

## Bergonié en ambassade à Tokyo pour une alliance en recherche clinique

Par Serge Evrard

Une délégation de l'EORTC<sup>1</sup> menée par son directeur général, Denis Lacombe, était invitée par le JCOG<sup>2</sup> à un premier symposium tokyoïte organisé pour intensifier la collaboration en recherche clinique entre l'Europe et le Pays du Soleil Levant. Membre du *board* et directeur de SURCARE nous en étions. Si les relations d'amitiés entre EORTC et JCOG sont anciennes, elles s'étaient bornées jusque-là à de simples visites de chercheurs nippons dans le cadre d'une relation asymétrique. Il a fallu attendre le *fellowship* de Kozo Kataoka, jeune chirurgien viscéral qui a passé deux ans au quartier général de Bruxelles pour qu'une volonté politique de collaboration s'implémente avec pour la première fois le lancement d'un essai clinique mené conjointement en Europe et au Japon. L'étude DREAM (NCT02781935) s'intéresse au management de la réponse thérapeutique des métastases hépatiques colorectales à la chimiothérapie par IRM avec une séquence de lecture particulière (dite en restriction de diffusion). Il s'agit de tester la prédiction de réponse des lésions ainsi que de gérer la disparition des plus petites d'entre elles qui ne sont pour autant pas toutes stérilisées. Ainsi, le premier essai oncologique académique ouvert et recrutant à la fois en Europe et au Japon, est-il un essai chirurgical mené par la plateforme SURCARE en collaboration avec l'ESSO<sup>1</sup>.

Le JCOG est plus petit et plus jeune que son grand frère européen<sup>2</sup> mais tout aussi dynamique. Jusqu'à présent limité à la réalisation d'essais cliniques nationaux, le JCOG ressent la nécessité de s'ouvrir à l'international tant les standards thérapeutiques japonais peuvent être parfois différents des standards occidentaux. Certaines drogues sont en effet disponibles au Japon comme le S1 mais pas en Europe et inversement le Japon est réticent à utiliser certaines thérapies ciblées jugées trop coûteuses. Mais ce qui singularise le JCOG est la place prédominante des chirurgiens. Les chirurgiens japonais sont reconnus comme étant des techniciens et des anatomistes hors pair à l'origine de la description des curages lymphatiques étendus dans le cancer de l'estomac et du rectum. Travailleurs acharnés ne comptant pas leurs heures, les chirurgiens japonais sont méticuleux, exigeants et ... radicaux. On leur doit notamment l'invention du premier contrôle de qualité dans un essai chirurgical randomisé<sup>3</sup>. Toutefois cette vision très chirurgicale du cancer, parfaitement valable pour le traitement des tumeurs primitives fait question dès qu'il s'agit de s'attaquer à une maladie métastatique. Les chirurgiens japonais sont en retard sur l'adoption du modèle de traitement multidisciplinaire du cancer. La société japonaise est en effet assez clanique par nature et la caste des chirurgiens n'échappe pas à ce travers que défie le modèle collaboratif inventé en France en 1906 par la Société Française du Cancer et implémenté pour la première fois en 1923 par la création des premiers centres anticancéreux comme l'institut Bergonié. Ainsi donc avons-nous conclu à l'issue de ce symposium de deux jours que chaque partie devait faire un bout du chemin de rencontre. Les chirurgiens occidentaux doivent continuer à s'inspirer de l'exigence et de la méticulosité de leurs collègues japonais essentiellement pour accéder au même standard de contrôle de qualité de leur chirurgie. C'est un point clé tant de nombreux essais occidentaux se sont fourvoyés par le passé avec le risque de produire de la fausse-monnaie scientifique<sup>4</sup>. De leur côté, les japonais doivent s'ouvrir à une collaboration repensée avec les chimiothérapeutes et les radiothérapeutes et instaurer réellement des réunions de concertations pluridisciplinaires. A titre d'exemple, nombreux sont les chirurgiens japonais qui prescrivent eux-mêmes leurs chimiothérapies ou réalisent des curages

---

<sup>1</sup> EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

<sup>2</sup> JCOG : Japan Clinical Oncology Group

lymphatiques pelviens pour ne pas avoir à réaliser de radiothérapie préopératoire pour les cancers du rectum ... De ce pari gagnant-gagnant pourront émerger de nombreux projets qui sont d'ores et déjà à l'étude. Notons que du point de vue administratif, l'EORTC est une association privée à but non lucratif tandis que le JCOG est une organisation gouvernementale. Ce qui signifie que le gouvernement japonais, a contrario de l'Europe, soutient fortement la recherche en chirurgie oncologique.

Un volet important de nos discussions aura été consacré à la nécessité de développer des collaborations translationnelles. En effet, de soi-disant différences génétiques sont souvent avancées pour expliquer des différences de résultats thérapeutiques entre Japon et Occident mais très rares sont les études qui ont poussé les investigations et précisé ces différences. Sabine Tejpar qui coordonne la Task Force translationnelle de l'EORTC est chargée de faire des propositions en ce sens. De plus, un couplage des études biologiques permettrait de valider leur reproductibilité, un point très sensible et actuel du débat scientifique.

L'après-midi du premier jour du symposium, la silhouette mince et élégante d'un monsieur d'un certain âge portant un nœud papillon un peu désuet attira notre regard à la pause. Etait-ce bien lui, lui que nous croyions reconnaître, 25 années plus tard ? Le Professeur Mitsuru Sasako, aujourd'hui retraité, nous faisait en effet l'honneur d'une apparition dans le hall du National Cancer Institute. Jeune chef de clinique, nous l'avions assisté pour l'une de ses premières démonstrations « à la japonaise » en France, du traitement du cancer de l'estomac, au début des années 90. Il a fait partie de ces chirurgiens japonais qui ont inventé le contrôle de qualité en chirurgie, un des problèmes majeurs qui affecte la validité des essais cliniques chirurgicaux. Sasako, l'homme du « Dutch trial » avait en effet supervisé les interventions de ses collègues hollandais et avait pu retoquer en D1 des lymphadénectomies initialement considérées comme D2. Ce n'est pas sans une certaine émotion que nous lui avons serré la main. Bien que se souvenant très bien de ses deux interventions, il nous a de suite questionné sur notre projet de registre prospectif de métastases hépatiques d'origine gastrique dans le contexte nouveau d'un traitement systémique de plus en plus actif. Indiscutablement, une certaine *touch of class* à la japonaise !

## References

1. Evrard S, Audisio R, Poston G et al. From a Comic Opera to Surcare an Open Letter to Whom Clinical Research in Surgery Is a Concern: Announcing the Launch of SURCARE. Ann Surg 2016; 264:911-912.

2. Kataoka K, Nakamura K, Caballero C et al. Collaboration between EORTC and JCOG-how to accelerate global clinical research partnership. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:164-169.
3. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340:908-914.
4. Evrard S, McKelvie-Sebileau P, van d, V et al. What can we learn from oncology surgical trials? *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:55-62.