée exclusivement sur ces trois paramètres et sur l'état physique du patient. Encore aujourd'hui, elles sont à la base des décisions thérapeutiques. Il fut un temps où la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie étaient les seules options thérapeutiques pour le cancer. Ces traitements sont encore d'actualité, mais les oncologues savent que certains patients répondent mieux que d'autres à certains médicaments et que l'approche chirurgicale n'est pas toujours indiquée.

Ces dernières années, des chercheurs ont étudié plusieurs milliers d'échantillons de tous types de tumeurs. Ils ont découvert que les tumeurs dérivant d'un même site corporel pouvaient présenter des différences importantes.

D'abord sur le plan de l'histologie*. Le pathologiste peut distinguer différents sous-types de cancer au microscope. Lorsqu'un diagnostic de cancer est posé, le patient subit une biopsie ou une aspiration réalisée par une aiguille fine. Avec certaines tumeurs, la réduction ou l'ablation de la tumeur primaire permet également d'effectuer un prélèvement de tissu aux fins d'examen. Des cellules de la tumeur réséquée sont prélevées et analysées. Cet examen permet au pathologiste de confirmer le diagnostic du cancer mais aussi, à partir de colorations spécifiques de l'échantillon, de fournir aux cliniciens de multiples informations complémentaires telles que la caractérisation histologique de la tumeur, sa sensibilité aux hormones ou son grade de différenciation*.

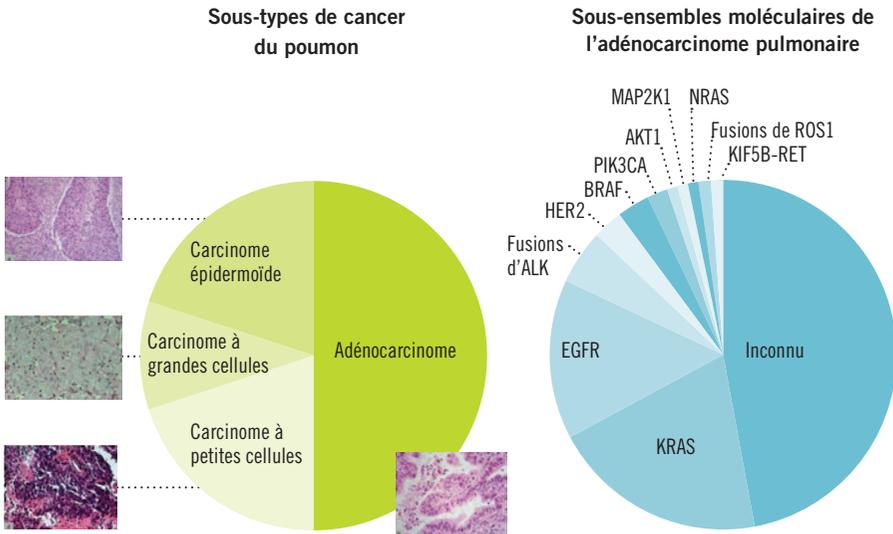
Par exemple, dans le traitement du cancer du poumon, l'histologie fournit des outils très utiles pour sélectionner le médicament le plus adapté au traitement du patient. Des études cliniques ont montré que pour un patient atteint d'adénocarcinome* pulmonaire, les chances de réponse peuvent être plus élevées en ajoutant du pémétréxed ou du bévacizumab à la chimiothérapie. Pour un patient atteint d'un cancer du poumon épidermoïde*, il serait plus bénéfique d'ajouter de la gemcitabine ou de la vinorelbine. Et cet exemple s'applique à d'autres cancers. Pour le traitement du cancer de

l'œsophage, il est impératif de savoir si l'on a affaire à une tumeur épidermoïde ou non, car bien que dérivant du même organe, elles appellent une approche thérapeutique complètement différente.

Cette information est particulièrement utile dans la première phase du processus de personnalisation. Par exemple, le cancer du poumon peut être classé en premier lieu comme cancer pulmonaire non à petites cellules ou cancer pulmonaire à petites cellules, c'est-à-dire des néoplasmes* complètement différents. La catégorie du cancer pulmonaire non à petites cellules se subdivise à son tour en plusieurs types de tumeur. Le cancer du sein peut également être classé en deux grandes catégories : les néoplasmes sensibles aux hormones et les pathologies HER2 positives. Les cancers du poumon et du sein ne sont que deux exemples parmi d'autres : il est possible de reconnaître plusieurs entités d'un même type de tumeur pour de nombreux autres cancers.

Figure 2. Le cancer du poumon – Une maladie multiple : sous-types histologiques (tissu) et moléculaires du cancer du poumon.

À gauche, quatre sous-types histologiques du cancer pulmonaire. À droite, un graphique à secteurs présente la répartition en pourcentage des sous-ensembles moléculaires de l'adénocarcinome pulmonaire.



Adapté de Petersen I. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(31-32):525-531 (gauche) et Pao W & Hutchinson KE. Nature Med 2012; 18(3): 349-351, avec autorisation.



Fortunato Ciardiello
Président du groupe de travail de
médecine personnalisée, ESMO

La personnalisation passe inévitablement par une humanisation de la médecine

Nous n'avons encore pas de solution définitive pour tous les cancers, mais il est essentiel que les patients et les associations de patients comprennent quelques éléments clés. En premier lieu, la personnalisation nécessite une humanisation de la médecine. Nous savons que ces technologies ont altéré l'efficacité des interactions directes patient-médecin. Il est particulièrement difficile, par exemple, de commencer à parler aux patients de l'évaluation de 255 gènes qui peuvent être altérés dans une tumeur qui génère des métastases dans le cerveau : nous devons faire l'effort de nous mettre à la place de nos patients. La personnalisation commence donc par une relation personnelle émanant du médecin et de l'équipe médicale qui prennent en charge le patient.

La personnalisation repose également sur une approche multidisciplinaire ; nous avons besoin d'une équipe d'experts offrant les compétences de l'oncologue médical et du chirurgien ainsi que l'expertise du pathologiste moléculaire, des disciplines qui doivent être mieux intégrées qu'auparavant. Le rapport pathologique seul ne nous est pas d'une grande utilité : nous avons besoin d'interagir avec tous les professionnels, y compris les infirmières, qui s'occupent du patient. À mon sens, cela va entraîner de nombreuses difficultés en termes d'organisation des soins et de coûts, mais c'est le seul moyen de réunir les connaissances sur la biologie et la pathologie des tumeurs pour apporter un traitement efficace à chaque patient. Chez ESMO, nous nous efforçons de mettre ces vastes connaissances à la disposition du grand public, des oncologues médicaux et de la communauté des médecins impliqués dans le cancer.



Nouvelle ère : découverte de l'ADN

Les instructions relatives aux profils biologiques sont inscrites dans nos chromosomes. Tout ce qui concerne notre corps est écrit dans l'ADN (acide désoxyribonucléique), qui constitue les gènes de nos chromosomes. Nous savons aujourd'hui que certains gènes ont une action importante pour nous permettre de résister

à la maladie, tandis que d'autres peuvent nous rendre plus vulnérables à certaines maladies particulières. Nos chromosomes contiennent également des instructions pour que les médicaments soient efficaces ou non, ou qu'ils provoquent des effets secondaires. Le code génétique humain est souvent la clé de la santé et de la maladie.

Le cancer résulte d'une altération de nos gènes. Le cancer apparaît en cas de dysfonctionnement des commutateurs à l'intérieur des gènes qui contrôlent la croissance de nos cellules. Par exemple, un gène de croissance censé être désactivé est activé dans le cancer. Dans ce cas, un commutateur génétique dont la fonction est d'empêcher la croissance du cancer va échouer. Les cellules qui devraient rester au repos commencent à se diviser et des tumeurs se développent. Ces gènes de croissance altérés sont appelés « oncogènes ». Les altérations en question peuvent avoir trois causes.

- Un gène peut être défectueux à la naissance, comme le gène du cancer du sein BRCA.
- L'exposition à des toxines environnementales telles que la fumée de cigarette peut altérer nos gènes.
- Enfin, il arrive que les gènes « s'usent » tout simplement, ce qui entre pour une certaine part dans l'accroissement de l'incidence du cancer avec le vieillissement.

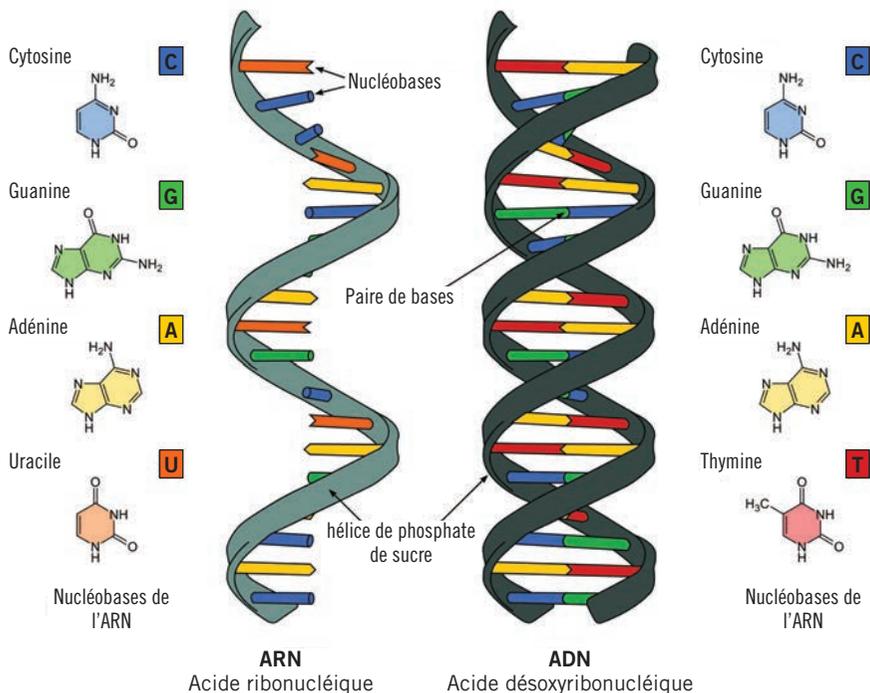
Sachant que les oncogènes sont la clé, il ne fait aucun doute que les actions de prévention et thérapeutiques fondées sur les gènes joueront un rôle crucial pour remporter la guerre contre le cancer.

Cependant, les choses évoluent et des avancées technologiques telles que les résultats du projet Génome humain* ont permis aux scientifiques d'identifier les caractéristiques moléculaires de chaque tumeur. Ils ont notamment découvert la formidable hétérogénéité entre des tumeurs d'apparence similaire.

Les gènes jouent un rôle fondamental dans le cancer. Un individu possède environ 25 000 gènes stockés à l'intérieur du noyau, le cœur vital de chaque cellule. Le noyau contient l'ADN, une molécule formée de deux brins agencés en double hélice. L'ADN est constitué de paires de bases identifiées par quatre lettres, A, T, C et G. La séquence des lettres qui constituent un gène envoie un message spécifique par l'intermédiaire de l'ARN (acide ribonucléique), avec des instructions précises sur la fabrication d'une protéine particulière. Si le message est clair et correct, la protéine sera correcte également. Si le gène est altéré, les instructions de fabrication de la protéine seront erronées et le message ne sera pas délivré correctement.

Figure 3. Structures de l'ARN et de l'ADN.

L'acide ribonucléique (ARN) est une molécule à un seul brin formé de nucléobases identifiées par quatre lettres : C, G, A et U. L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une molécule à deux brins agencés en une double hélice constituée de paires de nucléobases identifiées par quatre lettres : C, G, A et T. La séquence des lettres qui constituent l'ADN envoie un message spécifique par l'intermédiaire de l'ARN, avec des instructions précises sur la fabrication d'une protéine particulière. Autrement dit, les gènes de l'ADN encodent des molécules protéiques et la transmission de messages via l'ARN correspond au décodage d'instructions de production des protéines qui assurent toutes les fonctions vitales.



D'après Wikipedia (http://fr.wikipedia.org/wiki/Wikipédia:Accueil_principal)

L'une des découvertes majeures de la dernière décennie a été l'identification de certaines altérations spécifiques capables de modifier le signal à l'intérieur de la cellule tumorale et d'induire un phénomène appelé « addiction ». La principale raison expliquant que la tumeur puisse survivre et se reproduire est l'existence d'une telle altération. Ces altérations peuvent être de différents types. La plupart sont des mutations, des translocations et des amplifications de gènes.

En toute logique, la possibilité d'administrer un médicament qui cible ces altérations particulières constitue donc une avancée cruciale dans la lutte contre le cancer. C'est là le fondement biologique de la médecine personnalisée.

En quelques mots, cela implique de réaliser une analyse approfondie de chaque tumeur pour chaque patient, afin d'identifier les caractéristiques génétiques qui permettent à la tumeur de survivre. Nous pouvons ensuite sélectionner les médicaments capables de cibler les altérations identifiées. Les exemples qui illustrent le mieux ce processus sont ceux du mélanome, du cancer du poumon et du cancer du sein.

Ainsi, dans le cancer du poumon, la présence de mutations au niveau du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) rend la tumeur extrêmement sensible aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR. Lorsque les oncologues identifient ces mutations dans la tumeur d'un patient, ils ont des chances de constater que la lésion disparaît après quelques semaines de traitement. Une réponse analogue peut être observée après traitement par inhibiteurs de BRAF chez des patients présentant un mélanome ou des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) qui expriment le gène c-kit.

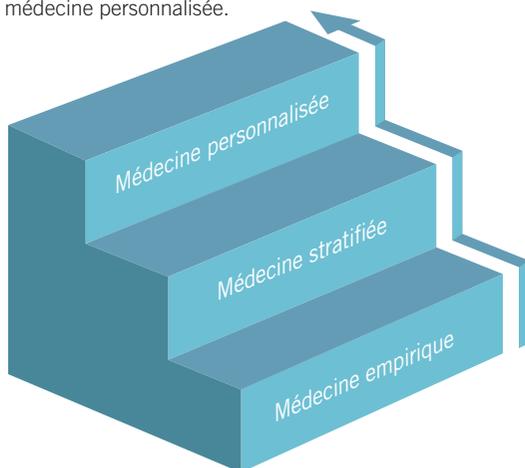
Malheureusement, l'addiction oncogénique n'est pas le seul procédé sous-jacent de la carcinogenèse* et de la croissance tumorale. L'environnement de la tumeur et les altérations « épigénétiques »* compliquent considérablement la lutte contre le cancer. Malgré les importantes avancées récentes, il n'a pas été identifié d'altération spécifique dans tous les cancers. Nous espérons que la possibilité de séquencer l'ensemble du génome, c'est-à-dire chaque gène, nous apportera de nouvelles informations, et par suite de nouveaux médicaments pour nos patients.

Il est important de préciser un point, à propos des cancers familiaux. L'ADN de certaines personnes peut présenter une mutation « germinale »*. Cela signifie qu'une mutation particulière rend la personne susceptible de développer un type particulier de cancer au cours de sa vie. Par exemple, l'altération BRCA induit une prédisposition à l'apparition d'un cancer du sein ou des ovaires. Une femme présentant la mutation génétique BRCA peut transmettre cette altération à ses descendantes, de sorte que ses filles et les générations suivantes de femmes de sa famille peuvent hériter cette prédisposition. Toutes les cellules de notre corps contiennent des mutations germinales.

Les mutations non germinales sont appelées mutations somatiques*. Ce sont des mutations acquises que l'on ne trouve généralement qu'à l'intérieur de la tumeur. Contrairement aux mutations germinales, les mutations somatiques ne sont pas héréditaires.

Figure 4. Médecine personnalisée : un processus graduel

Le passage d'une médecine « blockbuster » ou empirique* à la médecine personnalisée se fait en plusieurs étapes. Nous nous trouvons actuellement à la deuxième phase, la médecine stratifiée, et progressons vers la médecine personnalisée.



Jørgensen JT. Expert Rev Mol Diagn 2008; 8: 689-695, avec autorisation.

Médecine personnalisée et pathologie



Angelo Paolo Dei Tos
Pathologiste, faculté ESMO

La pathologie va-t-elle évoluer vers la pathologie moléculaire ?

Les tumeurs sont nommées par les pathologistes. Il existe une immense variété de cancers, et lorsque nous parlons de « sarcome », de « carcinome » ou de « lymphome », nous ne donnons guère d'indications car ces catégories contiennent plusieurs centaines de maladies qui doivent être reconnues. Cette nécessité de les reconnaître est étroitement corrélée à la personnalisation.

La biologie du cancer est très complexe, et il est communément admis que nous nous sommes montrés plutôt naïfs par le passé. Nous avons toujours pensé qu'il suffisait de comprendre par quel processus les gènes sont altérés à l'intérieur de la cellule cancéreuse mais la réalité est bien plus

complexe : il s'agit également de comprendre comment les gènes déterminent la manière dont ils sont lus. Le flux d'informations qui va des gènes à la fabrication de protéines est aussi important que l'anomalie du génome.

Question de Selma Schimmel : « Qu'est-ce que les patients européens ont vraiment besoin de savoir, d'apprendre et de comprendre sur leur propre rôle dans la progression de la pathologie moléculaire, compte tenu de l'importance que l'analyse tissulaire peut jouer dans la définition de thérapies sur mesure ? »

Dr Dei Tos : La question idéale pourrait être : « À qui appartiennent les tissus ? » C'est à vous, le patient, que les tissus appartiennent. Alors que pouvons-nous faire, nous les médecins ? Nous avons besoin de

tissus parce que toutes les informations qui nous sont nécessaires se trouvent dans les tissus biopsiés. Je sais qu'il est parfois difficile d'obtenir des échantillons, mais nous en avons impérativement besoin. Si nous ne les analysons pas, nous n'avons aucun moyen de recueillir des informations nouvelles.

C'est devenu assez difficile, parce que la question du prélèvement de tissus a été réglementée au titre du respect de la vie privée, ce qui est bien sûr un enjeu important. Défendre vos droits humains est essentiel, toutefois nous devons malgré tout tenter de nous concentrer sur la nécessité d'utiliser ces tissus. Il est normal de respecter des règles, mais la démarche à laquelle nous nous heurtons actuellement aboutit à entraver la recherche clinique et la recherche translationnelle sous prétexte de protéger nos droits humains, et cet obstacle va croissant. Chercheurs, généticiens moléculaires ou pathologistes, nous prévoyons un avenir où il sera de plus en plus difficile de tenter de répondre à la question fondamentale de la génomique du cancer. Et pourquoi ? Parce qu'utiliser des tissus dans ce but est de plus en plus difficile.



Stefania Vallone

Women Against Lung Cancer
Europe
Membre du groupe de travail
de patients de ESMO

Avec cette nouvelle approche thérapeutique et le recours aux thérapies ciblées, les essais moléculaires deviennent particulièrement pertinents. Il est très important pour nous, en tant que porte-parole, d'informer les patients sur ces questions et de leur fournir des informations parfaitement claires et transparentes.

C'est au médecin d'exposer à son patient la raison des essais moléculaires ; il doit expliquer que ces tests permettront de découvrir des caractéristiques de la tumeur qui peuvent être ciblées par l'une de ces thérapies. Il sera alors possible de déterminer si le patient peut être éligible à recevoir la thérapie ciblée, et à en tirer profit.

Je suis persuadée que la communication entre le médecin et le patient doit être très précise et pédagogique, de sorte que le patient comprenne parfaitement tous les détails de la situation. Il peut aussi être important d'impliquer le patient dans les décisions thérapeutiques, mais en lui expliquant clairement pourquoi tous les patients ne peuvent pas être candidats à une thérapie ciblée.

Figure 5. Vers la médecine personnalisée

- ▶ De plus en plus, différents types de tumeurs sont répartis dans des sous-groupes très restreints présentant une altération moléculaire rare.
- ▶ La plupart des nouveaux médicaments ciblent ces événements peu fréquents.
- ▶ Les essais cliniques testent l'utilisation de technologies moléculaires à haut débit* dans le cadre de la médecine personnalisée pour le traitement du cancer.
- ▶ De nouvelles techniques de plus en plus nombreuses permettent d'optimiser les essais génomiques, notamment le programme de cellules virtuelles qui anticipe le test d'un échantillon de tissu tumoral d'un patient en laboratoire de manière à prédire ce qui se produirait dans le corps humain (par exemple en termes de sensibilité aux médicaments).
- ▶ La recherche clinique actuelle se concentre sur l'identification de cibles au niveau du patient.

Modalités de personnalisation des traitements individuels

Chimiothérapie

Par le passé, l'élément principal du traitement de nombreux cancers était la chimiothérapie, en raison de la nature systémique de la plupart des pathologies et du risque que des cellules malignes prolifèrent vers d'autres parties du corps dans les débuts de la maladie.

Aujourd'hui, à l'ère des thérapies ciblées, la chimiothérapie demeure la pierre angulaire du traitement de la plupart des pathologies malignes.

Le mécanisme sous-jacent de la chimiothérapie consiste à détruire les cellules qui se divisent rapidement. En effet, la division cellulaire accélérée est l'une des principales propriétés des cellules cancéreuses en général. Malheureusement, la chimiothérapie endommage également les cellules saines qui se divisent rapidement de façon normale : il s'agit des cellules de la moelle osseuse et du tractus digestif et des follicules pileux. Cet effet sur les cellules saines est à l'origine des effets secondaires les plus courants de la chimiothérapie : myélosuppression (production réduite de globules rouges entraînant une immunosuppression), mucosite (inflammation de la muqueuse digestive) et alopecie (perte des cheveux).

Dans le passé, l'un des principaux problèmes de la chimiothérapie était les nausées et vomissements aigus. Cependant aujourd'hui, il existe plusieurs agents anti-nauséux puissants qui permettent de gérer ce problème plus facilement.

La chimiothérapie agit sur l'ensemble du corps, tandis que la chirurgie et la radiothérapie (traitements locaux) agissent sur les cellules cancéreuses de zones spécifiques du corps. La chimiothérapie est également active sur les cellules cancéreuses métastasées ou qui se sont propagées à d'autres sites du corps, à distance du site primaire de la tumeur initiale. L'effet de la chimiothérapie sur l'ensemble du corps est également très important après une opération chirurgicale.

De nombreux agents chimiothérapeutiques entrent dans le traitement des cancers ; ils sont généralement utilisés seuls ou en combinaisons variées. Il est possible d'associer plusieurs médicaments ayant différentes actions pour détruire davantage de cellules cancéreuses. Cela peut également réduire le risque que le cancer devienne résistant à l'un des composants de la chimiothérapie.

Pour comprendre si un médicament ou une combinaison de médicaments est efficace, votre oncologue évaluera les résultats de votre traitement par des examens radiologiques périodiques tels que scanner ou IRM, des bilans sanguins ou d'autres examens. L'apparition ou l'absence d'effets secondaires n'est pas un indicateur de l'efficacité d'un traitement.

Si la chimiothérapie a un effet non sélectif, il est possible, dans de nombreux cas, d'adapter le traitement en utilisant des biomarqueurs spécifiques. Les biomarqueurs

fournissent aux médecins de multiples indications sur la tumeur d'une personne, ce qui permet de prendre des décisions plus adaptées. Il s'agit là de la première étape de la médecine personnalisée. Les biomarqueurs peuvent également s'avérer très utiles pour suivre la réponse au traitement et détecter les récives ou progressions de la maladie. Pour personnaliser la chimiothérapie, les médecins peuvent utiliser des biomarqueurs génétiques, qui sont soit des altérations génétiques particulières exprimées dans les cellules tumorales, soit des altérations protéines présentes dans le tissu de la tumeur ou révélées par le bilan sanguin. La présence d'un biomarqueur peut prédire le résultat d'une stratégie thérapeutique. On découvre constamment de nouveaux biomarqueurs et profils génétiques. Certains exemples de biomarqueurs capables de prédire les résultats de la chimiothérapie sont l'ERCC1 pour le cisplatine, la thymidylate synthase pour le pémétréxed, HER2 pour les anthracyclines, etc. Par exemple, un faible taux d'ERC1 dans une tumeur est prédictif d'un résultat satisfaisant avec l'emploi de cisplatine. Rappelons également que chaque tumeur, comme chaque personne, est unique. Il n'existe pas deux tumeurs identiques. Il est donc également possible que des altérations somatiques génétiques affectent différemment la sensibilité des individus aux traitements, en termes de toxicité et d'efficacité. De telles altérations, également présentes dans les tissus normaux, sont généralement nommées polymorphismes.

Radiothérapie

Les radiations et la radioactivité ont été découvertes il y a plus d'un siècle. Depuis lors, les avancées technologiques et la compréhension de leurs effets sur le corps ont propulsé la radiothérapie sur le devant de la scène dans le traitement du cancer. Plus de la moitié des patients atteints du cancer reçoivent un traitement par irradiation au moins une fois au cours de leur traitement.

Les rayons sont constitués d'énergie transportée par des ondes ou un flux de particules. La radiothérapie agit en dégradant les gènes (l'ADN) à l'intérieur des cellules. Les gènes contrôlent la croissance et la division des cellules. Lorsque les gènes d'une tumeur cancéreuse sont endommagés par l'irradiation, la tumeur ne peut plus croître ni se diviser. Au fil du temps, elle meurt. L'irradiation peut donc être utilisée pour détruire les cellules cancéreuses et réduire les tumeurs. Les cellules cancéreuses ont tendance à se diviser rapidement et à grossir de manière incontrôlée. La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses qui se divisent, mais affecte également les cellules des tissus sains qui se divisent normalement.

Cette dégradation des cellules normales est à l'origine d'effets secondaires indésirables. À chaque radiothérapie, il convient d'équilibrer la destruction des cellules cancéreuses et de limiter la dégradation des cellules normales. Les rayonnements ne détruisent pas toujours les cellules cancéreuses ou normales immédiatement : plusieurs jours ou semaines de traitement peuvent être nécessaires avant que les cellules commencent à mourir, et la destruction peut se poursuivre plusieurs mois après la fin du traitement.

Les tissus qui se développent rapidement comme la peau, la moelle osseuse et la muqueuse intestinale sont souvent affectés immédiatement. En revanche, les nerfs, les seins, le cerveau et les os présentent des effets plus tardivement. Cela explique que la radiothérapie puisse avoir des effets secondaires invisibles avant une période prolongée après l'arrêt du traitement.

La radiothérapie est considérée comme un traitement local car elle ne touche que les cellules à l'intérieur et autour du cancer. La radiothérapie n'est pas efficace sur un cancer qui a déjà commencé à se propager à d'autres sites, car la plupart des formes de radiothérapie n'atteignent pas toutes les parties du corps. La radiothérapie intervient de différentes manières dans le traitement du cancer. Certains cancers sont particulièrement sensibles à l'irradiation. La radiothérapie peut être utilisée seule dans ces cas pour réduire la taille du cancer ou le faire disparaître complètement. Pour d'autres cancers, la radiothérapie peut être dispensée avant une intervention chirurgicale (en tant que traitement préopératoire) pour réduire la tumeur, ou après l'opération pour prévenir une récurrence du cancer (on parle alors de traitement adjuvant). La radiothérapie peut également être utilisée en même temps que la chimiothérapie dans certains cas. Lorsque la radiothérapie est combinée à d'autres thérapies, le traitement est planifié par le chirurgien, l'oncologue médical et l'oncologue radiologue, en collaboration avec le patient.

Un traitement personnalisé est fondamental pour les patients qui ont besoin de radiothérapie.

En premier lieu, toutes les techniques de rayons ne sont pas identiques. Il est important que l'oncologue radiologue choisisse la technique la plus appropriée pour chaque patient. Ensuite, l'oncologue radiologue doit définir le champ à irradier, dont l'étendue doit permettre de soigner le cancer en évitant une toxicité aiguë et durable pour les parties saines du patient. Par exemple, un oncologue radiologue qui irradie un poumon veillera à préserver autant que possible le cœur, la moelle épinière et les autres parties du poumon. En cas d'irradiation du rectum, l'oncologue préservera les régions voisines telles que la vessie et le reste de l'intestin.

Enfin, la dernière étape de la personnalisation d'un traitement par radiothérapie consiste à définir la dose d'irradiation. Des études cliniques ont déterminé la dose à administrer pour chaque situation individuelle.

Thérapies ciblées

Les médicaments des thérapies ciblées ont un fonctionnement distinct de celui des médicaments de chimiothérapie. Ils attaquent les cellules cancéreuses et, en particulier, les cibles qui constituent des points stratégiques pour la survie et la réplication cellulaires ainsi que pour les métastases. En général, ils ne dégradent que peu les cellules normales. Ces médicaments ont le plus souvent des effets secondaires différents de ceux des médicaments de chimiothérapie. Les thérapies ciblées sont utilisées pour traiter de

nombreux types de tumeurs : certains types de cancers du poumon, du pancréas, de la tête et du cou, du foie, du côlon, du sein, du rein et de mélanome. Les thérapies ciblées sont au cœur de la recherche actuelle sur le cancer.

De nombreuses avancées dans le traitement du cancer résulteront certainement de cet effort. Il existe déjà un grand nombre de thérapies ciblées différentes, et de nouvelles formes sont continuellement développées. Selon le type de cancer et la manière dont il prolifère, la thérapie ciblée peut être utilisée pour soigner le cancer, pour ralentir sa croissance, pour détruire les cellules cancéreuses qui peuvent avoir migré vers d'autres parties du corps ou pour soulager les symptômes de la maladie.

Votre médecin vous parlera des objectifs de votre traitement avant de le commencer. La voie d'administration la plus courante de ces médicaments est sous forme de comprimé (voie orale) ou en perfusion dans une veine (intraveineuse, ou IV). Bien que les médicaments des thérapies ciblées n'aient pas les mêmes effets que la chimiothérapie standard sur le corps, ils ont également des effets secondaires. Ces effets secondaires dépendent en grande partie de ce que cible le médicament. Certains ciblent des substances plus courantes dans les cellules cancéreuses, mais qui se trouvent aussi dans les cellules saines. Dans ce cas, le médicament affecte également les cellules saines et entraîne des effets secondaires.

Les effets secondaires sont plus probables lorsque les médicaments attaquent plusieurs cibles. Les patients sont souvent découragés par la durée du traitement ou les effets secondaires ressentis. Dans le concept de la personnalisation du traitement, il est possible de changer le médicament ou d'aménager le calendrier de traitement si les effets secondaires ne sont pas contrôlés. Cependant, le traitement des effets secondaires les plus fréquents s'est également amélioré depuis quelques années. Aujourd'hui les patients sont plus informés sur les effets secondaires et connaissent mieux leur maladie que par le passé.

Personnalisation des traitements

Nous pouvons ranger les thérapies ciblées dans deux catégories principales : les médicaments anticorps et les petites molécules. Les médicaments anticorps sont des versions synthétiques des protéines du système immunitaire qui attaquent la partie extérieure

des cellules au niveau de certaines cibles généralement appelées récepteurs. Les récepteurs peuvent être considérés comme les antennes de la cellule. Ils transmettent les signaux depuis l'environnement extérieur vers le noyau de la cellule. Certains récepteurs jouent un rôle fondamental pour les processus vitaux de la cellule. En ciblant certains récepteurs, on bloque la transmission de certains signaux de survie aux cellules tumorales. Le trastuzumab (Herceptin®) est, après le tamoxifène, le deuxième médicament de thérapie ciblée utilisé pour traiter le cancer. C'est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur HER2. Cette thérapie ciblée améliore considérablement le taux de survie des femmes atteintes d'un cancer du sein qui exprime le récepteur HER2. Ainsi, identifier l'expression de HER2 sur blocs de tissus est l'un des meilleurs exemples de personnalisation de traitement. Connaître les caractéristiques du cancer et déterminer les caractéristiques tissulaires de chaque patient permet au médecin de choisir le traitement le plus approprié.

D'autres exemples d'anticorps monoclonaux sont le cétuximab et le panitumumab, développés pour traiter le cancer du côlon. Dans un premier temps, on a jugé que ces médicaments étaient un échec car ils ne donnaient aucun résultat chez un grand nombre de patients. Puis on a découvert que ces médicaments n'avaient pas d'effet sur les cellules cancéreuses porteuses d'une mutation génétique particulière, KRAS. C'est un nouvel exemple qui illustre parfaitement l'application de la génétique tumorale individuelle à la prédiction du fonctionnement d'un traitement. Autrefois, l'oncologue devait tester chaque traitement sur chaque patient, en le modifiant si le cancer continuait d'évoluer.

Les autres types de médicaments de thérapies ciblées ne sont pas des anticorps. Les anticorps étant de grandes molécules, ces autres types sont appelés médicaments de thérapies ciblées « à petites cellules ». Les petites molécules s'attaquent aux cellules cancéreuses à partir de leurs processus vitaux internes. En outre, les petites molécules empêchent la diffusion des signaux vitaux qui régulent la survie de la tumeur.

Il existe plusieurs exemples de médicaments ciblés qui ont transformé l'histoire naturelle de certains cancers. C'est notamment le cas du mésylate d'imatinib (Gleevec®) employé sur les TSGI, un cancer rare du tractus gastro-intestinal, ainsi que sur certains types de leucémie. L'imatinib cible les protéines ou enzymes anormales qui se forment à la surface et à l'intérieur des cellules cancéreuses et favorisent la croissance incontrôlée de la tumeur. Le blocage de ces enzymes inhibe la croissance des cellules cancéreuses. Le géfitinib (Iressa®) est utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules avancé. Ce médicament touche la partie interne de l'EGFR. Ces récepteurs existent à la surface de nombreuses cellules normales, mais certaines cellules cancéreuses en ont beaucoup plus. L'EGFR reçoit le signal qui ordonne à la cellule de se développer et de se diviser. Lorsque le géfitinib bloque ce signal, la croissance de la cellule est ralentie, voire complètement stoppée.

Cependant, le géfitinib ne fonctionne pas chez tous les patients traités pour un cancer du poumon, mais uniquement chez un sous-type particulier. Des altérations génétiques appelées « mutations de l'EGFR » sont identifiées dans la tumeur d'environ 10 % des patients au moment du diagnostic. Ces mutations impliquent que l'EGFR est activé en permanence, envoyant en continu à la cellule le signal qui lui ordonne de se développer et de se diviser. Le géfitinib peut désactiver ce signal et bloquer la croissance cellulaire chez ce sous-type de patients. Après quelques semaines, la tumeur disparaît. Malheureusement, ces mutations sont rares et concernent essentiellement les non-fumeurs, soit une minorité de patients.

Un autre exemple analogue dans le cancer du poumon est celui du crizotinib (Xalkori®). Les patients présentant des translocations ALK, une autre altération rare existant surtout chez des personnes qui n'ont jamais fumé, voient leur tumeur diminuer très rapidement sous l'effet de ce médicament.

Autre exemple de petites molécules, le sunitinib (Sutent®) est employé dans le traitement des cancers du rein avancés et de certains TSGI. Le sunitinib est considéré comme un agent multi-cible car il bloque le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et d'autres enzymes. Par cette action, le sunitinib ralentit l'évolution du cancer et empêche les tumeurs de créer leurs propres vaisseaux sanguins destinés à leur croissance et à la prolifération de métastases. Dans ce cas, aucun biomarqueur n'a été identifié qui permette de distinguer les patients répondants des non-répondants.

Les défis du test des marqueurs génétiques



Kathy Oliver

International Brain
Tumour Alliance
ESMO Cancer Patient Working
Group member

En tant que porte-parole de patients, je crains que la médecine personnalisée devienne une médecine exclusive si les thérapies ciblées permettent d'isoler des « candidats » et des « non candidats » selon que le profil génétique d'un patient est favorable ou non à un traitement particulier en cours de développement. Nous devons faire en sorte que les institutions académiques et l'industrie soient incitées à développer des traitements innovants pour les « non candidats » aussi bien que pour les « candidats », les premier risquant, indépendamment de leur volonté, de n'avoir aucune option de traitement du seul fait de leurs caractéristiques génétiques. Il convient aussi, bien sûr, de s'intéresser aux coûts et de veiller à offrir un accès équitable à la médecine personnalisée pour tous les patients. Enfin, nous devons nous assurer que les diagnostics sont cohérents entre les

laboratoires et les centres, pour qu'aucun patient ne se voie refuser un traitement par suite d'une analyse incorrectement validée.



Angelo Paolo Dei Tos

Pathologiste, faculté ESMO

Le problème de la précision est critique dans les essais moléculaires.



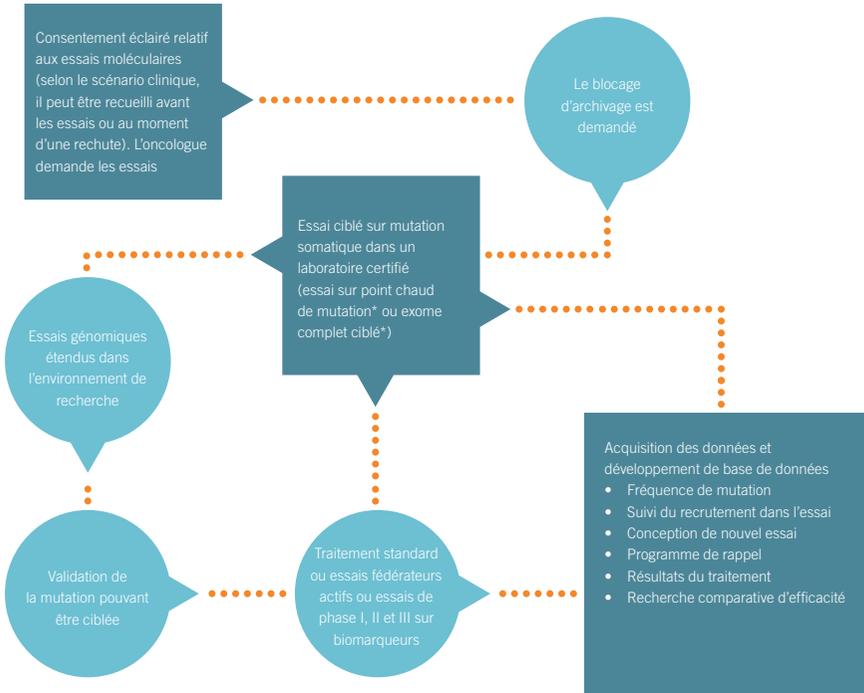
Fortunato Ciardiello
Président du groupe de travail de
médecine personnalisée ESMO

L'adéquation des essais est très importante, en particulier, et même plus que pour les médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques, pour les médicaments déjà commercialisés.

Figure 6. Parcours d'un échantillon tumoral et des données associées dans un projet type de médecine personnalisée.

Exploration de l'utilité clinique d'essais génomiques exhaustifs.

Une fois le consentement éclairé du patient recueilli, des échantillons d'ADN de la tumeur et d'ADN normal sont prélevés dans un laboratoire certifié. Après des essais ciblés sur les mutations somatiques, des essais approfondis sont réalisés dans un environnement de recherche. Les résultats d'essai sont communiqués aux oncologues chargés du traitement, et le processus de validation des résultats se poursuit en cas de découvertes cliniquement pertinentes. Les décisions thérapeutiques reposent exclusivement sur les résultats d'essai validés.



Adapté de Meric-Bernstam F et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1849-1857, avec autorisation.

Modalités de personnalisation de votre pathologie : trois exemples

Cancer du poumon

Les cancers du poumon peuvent être classés en deux entités principales : le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) et le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC). La plupart des cancers du poumon peuvent être attribués au tabagisme. Le CPNPC et le CPPC sont des pathologies distinctes, avec des pronostics

et des traitements différents. Les tumeurs CPNPC se subdivisent également en sous-groupes : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et quelques autres types rares. Ces groupes se caractérisent par des sensibilités différentes à certains agents. Par exemple, les adénocarcinomes sont plus sensibles au pémétréxed. Au cours des dix dernières années, de nombreuses altérations génétiques ont été découvertes. Plus particulièrement, les mutations de l'EGFR confèrent à ces tumeurs une sensibilité notable aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR. Les mutations de l'EGFR se retrouvent principalement chez les personnes n'ayant jamais fumé et les Asiatiques. Une autre altération importante découverte récemment est la translocation EML4-ALK. Là encore, elle est plus fréquente chez les individus n'ayant jamais fumé. Une famille de médicaments, les inhibiteurs ALK, s'avère très efficace contre cette translocation. Ces dernières années, de nombreuses nouvelles altérations ont été identifiées et des agents ciblés spécifiques à chacune d'entre elles sont à l'étude, avec des résultats prometteurs. L'espoir du projet Génome humain est de personnaliser le traitement en identifiant les meilleurs médicaments ciblés pour chaque altération.

Quelle sera l'incidence de la médecine personnalisée sur les patients atteints de cancer du poumon ?



Fortunato Ciardiello

Président du groupe de travail de médecine personnalisée, ESMO et spécialiste du cancer du poumon

Notre action dans le cadre du cancer du poumon est différente selon que nous avons affaire à un carcinome épidermoïde ou à un adénocarcinome pulmonaire. Dans l'adénocarcinome pulmonaire, nous commençons à stratifier les tumeurs, et donc les patients. Fort heureusement, certaines de ces altérations sont mutuellement exclusives, et une seule constitue le moteur principal. Ainsi, si cette altération peut être traitée par un médicament, il est possible d'obtenir un effet thérapeutique spécifique. Dans le carcinome épidermoïde, nous n'avons pas de moteurs moléculaires très sélectifs qui nous permettent de recourir à des thérapies sélectives.

Il est important que les patients reçoivent une information sur les essais moléculaires. Il est également crucial, dans le diagnostic d'une maladie métastatique, de tout mettre en œuvre pour obtenir des échantillons de biopsie de la meilleure qualité possible, car le compte-rendu pathologique

est essentiel, non seulement sur le plan de l'histologie mais également pour les altérations moléculaires. Et pour le cancer du poumon, c'est de plus en plus important.

Cancer du sein

Les cancers du sein peuvent se classer dans deux grandes catégories : les tumeurs hormonosensibles et les tumeurs non hormonosensibles, qui peuvent à leur tour être classées en tumeurs HER2 positives et HER2 négatives. Ces caractéristiques peuvent rendre certaines tumeurs particulièrement sensibles aux traitements hormonaux et aux agents anti-HER2 tels que le trastuzumab, le lapatinib, le pertuzumab et le TDM-1.

Un autre exemple de médecine personnalisée pertinent pour les femmes chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué est la réalisation d'essais génétiques sur le cancer lui-même (Oncotype DX), qui permet de déterminer la nécessité et l'efficacité prévisible d'un traitement de chimiothérapie.

Médecine personnalisée dans le cancer du sein



Martine Piccart

ESMO President and an expert
in breast cancer

Je voudrais adresser deux messages aux patients :

Les patients doivent savoir qu'aujourd'hui, leur traitement repose en grande partie sur l'évaluation de quelques cibles critiques dans la tumeur, telles que les récepteurs hormonaux et les récepteurs HER2, au moyen de quelques essais délicats dont la réalisation est parfois perfectible. Il importe donc que les patients fassent en sorte que ces essais soient effectués dans un laboratoire qui applique strictement des critères de contrôle qualité.

Mon second message est que la science progresse très rapidement, et qu'il est toujours recommandé aux patients de s'informer sur les éventuelles opportunités intéressantes d'essais cliniques susceptibles de profiler leur tumeur de manière plus déterminante, ce qui leur donnerait accès à certains

médicaments ciblés prometteurs en cours de développement.

Cancer du côlon

La dernière décennie a vu l'introduction des anticorps anti-EGFR, l'un des gènes les plus souvent activés dans le cancer du poumon. Ces deux anticorps sont le cétuximab et le panitumumab.

Les études ont montré que l'expression d'une mutation particulière de KRAS chez certains patients rendait la tumeur insensible à ces médicaments, tandis que 80 % des autres patients peuvent tirer profit d'un traitement par ces agents.

Figure 7. Représentation graphique d'une cohorte de 100 patients atteints de cancer colorectal et traités par les médicaments ciblés cétuximab ou panitumumab

Les patients répondants ou non-répondants au traitement d'après leur profil moléculaire sont représentés dans des couleurs différentes.

Le milieu génétique des tumeurs individuelles et leur incidence sur la réponse clinique sont identifiés. Les mutations somatiques KRAS, BRAF et PIK3CA, de même que la perte de l'expression de la protéine PTEN, sont différenciées par couleurs. Les altérations moléculaires mutuellement exclusives ou coexistantes dans des tumeurs individuelles sont représentées de différentes couleurs. Les fréquences relatives de ces altérations moléculaires dans les cancers colorectaux sont décrites et les patients qui répondent au traitement et ceux qui n'y répondent pas sont représentés de différentes couleurs.



Adapté de Bardelli A et al. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1254-1261, avec autorisation.

Médecine personnalisée dans le cancer colorectal



Eric Van Cutsem

Membre du groupe de travail de médecine personnalisée de ESMO, Faculté ESMO et spécialiste du cancer colorectal

Les travaux récents réalisés collectivement dans le cadre du consortium européen ont grandement contribué à comprendre les facteurs prédictifs de résistance aux anticorps anti-EGFR, le cétuximab et le panitumumab. Ces travaux aident à identifier les patients sur lesquels ces médicaments n'auront pas d'effet. Des travaux plus récents sont en cours, à partir de KRAS comme facteur prédictif de résistance aux autres gènes RAS plus rares, tels que H-Ras et N-Ras. Nous parlerons donc d'essais portant sur les mutations RAS plutôt que sur les mutations KRAS.



Josep Taberno

Faculté ESMO et spécialiste du cancer colorectal

Il est important que les patients sachent qu'ils souffrent d'une pathologie complexe. Nous avançons : nous apprenons beaucoup sur les aspects scientifiques de cette maladie. Nous nous efforçons de différencier le mieux possible la maladie d'un patient particulier de celle d'un autre patient. Nous prenons aussi en considération l'environnement clinique de la pathologie. Une pathologie localisée n'est pas une pathologie métastatique. Et même si le patient présente des métastases, leur emplacement et le site potentiel de chirurgie sont des facteurs déterminants.

Il est de plus en plus important que les patients comprennent que pour définir leur maladie le plus précisément possible, nous devons pouvoir accéder à leurs échantillons tissulaires et aux tumeurs. Nous devons parfois prélever des échantillons de sang pour caractériser l'évolution de la maladie à certains stades. Il est crucial que les patients bénéficient des meilleures options de traitement, mais également de mettre au point de nouveaux essais cliniques qui conduiront, à terme, à des traitements plus efficaces.



Jean-Yves Blay

Faculté ESMO et spécialiste du sarcome

Quelle peut être l'incidence d'une démarche personnalisée en oncologie médicale sur les patients atteints de sarcome ?

Le premier point consiste à s'assurer que la tumeur est prise en charge dans un centre expérimenté. Dans tous les pays existent des centres de référence en réseau qui doivent être contactés pour garantir une prise en charge multidisciplinaire optimale. Le deuxième message important est qu'il faut impérativement effectuer un diagnostic histologique correct de la tumeur et, souvent désormais, un diagnostic moléculaire. Ces diagnostics sont également effectués par un centre de référence, au sein d'un réseau de pathologistes et de laboratoires de pathologie.

Enfin, la participation des patients à la recherche clinique est essentielle et constitue un critère de qualité de leur prise en charge. On sait depuis longtemps que les patients qui participent à des essais cliniques ont globalement de meilleures chances, pour de nombreuses raisons, dont la sélection, mais également du fait de la disponibilité précoce de traitements innovants.

Différentes méthodes permettent de se renseigner sur l'existence et l'emplacement d'un centre spécialisé. Internet est un outil incontournable de cette recherche. Il nous incombe d'améliorer nos outils pour simplifier la tâche des patients, en identifiant le centre le plus proche et le plus approprié dans tous les pays de l'UE. C'est une tâche importante, et je crois que des organismes multinationaux tels qu'ESMO y ont leur part.



Fortunato Ciardiello

Président du groupe de travail
de médecine personnalisée,
ESMO

La personnalisation de la médecine dans le cancer est-elle possible pour tous les types de tumeurs ?

La réponse est certainement oui, car chaque tumeur est hétérogène, et pour chaque type de tumeur chez un patient, nous pouvons découvrir la possibilité d'exploiter ce fait. Toutefois les modalités et le rythme de cette progression varient selon les tumeurs. Les meilleurs exemples sont le cancer du sein et certaines leucémies.

Les patients doivent comprendre qu'il est essentiel pour eux de s'impliquer plus activement dans des essais cliniques. Par ailleurs, les essais cliniques sont très importants pour améliorer la connaissance des mécanismes de la maladie. L'ère des essais cliniques de très grande ampleur – 5 000 patients dans un essai clinique randomisé explorant une chimiothérapie standard avec ou sans un nouvel agent – est terminée. Ces essais sont trop coûteux et les résultats minimes. Nous devons affiner notre méthodologie. L'interaction avec les patients est aussi un facteur capital. Chaque fois qu'un patient signe un formulaire de consentement éclairé pour entrer dans un essai clinique, il espère recevoir un meilleur traitement. Quel que soit le résultat de cette expérience individuelle, l'essai doit également apporter des informations utiles pour d'autres patients. C'est pourquoi le don de tissus tumoraux, d'échantillons sanguins et d'autres éléments du corps est aussi une question capitale. Il s'agit d'un processus de très longue haleine dans lequel nous resterons impliqués durant de nombreuses années. Peut-être que lorsque je prendrai ma retraite, nous travaillerons encore sur ce sujet, parce que la lutte contre le cancer n'a rien de simple.

Il y a 30 ou 40 ans, nous parlions du cancer comme d'une maladie incurable. Nous nous efforçons d'éliminer le préfixe privatif « in » de cette définition du cancer, mais la personnalisation de la médecine nécessite non seulement une importante sensibilisation du patient et des groupes de discussion de patients, mais aussi la sollicitation des instances gouvernementales. Dans les premiers temps, la personnalisation de la médecine va coûter cher. Certains craignent même qu'elle ne soit trop coûteuse. Mais la personnalisation de la médecine consiste à s'efforcer d'obtenir les meilleurs résultats possibles pour chaque patient, et la question du coût est secondaire.



Sabine Tejpar

Faculté ESMO

Pourquoi l'instauration de la médecine personnalisée est-elle aussi désespérément lente ?

Il faut tout d'abord comprendre l'aspect biologique sur lequel s'appuie la médecine personnalisée. La principale raison de cette lenteur est l'absence de données scientifiques matures qui nous permettraient d'avoir des résultats concrets à proposer.



Solange Peters
ESMO Faculty

La seule façon d'aller de l'avant, de démontrer les concepts et de trouver de nouveaux médicaments est de travailler ensemble dans des groupes de collaboration efficaces. Tester un traitement sur 100 patients nécessite parfois de faire appel à des dizaines de centres, avec un ou deux patients par centre. À l'avenir, nous devons absolument renforcer et fortifier toutes nos méthodes de collaboration, en évitant au maximum l'esprit de compétition. Nous devons œuvrer ensemble à faire avancer la science, en abandonnant nos anciennes représentations nationales ou régionales de la recherche. Je crois que la priorité est dorénavant de développer d'excellents réseaux d'institutions pour mettre rapidement les nouveaux traitements à la disposition de nos patients.



Sabine Tejpar
ESMO Faculty

Les véritables avantages de la médecine personnalisée résident évidemment dans la possibilité de procurer à un patient donné un niveau de soin et d'efficacité thérapeutique bien supérieur à ce que nous sommes capables de proposer aujourd'hui.

Nous disposerons sans doute aussi d'autres moyens d'assurer le suivi des patients, de réaliser éventuellement des prélèvements répétés pour les besoins du diagnostic moléculaire, faute de quoi le traitement ne pourra pas être personnalisé. C'est sur ces deux aspects que nous devons concentrer nos travaux ces prochaines années pour intégrer la médecine personnalisée à la pratique médicale.

Table 1. Les défis de la médecine personnalisée pour le cancer.

Scientifiques

- Mécanismes moléculaires des maladies
- Mécanismes moléculaires des médicaments

Développement de diagnostics associés

- Sélection de biomarqueurs

Co-développement des diagnostics et des médicaments

- Recherche clinique

Commerciaux

Réglementaires

Remboursements

Logistiques

Formation

Protection des données

Pourquoi est-il primordial que les patients atteints du cancer comprennent la médecine personnalisée ?

Bien que l'oncologie s'oriente vers la médecine personnalisée avec des médicaments qui ciblent certaines tumeurs, une récente enquête a montré que de nombreux patients ignorent tout de cette révolution en marche.

« Il reste clairement nécessaire de mieux informer les patients sur la médecine personnalisée, et cela relève de la responsabilité commune des équipes de soins pluridisciplinaires, des groupes de soutien aux patients et des médias », déclare le Dr Sabine Tejpar du CHU de Leuven, Belgique. Le Dr Tejpar a présenté les résultats de cette enquête

au Congrès ESMO 2012. Pour que les patients puissent bénéficier de ces thérapies ciblées, un échantillon tumoral doit être envoyé pour analyses des biomarqueurs, une opération qui peut demander une semaine ou plus.

L'enquête concluait que la majorité des patients (74 %) seraient prêts à différer leur traitement pendant cette période afin de subir d'autres analyses de leur tumeur, dans l'espoir de bénéficier d'une thérapie personnalisée. De plus, elle révélait que la majorité des patients autoriseraient les hôpitaux à conserver leurs échantillons tumoraux pour des recherches ultérieures.

C'est un point essentiel, car les patients doivent être conscients qu'aujourd'hui, il est possible de réaliser plusieurs nouveaux examens sur leurs échantillons de tissus et de tumeurs, mais que ces examens peuvent retarder leur traitement. Les patients doivent être informés du fait que ces examens sont principalement effectués sur leurs échantillons biologiques. Les échantillons biologiques sont des matériels prélevés dans le corps humain – tissus, sang, urine ou salive – qui peuvent servir à orienter la stratégie de soins ou être traités et stockés en vue de futures recherches médicales. Dans la plupart des cas, ce sont les mêmes tissus que ceux utilisés pour le diagnostic du cancer. Par conséquent, il suffit que les patients donnent leur consentement pour l'utilisation de leurs échantillons biologiques aux fins d'examen. Depuis quelques années, on a pris conscience que les caractéristiques des tumeurs pouvaient évoluer, conduisant à demander aux patients de réaliser une nouvelle biopsie pour repersonnaliser leur thérapie.

À partir des échantillons biologiques, nous pouvons extraire de l'ADN, ce qui peut permettre de découvrir des millions d'informations. Il est donc éminemment utile de recueillir du matériel biologique pour la recherche. De fait, plusieurs institutions sont en train de créer des biobanques ou des centres de ressources biologiques. Le terme « biobanque » peut avoir plusieurs définitions, mais nous adopterons ici celle-ci : « Collection organisée de matériels biologiques humains et des informations associées, conservés pour un ou plusieurs objectifs de recherche ». Dans ces centres de stockage d'échantillons biologiques, les informations personnelles sont parfaitement protégées et toutes les données sont rendues anonymes ou « masquées ». Ces collections sont des ressources capitales pour

les efforts de recherche en cours, portant sur l'identification de nouvelles cibles et de nouveaux facteurs de pronostic. Chaque échantillon peut contenir de l'ADN, de l'ARN, des protéines ou d'autres molécules qui aideront les scientifiques à mieux comprendre les causes et les modalités du développement du cancer et, donnent parfois des orientations pour le développement de nouvelles thérapies.

C'est pour cette raison que certains établissements demandent aux patients de faire don de leurs échantillons biologiques pour la recherche. Les biobanques ont besoin d'échantillons tissulaires de haute qualité dans le cadre du développement de la médecine personnalisée. Malheureusement, la recherche dans ce domaine est actuellement handicapée par la qualité médiocre des échantillons de tissus et de leur stockage. Disposer d'échantillons en grande quantité permet aux scientifiques d'identifier les altérations spécifiques dans l'ADN, l'ARN et les protéines. Cette capacité est utile à plus d'un titre : premièrement, cela aide à identifier de nouvelles cibles pour de nouveaux médicaments. Ensuite, il est indispensable de découvrir de nouveaux facteurs de pronostic pour pouvoir offrir aux patients le médicament le plus approprié et le plus efficace, ou le moins toxique, en fonction de leurs caractéristiques génétiques. Un marqueur pronostique est un outil capable de prédire le pronostic, la durée de vie, les chances de guérison ou les risques de rechute. Un marqueur prédictif est lié au traitement puisqu'il est capable d'en prédire les résultats : efficacité, nocivité ou inefficacité probable.

Pour toutes ces raisons, il est important que les patients et leur famille soient informés de ces développements et aident les médecins et les scientifiques à faire connaître l'importance de l'utilisation et du don de tissus pour la recherche, dans le but d'aider d'autres patients à l'avenir.

Tâches des porte-parole sur la collecte de tissus et la recherche

Question de Selma Schimmel : « L'une des attributions des associations de patients et de la recherche est certainement la redoutable tâche d'expliquer l'importance de la collecte de tissus et d'échantillons biologiques aux des patients que l'on côtoie au quotidien. »



Kathy Oliver

IBTA (Association internationale de lutte contre les tumeurs cérébrales)
Membre du groupe de travail de patients de ESMO

En tant qu'associations de patients, nous sommes idéalement placées pour instruire les patients sur les bénéfices et les difficultés de la médecine personnalisée. Nous pouvons faire en sorte que les patients saisissent la terminologie employée en parlant un langage qu'ils comprennent et en les orientant vers des ressources fiables qui les aideront à appréhender cet univers inconnu du profilage, de l'analyse génétique, de la médecine personnalisée et des diagnostics.

Nous assistons aussi actuellement au développement de vaccins et d'immunothérapies personnalisés pour lesquels le patient devra fournir un échantillon de tissu afin qu'un vaccin soit conçu spécifiquement pour lui. Il serait donc utile, lorsqu'un patient fait don de ses tissus pour la recherche, que certains de ces tissus soient conservés en vue de l'élaboration ultérieure d'un vaccin sur mesure contre le cancer.



Francesco De Lorenzo
European Cancer Patient
Coalition
Membre du groupe de travail
de patients de ESMO

Nous sommes convaincus que l'information est le premier médicament pour les patients atteints du cancer, et que la médecine personnalisée a besoin de beaucoup d'autres informations.

Je pense que nous devrions faire savoir aux patients que la médecine personnalisée est un traitement complémentaire, mais que ce n'est pas le seul traitement. Il faut informer les patients atteints du cancer que la chimiothérapie reste un très bon traitement et qu'il existe plusieurs traitements hormonaux, chirurgicaux, etc. disponibles. Si nous ne le faisons pas, nous donnons de mauvaises informations et de faux espoirs.

Les professionnels en cancérologie devraient se mobiliser davantage pour l'organisation de biobanques. Nous travaillons avec l'Organisation européenne des instituts de lutte contre le cancer (OEIC) et nous demandons que tout patient qui fait don d'un échantillon ait également le droit de l'utiliser postérieurement.

Nous avons collaboré avec le Dr Paolo Casali pour publier un document à ce sujet. Un patient devrait, tout d'abord, avoir connaissance des résultats de ses analyses de tissus directement ou par l'intermédiaire de son médecin généraliste, et ensuite, avoir le droit de faire don de l'échantillon, à la condition qu'une partie de celui-ci soit conservée pour une utilisation ultérieure. Ces principes doivent également être admis par la communauté scientifique.



Jola Gore-Booth
EuropaColon
Membre du groupe de travail
de patients de ESMO

La récente enquête menée par le Dr Sabine Tejpar auprès de 811 patients d'Argentine, de Chine, de France, d'Allemagne, d'Italie, d'Espagne et du Royaume-Uni soulève certaines questions. J'ai été surprise par les résultats de ce sondage car, travaillant avec les patients, je m'attendais à des réponses différentes. L'une des questions était : Les patients seraient-ils prêt à donner des tissus aux hôpitaux ? Presque tous les patients, 91 %, se déclarent prêts à autoriser un hôpital à conserver un échantillon tumoral pour des recherches ultérieures. Je trouve cette réponse extrêmement révélatrice, et j'aimerais ajouter que le Dr Tejpar a dit quelque chose de très important : « En tant que médecin et clinicienne, je ne serais pas à l'aise si je devais demander un échantillon de tissu sans être sûre de pouvoir offrir quelque chose en retour. En revanche, si je sais qu'il y aura une contrepartie, demander un don ne me pose pas de problème. Le patient peut toujours refuser, mais je me dois de poser la question. »



Fortunato Ciardiello
Président du groupe de travail
de médecine personnalisée,
ESMO

L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer a essayé de lancer une nouvelle forme de collaboration entre les oncologues en vue de faciliter l'accès des patients de toute l'Europe à de nouveaux traitements, dans le cadre d'essais cliniques adoptant l'approche personnalisée. Cela paraît simple mais c'est en réalité très complexe. Ainsi, dans plusieurs pays, des groupes collectent ensemble des échantillons de patients atteints de cancer colorectal métastatique, idéalement au moment du diagnostic de l'évolution des métastases. Les patients commencent le traitement spécifique de la pathologie métastatique, mais les échantillons sont centralisés pour identifier une éventuelle expression plus complexe des gènes. Cette analyse de la mutation génique permettra, espérons-le, de sélectionner les patients qui, après échec de la thérapie de seconde ou

troisième ligne, seront éligibles pour recevoir un tout nouveau traitement.

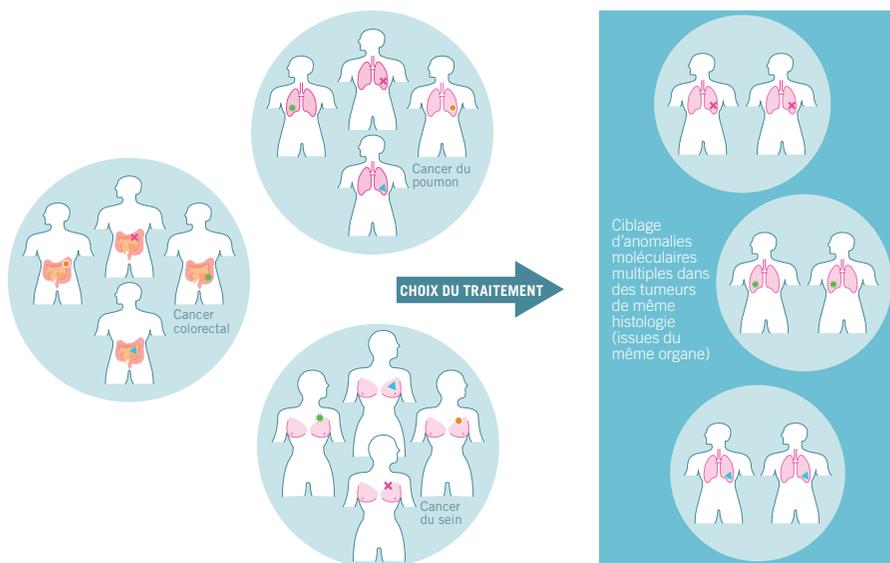
Que doivent savoir les patients sur la médecine personnalisée et les essais cliniques ?

Les patients doivent être conscients de l'intérêt de participer à des essais cliniques spécifiques, à la fois pour eux-mêmes et pour la société. Ils doivent savoir qu'une biopsie ou un prélèvement sanguin peut vraiment faire la différence, en apportant des informations complémentaires susceptibles, si elles sont utilisées correctement, d'aider à définir (c'est déjà le cas aujourd'hui mais cela le deviendra encore plus à l'avenir) le traitement le plus approprié dans leur situation.

Figure 8. Modèle d'essai clinique fondé sur l'histologie pour évaluer les anomalies moléculaires multiples.

Le traitement est sélectionné pour cibler différentes anomalies moléculaires qui apparaissent dans les tumeurs localisées dans un même organe (poumon).

À gauche, nous pouvons voir trois groupes de patients atteints de cancer du poumon, du sein et colorectal. Les symboles (triangle bleu, étoile verte, croix rouge et rond orange) représentent différentes anomalies génomiques détectées dans leurs échantillons tumoraux. Les essais cliniques sont menés sur des types de tumeur spécifiques : les patients subissent un profilage moléculaire avant d'être associés à des médicaments spécifiques sur la base des anomalies moléculaires identifiées dans leurs échantillons. À droite, nous pouvons voir des patients ayant tous une tumeur primaire située dans le même organe (poumon), chez qui le traitement est sélectionné pour cibler des anomalies moléculaires spécifiques.

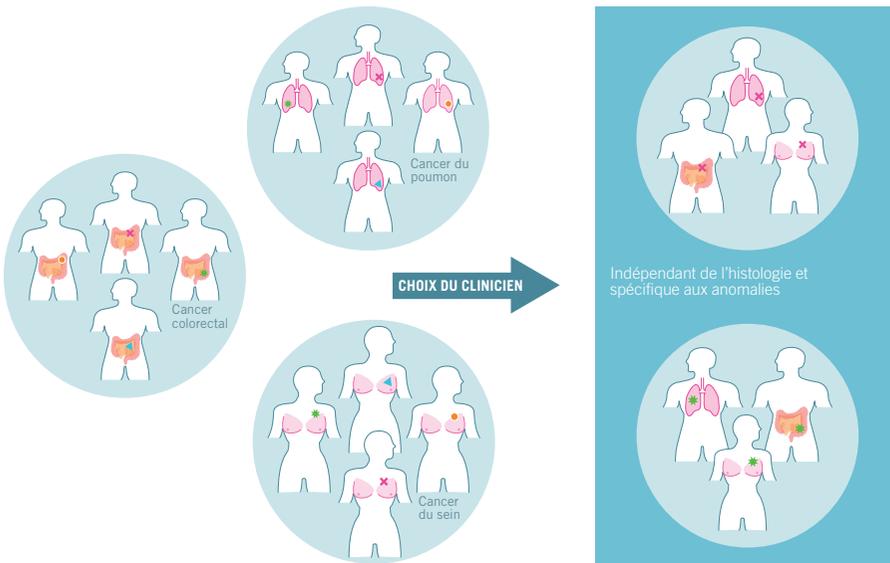


Adapté de Sleijfet S et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1834-1841, avec autorisation.

Figure 9. Modèle d'essai clinique indépendant de l'histologie et spécifique aux anomalies.

Le traitement est sélectionné pour cibler des anomalies moléculaires identiques qui apparaissent dans des tumeurs touchant différents organes.

À gauche, nous pouvons voir trois groupes de patients atteints de cancer du poumon, du sein et colorectal. Les symboles (triangle bleu, étoile verte, croix rouge et rond orange) représentent différentes anomalies génomiques détectées dans leurs échantillons tumoraux. Les essais cliniques sont menés pour évaluer la concordance de médicaments avec des anomalies moléculaires spécifiques touchant différents types de tumeur. Les patients subissent un profilage moléculaire avant d'être associés à des médicaments spécifiques sur la base des anomalies moléculaires identifiées dans leurs échantillons. À droite, nous pouvons voir des patients dont la tumeur est cette fois située dans des organes différents, et chez qui le traitement est sélectionné pour cibler des anomalies moléculaires spécifiques quel que soit le site primaire de la tumeur.



Adapté de Sleijfet S et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1834-1841, avec autorisation.

Personnalisation du mode de vie

Le développement de nos connaissances s'accompagne d'une prise de conscience croissante de la nécessité de vivre sainement. Plus précisément, il a été démontré dans l'ensemble de la population que le tabagisme, la consommation d'alcool et

l'obésité dégradent l'ADN ou exploitent des défauts génétiques.

Nous comprenons de mieux en mieux la base génétique des maladies, ce qui nous a révélé combien il est important de prendre soin de notre organisme. Plusieurs axes de recherche s'efforcent actuellement d'identifier les faiblesses génétiques et prédispositions de chaque individu à développer un cancer. Cela implique que les progrès dans les techniques génétiques vont permettre d'identifier les personnes les plus susceptibles d'avoir un cancer et, par suite, de personnaliser leur mode de vie en fonction de leurs caractéristiques génétiques.

Il est néanmoins possible que certains cancers ne soient pas affectés par les changements de style et l'adoption d'un mode de vie sain, et ne puissent donc pas être évités. Ceux-là constitueront un défi encore plus grand pour la communauté scientifique.

Traitement personnalisé du cancer

Question de Selma Schimmel : « Comment unifier les efforts de soutien des patients ? Nous devons sensibiliser le grand public au changement de paradigme qu'implique la nature mondiale de recherche sur le cancer. Comment diffuser ce message à l'échelle internationale, sachant que les patients du monde entier trouvent les mêmes informations sur Internet, que la recherche n'a pas lieu en vase clos et que des tissus prélevés à Hambourg peuvent avoir des conséquences dans un centre de cancérologie à Rochester ? »



Kathy Redmond
Editor, *Cancer World* magazine

Je trouve intéressant que nous parlions de la « médecine personnalisée » comme d'un concept neuf alors qu'en réalité, le traitement de haute qualité du cancer a toujours été personnalisé. Depuis de nombreuses années nous expliquons que les soins doivent être centrés sur les patients et que les décisions cliniques ne sauraient se fonder exclusivement sur la constitution génétique des patients, mais doivent aussi tenir compte de leurs préférences, de leur bien-être physique et de leur milieu social. Cela correspond précisément à un traitement personnalisé du cancer. La médecine personnalisée – le développement de médicaments ciblant une mutation spécifique – représente une importante avancée scientifique ; malheureusement, le battage médiatique a été trop intense autour de ce

progrès, qui en réalité n'a eu qu'un impact limité sur les patients atteints du cancer. Cette médiatisation à outrance induit des attentes irréalistes sur ce que la médecine personnalisée peut apporter à la grande majorité des patients aujourd'hui, et d'importants efforts de sensibilisation doivent être faits pour véhiculer un message clair, à la fois sur les cancers qui peuvent actuellement bénéficier de la médecine personnalisée et sur le potentiel des thérapies ciblées pour ces patients. La clé de voûte de ce message doit être la nécessité de réaliser les analyses de mutation dans des laboratoires ayant des compétences certifiées pour ces tests, car la précision et l'homogénéité des résultats sont primordiales. Malheureusement, l'analyse de mutation, lorsqu'un médicament existe pour cibler une

mutation, n'est encore pas aisément accessible aux citoyens européens. Dans certains pays, les patients se heurtent à de véritables barrières pour accéder aux médicaments ciblés, même lorsqu'il existe une indication claire basée sur l'analyse de mutation. Il y a également un important problème de sensibilisation.

Le second message à transmettre est le fait que les thérapies médicamenteuses ciblées complètent et améliorent le traitement chirurgical et radiothérapeutique. Ce traitement du cancer doit être planifié par une équipe pluri-disciplinaire travaillant dans des services d'oncologie bien organisés.

Le dernier message concerne l'évolution du cancer, qui ne s'améliorera que lorsque les patients recevront le bon traitement (chirurgie, médicaments ou radiothérapie) des bonnes personnes et au bon moment. Les « bonnes personnes » sont des professionnels de santé compétents qui s'appuient sur leur expérience et sur une formation spécialisée sur le cancer.



Francesco De Lorenzo
European Cancer Patient
Coalition
Membre du groupe de travail
de patients de ESMO

Quel est l'avenir de la médecine personnalisée pour le traitement du cancer en Europe ?

Du point de vue du patient, la médecine personnalisée apportera de meilleurs traitements, tout en instaurant un changement d'orientation majeur dans les systèmes de santé. Les implications de la médecine personnalisée demeurent parfaitement opaques pour le public non averti, les patients, et souvent pour les politiques et les décideurs politiques. L'accès à la médecine personnalisée va dépendre du changement d'état d'esprit de l'ensemble du secteur de la santé, et nécessitera un nouveau contrat de santé publique qui devra être négocié avec la société. Les acteurs au cœur de cette négociation seront les patients et les associations de patients. Il est

nécessaire de reconnaître que les meilleurs traitements ne sont pas toujours disponibles dans les centres d'oncologie où les patients sont pris en charge. En Europe, cela se vérifie non seulement à l'est mais aussi à l'ouest, où l'accès aux traitements diffère considérablement entre les régions sud et nord de deux États membres tels que, par exemple, le Royaume-Uni et l'Italie. Une action collective harmonisée de l'UE permettrait de s'attaquer à ces inégalités.

Que promet donc le concept de médecine personnalisée ? Il fournit le « bon traitement au bon patient, au bon moment ». C'est l'élément clé pour le patient, car c'est ce qui garantit que le traitement ne sera ni excessif ni insuffisant. Sur le plan économique, l'augmentation du nombre de thérapies ciblées réduira le risque d'administrer des traitements onéreux à des patients non répondants, ce qui rehaussera la valeur ajoutée des soins de santé et s'avèrera bénéfique, sur le long terme, pour les patients, la société et les systèmes de santé.

Comment cette promesse peut-elle être tenue ?

Des changements seront nécessaires dans la façon dont les médicaments sont développés, réglementés et subventionnés. Une collaboration accrue est nécessaire entre de nombreux acteurs différents du système de santé, et plus particulièrement avec les patients. De plus, les systèmes doivent rattraper leur retard scientifique. C'est le message clé que la communauté de patients atteints du cancer a véhiculé à travers l'initiative des parties prenantes de l'Association européenne pour la médecine personnalisée. Dans le domaine de la recherche, nous avons notamment demandé :

- Davantage d'études pluri-disciplinaires, avec une collaboration plus étroite entre les fabricants de médicaments, les diagnosticiens, les cliniciens, les biologistes, les biostatisticiens et les techniciens de l'information et de la communication.

- Des infrastructures capables d'accueillir de vastes plates-formes de criblage destinées à identifier les populations cibles et offrant des outils informatiques pertinents comme la simulation ou la prise de décisions assistée par ordinateur.
- L'augmentation des travaux de recherche fondamentale et pré-concurrentielle collaboratifs sur les biomarqueurs.
- Des financements supplémentaires pour les essais cliniques internationaux universitaires dans tous les domaines thérapeutiques.

En somme, l'environnement réglementaire doit permettre à tous les patients d'accéder à la médecine personnalisée. C'est indispensable. Les travaux de recherche doivent être multipliés et les résultats qui faciliteront la médecine personnalisée doivent être coordonnés. Dans ce contexte, de nouvelles approches des remboursements doivent être développées pour que les nouveaux traitements soient accessibles aux patients.

En termes d'infrastructures, un Institut européen devrait être créé pour transposer les informations fournies par les laboratoires en médicaments. De mon point de vue, le plus important et le plus urgent pour l'UE est d'aider les États membres à développer ces infrastructures. Sans cette transition, la médecine personnalisée ne verra jamais le jour. De plus, les professionnels de santé doivent être formés en continu, via l'élaboration de directives qui deviendront des références actualisées à mesure des évolutions technologiques et scientifiques. Ce n'est qu'à ce prix que les patients pourront recevoir le bon traitement au bon moment. Évidemment, les patients doivent être au centre du dialogue pré-sidant à ces directives. Nous demandons donc au commissaire européen à la santé de préparer des directives sur la médecine personnalisée qui puissent être appliquées au niveau national par différents intervenants, et de créer les infrastructures nécessaires à ce travail d'élaboration.

Enfin, sensibiliser les patients et le grand public à la médecine personnalisée est essentiel. Tenir les promesses de la science – transposer la médecine personnalisée en amélioration de la qualité de vie – ne sera pas possible si les patients ne comprennent pas clairement ce qui est en jeu.



L'**adénocarcinome** est un type de cancer qui prend son origine dans le tissu épithélial. Le tissu épithélial comprend notamment la surface de la peau, les glandes et divers autres tissus qui entourent les cavités et organes du corps. Pour qu'une tumeur soit classée comme adénocarcinome, ses cellules ne doivent pas nécessairement appartenir à une glande, il suffit qu'elles aient des propriétés sécrétoires. Les adénocarcinomes bien différenciés sont souvent comparables au tissu dont ils dérivent, ce qui n'est pas forcément le cas des adénocarcinomes peu différenciés. En colorant les cellules d'une biopsie, un pathologiste peut déterminer si la tumeur est un adénocarcinome ou un autre type de cancer. Du fait de l'omniprésence de glandes dans le corps, les adénocarcinomes peuvent se développer dans de nombreux tissus. Toutes les glandes ne sécrètent pas la même substance, mais dès lors qu'une cellule a une fonction sécrétoire, elle est considérée comme glandulaire et sa forme maligne est appelée adénocarcinome. On notera que les tumeurs des glandes endocrines (par exemple pancréas, glande surrénale, etc.) ne sont habituellement pas appelées adénocarcinomes, mais plutôt tumeurs neuroendocriniennes. Si le tissu glandulaire est anormal mais la tumeur bénigne, on parle d'adénome. Les adénomes bénins ne prolifèrent généralement pas à d'autres tissus et sont rarement métastatiques. À l'inverse, les adénocarcinomes malins se propagent à d'autres tissus et sont souvent métastatiques.

La **carcinogenèse** est le processus par lequel des cellules saines se transforment en cellules cancéreuses. Elle est caractérisée par des changements progressifs aux niveaux cellulaire, génétique et épigénétique qui aboutissent à une reprogrammation des cellules provoquant une division cellulaire incontrôlée qui donnera lieu à une masse maligne.

La **médecine empirique** est une médecine guidée par l'expérience pratique ou l'observation, qui ne s'inspire pas des « méthodes scientifiques ». On parle également de traitement empirique à propos d'un traitement qui débute avant que le diagnostic soit confirmé. La raison la plus courante est que la confirmation d'un diagnostic peut prendre un certain temps, et qu'un retard dans le traitement peut être néfaste pour le patient. C'est le cas par exemple d'un traitement antibiotique administré lorsque le patient ne peut pas attendre que la cause de l'infection soit identifiée. Cependant, une fois le facteur causal identifié et sa sensibilité ou sa résistance à différents antibiotiques testée, le médecin peut ajuster le traitement. Par le passé, les oncologues traitaient la plupart des patients porteurs d'un certain type de tumeur avec le même médicament ou la même combinaison de médicaments, mais tous les patients ne répondaient pas à ce type de thérapie. Plus récemment, de nouvelles données scientifiques issues de travaux de recherche ont permis de passer des traitements empiriques à des traitements ajustés pour des sous-groupes de patients particuliers, en se fondant sur l'analyse des caractéristiques de la tumeur et du patient.

L'**épigénétique** est l'étude des changements de l'expression des gènes, provoqués par d'autres mécanismes que des changements de la séquence ADN sous-jacente. Elle concerne essentiellement les modifications fonctionnelles pertinentes du génome qui n'entraînent pas de changement dans la séquence de nucléotides. La méthylation de l'ADN et la modification des histones sont des exemples d'altérations épigénétiques.

L'**exome** est une partie du génome formée par des séquences de nucléotides, les exons, qui sont codés par les gènes. Bien que l'exome représente une très petite portion du génome, on estime que les mutations dans l'exome représentent 85 % des mutations pathogènes. C'est pourquoi le séquençage de l'exome peut déterminer la base génétique de certaines maladies.

Une **mutation germinale** correspond à toute variation détectable et héréditaire de la lignée des cellules germinales. Les mutations dans ces cellules sont transmises à la descendance, à l'inverse de celles des cellules somatiques. Une mutation germinale induit une mutation constitutionnelle héréditaire, c'est-à-dire une mutation présente dans la quasi-totalité des cellules.

Le **grade de différenciation** reflète l'importance des différences entre les cellules d'une tumeur et celles du tissu sain d'où elles sont issues. Le grade d'atypie (de G1 à G4) augmente proportionnellement à l'atténuation de la différenciation cellulaire. Les tumeurs peuvent être classées sur une échelle à quatre, trois ou deux niveaux, selon l'établissement et le type de tumeur. Le grade des tumeurs ne doit pas être confondu avec le stade, qui mesure l'étendue de la propagation du cancer aux autres parties du corps.

Les **technologies à haut débit** sont importantes car la demande de méthodes plus rapides, plus efficaces et moins coûteuses pour la découverte de médicaments est désormais maximale. Le criblage à haut débit est une méthode particulièrement utilisée dans la découverte de médicaments. Reposant sur la robotique, les logiciels de traitement de données et de contrôle qualité, les appareils de manipulation de liquides et les détecteurs sensibles, le criblage à haut débit permet aux scientifiques d'effectuer rapidement des millions de tests chimiques, génétiques ou pharmacologiques. Grâce à ce procédé, ils peuvent identifier très vite les composés, anticorps et gènes actifs qui modulent une voie biomoléculaire particulière. Les résultats de ces expériences fournissent un point de départ pour la conception de médicaments et aident à comprendre les interactions ou le rôle d'un procédé biochimique particulier en biologie. La biologie cellulaire à haut débit utilise de nouveaux types d'équipements avec les techniques de biologie cellulaire classiques en vue de répondre à des questions biologiques insolubles par les méthodes conventionnelles. Elle peut inclure différentes techniques pour permettre des recherches rapides et fortement parallèles sur le fonctionnement et l'interaction des cellules entre elles, et sur la façon dont les agents pathogènes exploitent ces processus dans la maladie. La biologie à haut débit est l'une des facettes de ce que l'on a également appelé la « recherche en -omique », c'est-à-dire l'interface entre biologie à grande échelle (génomique, protéomique, transcriptomique), technologie et chercheurs.

L'**histologie** est l'étude microscopique des structures cellulaires et tissulaires. L'histologie étudie les tissus sains, tandis que la pathologie comprend l'étude des tissus malades. Le terme « **histopathologie** » fait référence à l'étude microscopique des caractéristiques des tissus tumoraux.

Un **point chaud de mutation** est tout locus de la séquence de l'acide désoxyribonucléique ou d'un chromosome où la mutation ou l'anomalie se produit de façon préférentielle.

Le **projet Génome humain** est un programme international de recherche scientifique dont le but principal est de déterminer le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Le premier financement officiel du projet a été effectué par des agences gouvernementales des États-Unis. Une ébauche du génome a été annoncée en 2000 et le génome complet en 2003 ; des analyses plus détaillées et approfondies continuent d'être publiées. L'essentiel des travaux de séquençage financés par les gouvernements ont été effectués dans des universités et des centres de recherche aux États-Unis, au Royaume-Uni, au Japon, en France, en Allemagne et en Espagne. Les scientifiques continuent d'identifier les gènes codant pour les protéines et leurs fonctions, dans le but de découvrir les gènes pathogènes et éventuellement d'utiliser cette information pour mettre au point des traitements plus spécifiques. Le génome de n'importe quel individu (à l'exception des vrais jumeaux et des orga-

nismes clonés) est unique ; cartographier le génome humain implique le séquençage de multiples variations de chaque gène. Le projet n'a pas étudié l'intégralité de l'ADN trouvé dans les cellules humaines ; environ 8 % du génome total n'ont pas été séquencés.

En génétique, une **mutation** est un changement de la séquence de nucléotides du génome. Les mutations résultent de dégradations non réparées du génome de l'ADN ou de l'ARN (généralement causées par des radiations ou des mutagènes chimiques), d'erreurs du processus de réplication, ou de l'insertion ou de la délétion de segments d'ADN par des éléments génétiques mobiles. Les mutations peuvent produire ou non des changements visibles dans les caractéristiques observables (phénotype) d'un organisme. Les mutations jouent un rôle dans les processus biologiques normaux et anormaux tels que l'évolution, le cancer ou le développement du système immunitaire. Une mutation peut provoquer différents types de changements dans les séquences. Une mutation des gènes peut ne pas avoir d'effets, altérer la production d'un gène, ou empêcher un gène de fonctionner correctement ou complètement. Des mutations peuvent également se produire dans des régions non géniques.

Un **néoplasme** est une masse anormale de tissu résultant de la croissance ou de la division anormale de cellules. La métaplasie ou la dysplasie, modèles de croissance anormaux, précèdent souvent la néoplasie. Cependant, elles n'évoluent pas systématiquement en néoplasie. La croissance de cellules néoplasiques excède celle des tissus sains voisins, à laquelle elle n'est pas coordonnée. La croissance se poursuit de cette manière excessive même après arrêt du stimulus. Elle aboutit généralement à une grosseur ou une tumeur. Un néoplasme peut être bénin, prémalin (carcinome in situ) ou malin (cancer).

Les **changements protéomiques** sont des changements dans l'expression, la localisation, la fonction et les interactions des protéines exprimées par le matériel génétique.

Les mutations non germinales sont des **mutations somatiques**, aussi appelées mutations acquises.

Une **tumeur épidermoïde** est originaire d'un type de cellule épithéliale appelé cellule squameuse ou épidermoïde. Ces cellules sont le composant principal de la couche superficielle de la peau, et le carcinome épidermoïde est l'une des formes majeures de cancer de la peau. Cependant, les cellules squameuses sont également présentes dans le tractus digestif, les poumons et d'autres parties du corps. Le carcinome épidermoïde est donc une forme de cancer qui se développe dans différents tissus, comme les lèvres, la bouche, l'œsophage, la vessie, la prostate, les poumons, le vagin et le col de l'utérus, etc. Malgré leur appellation commune de carcinome épidermoïde, les cancers de régions distinctes du corps diffèrent considérablement en termes de symptômes, d'histoire naturelle, de diagnostic et de réponse au traitement.

Ce glossaire contient des informations tirées de Wikipedia
(http://fr.wikipedia.org/wiki/Wikipédia:Accueil_principal)

Remerciements

Les citations des porte-parole de patients qui figurent dans cette brochure sont extraites du 3^e forum European Advocacy In Action[®] organisé par Vital Options International[®] pendant le Congrès ESMO 2012 à Vienne. Ce forum a rassemblé des dirigeants influents de la Communauté européenne de sensibilisation au cancer dans le but de résoudre différents problèmes liés à la médecine personnalisée. Le forum a été co-organisé par le groupe de travail de patients d'ESMO (ESMO Cancer Patient Working Group) et Vital Options International[®] en collaboration avec le comité consultatif de patients de l'European CanCer Organisation (ECCO). Ce programme a été développé par ESMO, et nous remercions Mme Selma Schimmel, directrice et fondatrice de Vital Options International[®], qui a animé le forum et dont les questions aux intervenants ont été utilisées dans ce document. Nous souhaitons également remercier tous les lecteurs et les collaborateurs d'ESMO qui ont participé au processus éditorial et à la conception de cette brochure, et tout particulièrement : le Dr Svetlana Jezdic, Mme Francesca Longo, M. Juan Pablo Fernandez, M. Andrea Norsa, M. Robert Schaeffer et Mme Gracemarie Bricalli.

Déclaration de conflit d'intérêts :

Dr Marina Garassino – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.

SOCIÉTÉ EUROPÉENNE D'ONCOLOGIE MÉDICALE

Les patients sont le moteur et l'inspiration de nos manifestations et programmes éducatifs liés à l'oncologie. Ils incarnent également la motivation des oncologues à repousser constamment les limites de la science pour réviser les traitements existants et en découvrir de nouveaux. Les activités tournées vers les patients constituent l'un des objectifs phares d'ESMO : transmission des connaissances aux patients atteints du cancer, à leurs soignants, aux groupes de sensibilisation et au grand public.

Pour obtenir de plus amples informations,
veuillez consulter esmo.org/Patients