



pie associée, applique d'abord la chimiothérapie, puis la chirurgie ou la radiothérapie. Cette procédure permet au cancérologue de mesurer l'efficacité des produits chimiothérapeutiques en observant la vitesse à laquelle se réduit la tumeur initiale. La chimiothérapie associée permet de traiter les cellules de la tumeur disséminées dans le corps entier (les micrométastases) aussi tôt que possible. Dans certains cas, le traitement rend inutile l'ablation chirurgicale de l'organe ou en réduit l'ampleur. Par exemple, les patients avec un cancer du cou ou de la tête étaient traditionnellement traités par chirurgie et radiothérapie : aujourd'hui, beaucoup ont succombé à leur maladie. D'autres patients, qui survécurent à une chirurgie radicale, devenaient quelques fois incapables de parler. La chimiothérapie associée, suivie par la radiothérapie, conduit au même résultat sans produire cette importante détérioration. Les médecins ont aussi utilisé avec succès la chimiothérapie associée pour traiter le cancer du poumon et de la vessie. Dans ce dernier cas, cette association peut éviter l'élimination de la vessie. La radiothérapie ou la chirurgie, associées à l'hormonothérapie, sont aussi efficaces pour traiter le cancer de la prostate.

La chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être administrées en même temps que la chirurgie ou la radiothérapie. Cette approche, la «chimioradiothérapie concomitante», est particulièrement précieuse pour traiter des tumeurs qui résisteraient vraisemblablement à la chirurgie ou à la radiothérapie seules (c'est-à-dire des tumeurs qui survivraient probablement à ces traitements ou qui ont déjà émis des métastases). Ainsi, le cancer

de l'œsophage est mieux traité avec la chimioradiothérapie qu'avec la radiothérapie seule. L'addition de la chimiothérapie réduit dans ces cas le risque que le cancer réapparaisse dans cette partie du corps ou ne se développe dans un autre organe.

Les perspectives de perfectionnement efficaces

Aujourd'hui, les chirurgiens introduisent par de petites incisions les instruments miniaturisés grâce auxquels ils pratiquent les opérations qui nécessitaient auparavant de larges ouvertures, douloureuses et difficiles à cicatriser. Ces nouvelles techniques chirurgicales par vidéo-endoscopie permettent aux chirurgiens de voir et d'opérer profondément dans le corps du malade ; elles sont de plus en plus utilisées pour le traitement du cancer. Ces méthodes devraient aider à soulager certains patients du traumatisme de la chirurgie traditionnelle.

Les plus grandes avancées pour traiter le cancer proviendront sans aucun doute des progrès de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Elles augmenteront l'efficacité des traitements en tuant les cellules cancéreuses sans entraîner des troubles permanents dans les tissus sains. Certaines améliorations ne sont pas utilisables avant longtemps, mais d'autres sont presque opérationnelles. Ainsi, la radiothérapie s'améliore d'autant plus vite que les médecins savent mieux ajuster un traitement en fonction des caractéristiques du cancer du patient. En particulier, les innovations technologiques permettent maintenant aux médecins de manipuler les rayonnements, afin de cibler avec précision la

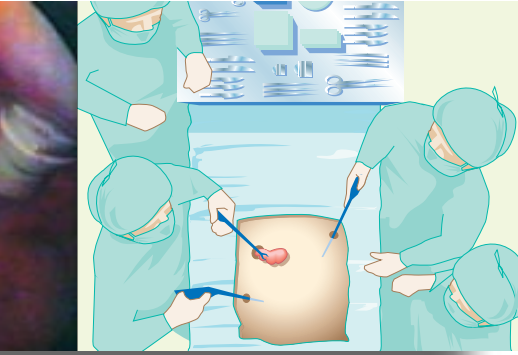
tumeur, empêchant ainsi d'endommager les tissus environnants. De telles techniques sont appelées radiothérapie conformationnelle, car le faisceau suit étroitement la forme de la tumeur.

La radiothérapie conformationnelle nécessite la mise en place de technologies élaborées. D'abord le radiothérapeute doit visualiser la tumeur à l'aide de tomographies, par scanner ou par résonance magnétique. Ces informations, enregistrées numériquement, servent à définir la forme et la direction du faisceau, ainsi que l'intensité et la durée de l'irradiation. Cette stratégie optimise la dose de rayonnement absorbé par la tumeur et minimise les atteintes du tissu environnant. Un ordinateur met en forme le faisceau de rayons X intenses produit par un accélérateur linéaire de taille réduite.

La radiothérapie conformationnelle devrait permettre à une équipe de médecins et de physiciens spécialisés d'augmenter en toute sécurité la dose administrée aux tumeurs de la prostate. Les chances de guérison seraient accrues sans que l'on ait plus lésé le tissu sain.

Des chercheurs appliquent aussi cette technique expérimentale à d'autres tumeurs localisées, ainsi qu'à des métastases, dans le cas particulier où elles sont rares. Une autre technique en radiothérapie conformationnelle pour traiter les tumeurs du cerveau utilise un casque spécial fixé directement sur la tête du patient. En dirigeant la source de rayons X en fonction de la position du casque rigide, les techniciens orientent le faisceau de façon extrêmement précise durant chaque traitement.

Les rayons X et les rayons γ , les électrons, plus rarement les protons et les



2. LES OPÉRATIONS CHIRURGICALES du côlon obligeaient autrefois le chirurgien à ouvrir l'abdomen du patient en pratiquant une large incision. Aujourd'hui, les opérations par vidéo-endoscopie permettent, dans certains cas, d'éviter ces incisions traumatisantes. Le chirurgien insère ses instruments opératoires et de visualisation par de petites ouvertures dans la paroi de l'abdomen (photographie centrale). Les dispositifs d'imagerie par fibres optiques et écran de télévision guident les chirurgiens. Ceux-ci retirent une partie de l'intestin par une petite incision et éliminent la partie cancéreuse (photographie de droite).

neutrons, sont les rayonnements les plus utilisés en radiothérapie. Les protons sont plus aisément focalisés sur les sites des tumeurs que les rayons X, et les neutrons semblent plus puissants contre certains cancers. Il reste à voir quelle sera l'efficacité finale obtenue avec ces particules, mais les études récentes suscitent un réel espoir pour traiter certains types de cancer. Par exemple, les protons peuvent traiter de petites tumeurs de la colonne vertébrale à proximité de structures vitales, et les neutrons sont efficaces pour traiter les glandes salivaires.

Les progrès de la chimiothérapie sont liés à la découverte de nouveaux principes actifs. Des composés anticancéreux intéressants, introduits récemment en clinique, contiennent trois taxoïdes dérivés de l'if, qui sont efficaces pour traiter les cancers avancés du sein et de l'ovaire (voir *Les taxoïdes : de nouvelles armes contre le cancer*, de Kyriakos Nicolaou, Rodney Guy et Pierre Potier, *Pour la Science*, août 1996). Les dérivés du camptothécane se révèlent prometteurs pour traiter les cancers colorectaux et les cancers du poumon. Les mécanismes d'action de ces deux types de drogues sont différents de ceux des agents chimiothérapeutiques classiques.

Des changements dans le mode d'administration des médicaments cytotoxiques peuvent augmenter les taux de guérison. Par exemple, l'injection en continu par voie intraveineuse, grâce à des pompes implantées, permet d'exposer la tumeur plus longtemps, pendant sa croissance, à un stade d'évolution où elle est plus vulnérable.

L'amélioration de la chimiothérapie passe pas la diminution des résis-

tances aux principes actifs. Dans un avenir proche, d'autres médicaments pourraient prévenir les tumeurs en créant une réserve de sang adaptée ou en mobilisant le système immunitaire du corps pour tuer les cellules cancéreuses (voir la section *Les traitements de demain*, pages 106 à 127). Des nouveaux agents «de différenciation» sont au stade des premiers tests cliniques. Plutôt que de tuer les cellules tumorales, ces drogues induisent la différenciation finale de la cellule : les cellules perdent leur capacité de division et se mobilisent pour accomplir une seule fonction, comme la plupart des cellules du corps. Les agents de différenciation constituent une forme de chimiothérapie moins toxique que les drogues actuellement employées pour tuer les cellules. Les médecins ont récemment fait de grands progrès dans la réduction des effets secondaires toxiques et dans l'amélioration des soins qui aident les personnes à mieux supporter une chimiothérapie. De nouveaux antiémétiques aident ces malades. Parce que la chimiothérapie endommage les cellules en croissance rapide de la paroi du système digestif, les diarrhées et l'hypersensibilité orale sont des effets secondaires fréquents. De nouveaux médicaments qui stimulent la croissance et réparent les cellules atteintes seront bientôt disponibles pour traiter la cause de la toxicité, et non plus seulement les symptômes.

Les chercheurs ont expérimenté récemment différents facteurs de croissance qui stimulent les cellules précurseurs des cellules de la moelle épinière : ainsi les malades récupèrent-ils rapidement après une chimiothérapie. Par exemple, de nouveaux médicaments augmentent la production des globules blancs et aident ainsi les patients à se protéger des complications infectieuses sévères ; un médicament, en cours d'étude, stimule la moelle épinière pour qu'elle fabrique des plaquettes qui participent à la coagulation sanguine. Une stratégie pro-

metteuse permet d'administrer de fortes doses chimiothérapeutiques, tout en protégeant les cellules précurseurs des globules sanguins (voir *Les greffes de moelle osseuse*, par Karen Antman, page 94).

Les moyens de détection précoce des cancers par l'imagerie médicale améliorent grandement les chances de guérison : ils détectent la tumeur quand elle est de petite taille, peu agressive, et quand elle a probablement émis moins de métastases. Enfin, la compréhension moderne des bases génétiques du cancer fournira les moyens de tester la prédisposition congénitale pour certains cancers, de reconnaître les signes précoces de son apparition et de mesurer sa gravité quand il survient.

Des thérapies plus décisives

L'essentiel de ce numéro est consacré au progrès des connaissances sur les bases moléculaires et génétiques du cancer. Cette compréhension récemment acquise devrait éventuellement donner naissance à des thérapies plus efficaces dans le traitement du cancer, et finalement des stratégies pour éviter son apparition. Les médecins pourraient utiliser des marqueurs génétiques et moléculaires pour déterminer la malignité possible des tumeurs et leur probabilité de réaction aux différents traitements.

La thérapie génique ouvre un nouveau champ de traitement du cancer. Avec nos collègues de l'Université de Chicago, nous étudions les associations radiothérapie-thérapie génique : les rayonnements peuvent déclencher la production de protéines toxiques pour des cellules cancéreuses en des zones spécifiques du corps. Cette association est efficace sur l'animal dans le tissu cancéreux duquel on a introduit un gène activé par irradiation. Ce gène est conçu pour s'exprimer (c'est-à-dire coder la protéine toxique) seulement après son exposition au