

Synthèse du cours d'oncologie – CEFA

juillet-novembre 2002

par Dr Wilfrid Mbombo
Centre Hospitalier Monkole

Ce cours, organisé en plusieurs sessions hebdomadaires, a été principalement animé par le Dr Daniel Baume, hématologue et oncologue, ancien du centre anti-cancéreux de Marseille. Il a été secondé selon les rubriques développées par le Dr Kabongo, le pathologiste de l'Unikin, par le Dr Bavi, gynécologue à la Clinique Ngaliema, et par le Dr Nzamushe, chirurgien de l'hôpital général de Kinshasa. La conclusion du cours a été couronnée par la présence du professeur Charles Gombe, chef du service d'oncologie du CHU de Brazzaville, et recteur de l'Université Mariam Nguabi.

Une vingtaine de médecins de différentes institutions de la ville, spécialistes pour la plupart, ont pris part à ce cours spécialisé d'oncologie.

Le cours a d'abord comporté une partie d'oncologie générale permettant aux participants de se familiariser avec les acquis récents de l'oncologie fondamentale et avec les mécanismes physiopathogéniques des tumeurs en général.

En dépit de la gravité et du sentiment de fatalité que laisse entrevoir le terme « cancer », c'est avec des propos encourageants que le Dr Baume a introduit ce cours en déclarant que la guérison des tumeurs malignes n'est plus un objectif chimérique mais une réalité médicale pour une fraction croissante des patients. C'est notamment le cas des enfants puisque 65% des cancers pédiatriques correctement traités sont maintenant curables.

Définition du cancer et caractéristiques.

Le cancer est un tissu néoformé échappant à l'homéostasie et exprimant à des degrés divers :

- des anomalies de la différenciation
- la capacité d'envahir les tissus voisins et d'essaimer à distance (métastase)

L'acquisition du phénotype malin par une cellule est décrit sous le terme de « transformation cellulaire ».

Le phénotype malin est sous-tendu par 4 caractéristiques biologiques fondamentales :

1°) *La clonalité* : le cancer se développe à partir d'une cellule ; et toutes les cellules cancéreuses d'une tumeur ont les mêmes altérations génétiques. Néanmoins, il existe une instabilité génétique et une évolution sous clonale de telle sorte que les tumeurs sont constituées de plusieurs sous-populations pouvant avoir des comportements distincts. C'est l'hétérogénéité tumorale.

2°) *L'autonomie* : Plusieurs mécanismes d'échappement à l'homéostasie sont connus, tels par exemple l'indépendance vis à vis des facteurs de croissance, la perte de la capacité d'apoptose, ou bien l'activation de l'angiogénèse péri-tumorale par les cellules tumorales elles-mêmes.

3°) *L'anaplasie* : anomalies de la différenciation histomorphologique et fonctionnelle. Ce concept peut-être élargi à toutes les manifestations qui rendent anormal l'aspect et le comportement des cellules malignes, comme les altérations histologiques mises à profit pour le diagnostic du cancer, ou la sécrétion de marqueurs tumoraux, et d'une façon générale la non-fonctionnalité des cellules tumorales.

4°) *Le potentiel métastatique* : essaimage des cellules tumorales à distance ; ce qui est possible si les trois conditions suivantes sont réunies : invasion du tissu avoisinant, intravasation et survie des cellules cancéreuses dans le courant circulatoire, extravasation et formation de colonies métastatiques dans un micro-environnement différent de celui du tissu d'origine.

Ces conditions ne sont souvent réunies que par quelque cellules de la tumeur primitive. On conçoit que des métastases secondaires puissent émerger plus facilement à partir d'une première colonie métastatique, composée de cellules ayant déjà démontré leur capacité de métastaser : c'est la théorie de la cascade métastatique.

Quelques conséquences cliniques peuvent être déduites de ces éléments de physiopathologie :

- Le pronostic du cancer dépend habituellement plus de la tumeur que du terrain : d'où l'importance de bien caractériser la tumeur (paramètres histologiques, histoimmunologiques, récepteurs hormonaux, inventaire d'extension anatomique, etc...).
- L'instabilité génétique est à l'origine de l'incertitude sur les caractéristiques évolutives et le pronostic, et de l'aggravation habituelle du cancer dans le temps. Le diagnostic précoce des cancers est un impératif.

Carcinogénèse

Le cancer est une maladie génétique somatique. C'est seulement dans les années 1970 que les mécanismes génétiques de la transformation cellulaire ont été compris, avec la découverte des oncogènes et des gènes supresseurs de tumeurs. La transformation cellulaire résulte de l'altération de quelques gènes impliqués dans certains aspects de la croissance tissulaire ou de la différenciation.

1°) *Un oncogène* est un gène dominant capable d'induire ou de maintenir l'état de transformation cellulaire. Plus de 50 oncogènes sont actuellement décrits chez l'homme. Ils dérivent de l'altération de gènes normaux, appelés pour cette raison proto-oncogènes. Les proto-oncogènes sont des gènes hautement conservés dans l'évolution, susceptibles de jouer un rôle critique dans le contrôle du cycle cellulaire et de la différenciation. (Ex. Récepteurs des facteurs de croissance, protéines de transduction du signal, facteurs de transcription, etc...).

Les proto-oncogènes peuvent devenir oncogènes par mutation, amplification, réarrangement (cas des néo-oncogènes ou oncogènes de fusion qui sont des gènes hybrides tel Bcr/Abl toujours impliqué dans la leucémie myéloïde chronique).

3°) *Un anti-oncogène* (oncogène récessif ou gène suppresseur de tumeur) est un gène normal qui inhibe la prolifération cellulaire et dont l'inactivation rend la cellule capable de transformation. (Ex. P53, BCRA1 et BCRA2 dans le cancer du sein, Rb dans le rétinoblastome).

On sait qu'il faut généralement cinq à six altérations génétiques pour aboutir au cancer avéré.

4°) Cette conception de la cancérogénèse donne une explication cohérente de presque tous les aspects de la cancérologie, et à ce titre elle intéresse le clinicien. On comprend ainsi que le cancer résulte de trois catégories de causes : l'action d'éléments susceptibles de modifier l'ADN (ce sont les carcinogènes), une éventuelle prédisposition génétique héréditaire (par exemple lorsqu'un individu naît avec une anomalie de l'un des allèles d'un gène supresseur de tumeur, il suffit que l'allèle normal restant subisse une altération pour que le processus de

transformation s'engage), un facteur aléatoire (celui qui préside à toute mitose, exposant au risque de mutation ou de réarrangement lors de la division cellulaire). L'instabilité génétique explique que les tumeurs les plus volumineuses soient aussi celles où le risque métastatique ou de chimiorésistance soit le plus important car il existe sans doute des sous-clones ayant le phénotype correspondant. C'est encore l'instabilité génétique qui peut rendre compte du « génie évolutif des tumeurs », cette notion clinique classique qui exprime le comportement imprévisible des cancers. La nécessité d'accumulation de plusieurs anomalies génétiques explique quant à elle le délai entre l'exposition à un carcinogène et l'émergence d'un cancer. Enfin, à propos du risque familial de cancer, on comprend bien que c'est le risque de développer un cancer et non le cancer lui-même qui est transmis.

Oui, le cancer est bien une maladie génétique, mais une maladie génétique somatique.

5°) *Les facteurs environnementaux.*

Ces facteurs qu'ils soient chimiques(aflatoxine, benzopyrène...), physiques(UV-B, radiations ionisantes), alimentaires ou viraux... agissent in fine par une interaction plus ou moins complexe ou directe avec l'ADN chromosomique.

En résumé, on peut résumer l'étiopathogénie du cancer avec la formule suivante :

$$\begin{aligned} & \text{Facteurs génétiques constitutionnels} \\ & \pm \text{Facteur environnementaux} \\ & \pm \text{Aléas moléculaires} \\ & = \text{Cancer} \end{aligned}$$

De cette triade il faut retenir l'importance pratique des cancérigènes, ce qui doit vraiment responsabiliser chacun aux actions préventives. Il est à noter que l'effet cancérigène du tabac dans les cancers du poumon, de la cavité buccale, du larynx et de l'œsophage n'est plus à démontrer, tout comme celui de l'alcool dans les cancers du foie, de la bouche, de l'oropharynx et de l'œsophage, ou encore la responsabilité de l'hépatite b endémique dans le cancer du foie.

Apport de l'histopathologie

Il consiste à déterminer la nature exacte d'une tumeur, son origine, son type histologique et certains paramètres corrélés au pronostic. Il faut rappeler qu'un bon prélèvement biopsique doit répondre aux critères suivants : * zones malades et zones saines, * suffisamment représentatif de la lésion * prélever la capsule si elle existe, * ne pas pincer ou écraser les tissus. Enfin, il faut savoir acheminer la pièce biopsique dans les conditions de transport et/ou de conservation et le délais requis.

Prise en charge

Le diagnostic de certitude du cancer repose sur l'examen histologique où les éléments sont histomorphologiques, histoimmunologiques, éventuellement cytogénétiques et génétiques moléculaires. Se rappeler que si l'on veut diagnostiquer plus de cancers et plus tôt, il faut accepter d'opérer et de biopsier des lésions bénignes ! La cancérologie pratique ne repose pas sur des à-priori cliniques.

Le protocole thérapeutique est une démarche réglée établie à partir d'un score pronostique, et basée sur l'expérience de cohortes de malades ayant les mêmes caractéristiques. Une fois établi le diagnostic de cancer, il est fondamental d'établir le score pronostic pour déterminer le traitement. Généralement le pronostic est établi à partir d'éléments histologiques (grade

histo-pronostic, nombre de ganglions histologiquement envahis par exemple), cliniques (l'inventaire d'extension, adapté selon le type de tumeur), et parfois biologiques (dosage des LDH avant tout traitement pour les lymphomes par exemple).

Les moyens de traitement des cancers sont :

- 1°) La Chirurgie : Surtout, il faut savoir faire la chirurgie carcinologique.
- 2°) La chimiothérapie qui doit suivre certains principes : respect de l'intensité de doses (un concept qui recouvre les doses et les délais d'administration des produits); durée courte, au plus 6 mois sauf exception ; traitements adjuvants destinés à permettre de respecter l'intensité de doses prévue en limitant les effets secondaires.
- 3°) La radiothérapie préopératoire, post-opératoire ou associée à la chimiothérapie.
- 4°) L'hormonothérapie médicale ou chirurgicale.
- 5°) L'immunothérapie qui comprend la thérapie cellulaire, mais surtout le recours aux interférons et à certains anticorps monoclonaux.
- 6°) La thérapie génique, encore du domaine de la recherche clinique.

Cancérologie spéciale

Après les sessions de cancérologie générale, plusieurs séances ont été réservées à la cancérologie spéciale. De cette dernière, l'on a retenu :

- 1°) Que la classification TNM reste la plus utilisée .
- 2°) Que les marqueurs biologiques comme la PSA dans le cancer prostatique jouent surtout un rôle dans le pronostic et dans la surveillance plutôt que dans le diagnostic.
- 3°) Que la curabilité est possible si le traitement est débuté à temps, dans des formes limitées.
- 4°) Que la démarche thérapeutique en cancérologie résulte toujours d'une attitude réglée, dépendant de chaque type tumoral, où l'improvisation n'a pas sa place.

Le symposium de clôture animé par le Pr Gombe aura été marqué par son intervention sur la remarquable expérience de Brazzaville sur le dépistage de masse des lésions précancéreuses du col par la coloscopie : 6485 femmes examinées en deux ans, et 309 lésions précancéreuses dépistées et traitées ! Une organisation et une volonté dont chacun peut s'inspirer pour réduire l'incidence et la mortalité de cette maladie.

De la conférence du Professeur Gombe sur la pratique de la cancérologie en Afrique, nous avons retenu :

- 1°) En Afrique, le cancer représente 10 à 20% de la pathologie générale.
- 2°) Les trois cancers les plus fréquents sont : le cancer du foie , du col utérin et du sein avec une fréquence relativement élevée du cancer du sein chez l'homme.
- 3°) Les malades arrivent à l'hôpital très tardivement souvent au stade IV, car disent ils, ça ne fait pas mal et donc l'éducation sanitaire doit être mise en marche.
- 4°) Le diagnostic est basé d'abord sur la clinique obligatoirement complétée par l'imagerie et l'histologie.
- 5°) Pour la traitement, la chirurgie est praticable mais il faut qu'elle soit vraiment carcinologique, la radiothérapie n'est pas toujours disponible et les antimitotiques sont coûteuses et de disponibilité irrégulière. Les autres types de traitement ne sont pas disponibles en Afrique.

En conclusion, le cancer est une réalité en Afrique, il faut une prise de conscience collective, organiser les services d'oncologie, les séminaires et la lutte anticancéreuse.

Club d'oncologie

Le matin du 5 décembre, un groupe de praticiens et spécialistes se sont réunis autour du Professeur Gombe pour mettre sur pied un groupe d'étude « Club d'oncologie » appelé, à l'instar du « Club du Globule Rouge », à favoriser des échanges scientifiques entre les praticiens et experts de différentes disciplines intéressés par les maladies tumorales. Cette initiative rejoint les soucis des autorités locales qui s'efforcent de créer un registre national des cancers dans notre pays. Le club a prévu dans son prochain calendrier de passer en revue les facteurs étiologiques des cancers dans notre pays et en Afrique sur base de l'expérience du vécu quotidien.