

Actualités oncohématologiques du CHC



n° 5 – juin 2019



- Le point sur le cancer du col utérin
- L'immunothérapie du cancer en 2019
- Toxicités des nouvelles thérapies oncologiques

Sommaire

4

La consultation d'oncogénétique : pour qui, pourquoi, comment ?

Dr Olivier Plomteux – services de gastroentérologie et
d'oncologie médicale

8

Quoi de neuf dans la prise en charge du cancer colorectal ?

Le point sur les principales publications 2018-2019

Dr Gauthier Demolin – services de gastroentérologie et
d'oncologie médicale

11

Le cancer du col utérin Actualités 2019

11

Introduction générale

14

Cancer du col utérin : le point de vue du gynécologue- chirurgien

Prévention primaire et secondaire du cancer du col

Dr Stéphanie Tock – service de gynécologie

18

Actualités dans la prise en charge des cancers du col utérin de stade avancé locorégional

Dr Florence Sacino – médecin candidat spécialiste en
radiothérapie-oncologie

Dr Jean Vanderick – chef de clinique, service de
radiothérapie CHU de Liège, site du CHC Saint-Joseph

22

Prise en charge du cancer du col de l'utérus en récidive et/ou de stade métastatique

Dr Maryam Bourhaba – service d'oncologie médicale

24

Immunothérapie du cancer en 2019

Dr Maryam Bourhaba – service d'oncologie médicale

28

Nouvelles thérapies oncologiques : complications endocriniennes et métaboliques

Dr Christine Daubresse – chef du service d'endocrinologie
et diabétologie

34

Toxicité rénale des nouvelles thérapies oncologiques

Dr Salvatore Bellavia – chef du service de néphrologie

38

Hormonothérapie du cancer : groupes de soutien pluridisciplinaire ouverts aux patient(e)s traité(e)s par hormonothérapie pour un cancer du sein

Anne Lambert – infirmière coordinatrice chargée des
thérapies per os, de la revalidation, de l'Espace + et de
l'information aux patients

Dr Marie-Pascale Graas – chef du département
d'oncohématologie

41

Case report: lymphome diffus à grandes cellules B

Dr Justine Narinx – médecin candidat spécialiste en
oncohématologie

Dr Renaud Roufosse – service d'oncohématologie

45

News



Comité de rédaction

Drs Marie-Pascale Graas, Christian Focan,
Minh-Tuan Nguyen Khac, Olivier Plomteux,
François Renier, Pascal Wolter

Coordination scientifique

Dr Christian Focan

Réalisation

service communication du CHC

Illustrations

CHC, AFP, iStock et
Shutterstock

Editeur responsable

Dr Marie-Pascale Graas

Rue de Hesbaye 75

4000 Liège

ISSN: 2593-0532

Tiré à 4200 exemplaires

Encre végétale

Graphisme stereotype



- Dr Christian Focan – ONCOLOGIE MEDICALE – CHC
- Dr Marie-Pascale Graas – ONCOLOGIE MEDICALE – CHC
- Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – NEUROCHIRURGIE – CHC
- Dr Olivier Plomteux – GASTROENTEROLOGIE – CHC
- Dr François Renier – MEDECINE NUCLEAIRE – CHC
- Dr Pascal Wolter – ONCOLOGIE MÉDICALE – ST. NIKOLAUS HOSPITAL EUPEN

Editorial

Nous voici donc déjà au cinquième opus de notre revue d'oncohématologie.

Les présentations s'articuleront en quatre thèmes principaux :

- le rappel des indications et de l'apport de l'oncogénétique par le Dr Olivier Plomteux, gastro-oncologue
- les actualités dans la prise en charge des cancers colorectaux par le Dr Gauthier Demolin, gastro-oncologue
- une mise au point pluridisciplinaire de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge du cancer du col utérin, un cancer fréquemment dépisté au CHC, par les Drs Stéphanie Tock, onco-gynécologue; Florence Sacino et Jean Vanderick, radiothérapeutes; et Maryam Bourhaba, oncologue
- un rappel des indications des nouveaux types de traitements ciblés et/ou immunologiques, par le Dr Maryam Bourhaba, mais également des toxicités des traitements: toxicité endocrinienne, par le Dr Christine Daubresse, mais aussi toxicité rénale, par le Dr Salvatore Bellavia.

Cette démarche se plaît à rappeler que le prix Nobel de médecine a été remis en octobre 2018 à James P. Allison et Tasuku Honjo pour leurs travaux sur l'immunothérapie. Ce nouveau paradigme thérapeutique dorénavant incontournable est porteur d'espoir pour beaucoup de néoplasies dont le pronostic reste sévère.

Par ailleurs, nous avons voulu souligner la démarche de soutien mise en place pour les patient(e)s traité(e)s par hormonothérapie pour un cancer du sein. Ce projet est pluridisciplinaire et géré par Anne Lambert, infirmière coordinatrice.

Enfin, nous inaugurons une nouvelle rubrique intitulée «Cas clinique» qui permettra de présenter en détail un cas clinique particulier. Nous exposons ici le dossier d'une patiente souffrant d'un lymphome non hodgkinien (LNH).

Bonne lecture à tous.



Tasuku Honjo et James P. Allison, prix Nobel de médecine en 2018 pour leurs travaux sur l'immunothérapie
© AFP - SAM YEH



La consultation d'oncogénétique : pour qui, pourquoi, comment ?

Introduction

L'oncogénétique est une discipline médicale qui a pour objectifs de comprendre l'origine des prédispositions génétiques aux cancers et de prendre en charge les personnes à risque⁽¹⁻³⁾.

On estime que 5 à 10% des cancers surviennent dans un cadre de syndromes héréditaires résultant de prédispositions liées à un seul gène et associées à un risque oncologique élevé. Ces personnes atteintes d'un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer portent constitutionnellement, c'est-à-dire dans chaque cellule de leur organisme, une altération génétique conférant un risque accru de transformation maligne.

Grâce aux remarquables progrès de la génétique moléculaire, plus de 100 gènes de prédisposition ont été successivement caractérisés. Le mode de transmission de ces syndromes est généralement de type autosomique dominant, plus rarement autosomique récessif. Pour une part importante de ces gènes, leur validité et leur utilité cliniques ne sont pas encore complètement définies.

Les prédispositions génétiques sont bien évidemment le plus souvent associées à une histoire familiale de cancers. Dans ces familles, on observe le plus souvent un nombre inhabituel de cancers et/ou des âges précoces au diagnostic. Néanmoins, les cancers sont très fréquents et il peut exister des histoires familiales fortuites : ainsi, une histoire familiale de cancers n'est pas toujours synonyme de prédisposition génétique.

Le but de la consultation de génétique est de faire la part entre histoire familiale fortuite et possible prédisposition. Les tests génétiques confirment parfois l'origine héréditaire. Si une altération est identifiée dans une famille, elle peut être recherchée chez les apparentés. Ceci permet de rassurer ceux qui ne portent pas la prédisposition et de suivre les sujets à risque.

Pourquoi demander une consultation d'oncogénétique ?

L'objectif principal de la consultation de génétique est d'identifier une anomalie génétique responsable d'une éventuelle prédisposition héréditaire au cancer chez le cas index⁽⁴⁾. Il s'agit d'une démarche individuelle mais à retentissement familial, non obligatoire mais conseillée. Quand cela est possible, cela va permettre de limiter la surveillance aux seules personnes porteuses

de la prédisposition. Cela va également permettre d'adapter, pour ces personnes atteintes, les mesures de prévention et de dépistage. En effet, la surveillance sera alors plus intensive et il peut y avoir des risques associés à prendre en charge. Par exemple, il existe un risque de cancer ovarien dans le cancer du sein héréditaire et un risque de cancer de l'endomètre dans le cancer du côlon héréditaire (syndrome de Lynch).

Concomitamment, cela permet de rassurer les membres de la famille qui n'ont pas hérité de la prédisposition. Ils retrouvent alors le risque oncologique de la population générale. Ces personnes peuvent être écartées de protocoles de surveillance souvent contraignants et rassurées quant à l'absence de risque de transmission de cette prédisposition à leur descendance (il ne peut y avoir de « saut » de génération).

Ces consultations pourront également transmettre une information élémentaire sur les notions de cancer, génétique et hérédité, et évaluer le risque de développer un cancer pour le patient et sa famille. Elles permettent également d'adapter les mesures de surveillance et de prévention pour certains cancers au risque évalué lors de la consultation en tenant compte du résultat du test génétique.

Il peut également être important, pour les patient(e)s avec une histoire personnelle ou familiale lourde, de comprendre l'origine de leur cancer.

Comment se déroule une consultation d'oncogénétique ?

Lorsqu'une personne est adressée en consultation d'oncogénétique par son médecin (généraliste, oncologue, gynécologue, gastroentérologue...) ou par elle-même, on dit alors qu'elle entame une « démarche » d'oncogénétique. Celle-ci comporte trois étapes principales :

- consultation initiale avec rédaction de l'arbre généalogique, proposition d'un éventuel test génétique diagnostique, explication des tenants et aboutissants de la démarche proposée et proposition d'une consultation d'onco-psychologie
- réalisation du test génétique (prise de sang) et attente des résultats (en général trois mois)
- consultation de rendu de résultat

Lors de la consultation initiale, le médecin va récolter différents éléments : antécédents oncologiques personnels, antécédents on-



En médiatisant son histoire personnelle de prédisposition à un cancer du sein et des ovaires, Angelina Jolie a sensibilisé plus de femmes dans le monde que n'importe quelle campagne d'information.

© AFP - Hubert Boesl

cologiques familiaux, certaines caractéristiques tumorales (comptes rendus anatomopathologiques), certaines caractéristiques non-tumorales... Celles-ci seront reprises sur un arbre généalogique. A l'issue de la consultation, le médecin onco-généticien discutera de la pertinence de réaliser un test génétique à la recherche d'une prédisposition héréditaire au cancer. Une prise en charge onco-psychologique sera également proposée.

- Soit aucun test génétique ne sera prescrit, car il n'y a pas de raison de penser que le développement de cancers chez le patient et/ou dans sa famille soit lié à une origine héréditaire majeure. Sur base des informations récoltées, le médecin onco-généticien conseillera néanmoins sur la prise en charge optimale, en termes de suivi ou de dépistage, aussi bien pour le patient que pour sa famille.
- Soit un test génétique sera prescrit si une prédisposition héréditaire au cancer est suspectée. Une information complète est alors transmise sur les modalités, les limites et les implications de cette analyse génétique et sur les bénéfices et les inconvénients pouvant résulter d'une telle démarche. Ce conseil génétique spécialisé doit être non directif, c'est-à-dire respectant l'autonomie de la personne. Ce test génétique permettra de définir si le patient a hérité – ou non – d'une prédisposition héréditaire majeure à développer un cancer.

Les différentes étapes de l'analyse d'ADN prennent environ 3 mois. Les résultats de l'analyse seront remis lors de la consultation de suivi, dite de rendu de résultat. L'interprétation du résultat du test peut éventuellement être délicate, par exemple si un «variant de signification clinique incertaine» est détecté, ou si aucune mutation n'est détectée en présence d'un contexte personnel et familial tumoral chargé. Pour rappel, un variant de signification clinique incertaine est un variant pour lequel on ne peut conclure s'il s'agit d'un simple polymorphisme (c'est-à-dire s'il est sans effet néfaste pour le patient et sans aucun lien avec une prédisposition au cancer) ou, si au contraire, il s'agit d'une vraie mutation délétère et donc responsable chez la personne porteuse de ce variant d'une prédisposition au cancer.

Le médecin onco-généticien transmettra lors de cette consultation les recommandations personnalisées de prise en charge, de suivi, de dépistage et de prévention, pour le patient et pour ses proches.

Qu'est-ce qu'un test génétique ?

Il s'agit d'une «simple» prise de sang (un tube mauve EDTA de 5 ml) qui sera envoyée à l'IPG (institut de pathologie et de génétique) à Gosselies. L'ADN constitutionnel sera extrait à partir des globules blancs. Jusqu'en 2016, on analysait «gène par gène» (ou par petits groupes de gènes). Grâce à l'avènement du séquençage de l'ADN à haut débit, on peut actuellement proposer des analyses par panel de gènes. Dans le cadre des prédispositions héréditaires au cancer les plus communes, ces panels permettent d'analyser en une seule fois 35 gènes associés à des risques héréditaires divers (sein, ovaire, côlon...).

Cette révolution technologique s'accompagne également de nouveaux défis pour les cliniciens concernés par l'oncologie prédictive. En effet, il n'est pas rare de découvrir des variants de signification clinique incertaine pour lesquels il n'est pas possible actuellement de savoir s'ils sont responsables chez la personne porteuse de ces variants d'une prédisposition au cancer (cf. supra). De plus, plus rarement, on découvre des mutations dans des gènes associés à d'autres risques que ceux initialement suspectés (par exemple, découverte d'une mutation dans un gène de prédisposition au cancer du côlon dans des familles où il existe une agrégation familiale de cancer du sein).

Une veille scientifique est souvent souhaitable, ces données restent récentes et les connaissances évoluent en permanence.

A qui demander une consultation d'oncogénétique ?

Un grand principe de base est que l'on commencera (quand cela est possible) par tester le «cas index» ou «proband», c'est-à-dire le patient atteint chez lequel la probabilité de trouver une mutation est la plus importante⁽⁴⁻⁶⁾. Cette démarche s'adresse donc en priorité à des individus ayant présenté des tumeurs pouvant rentrer dans le spectre des manifestations associées à des syndromes héréditaires connus. En présence d'antécédents familiaux fortement évocateurs et dans l'impossibilité d'impliquer un apparenté affecté, une telle démarche peut également être discutée chez des personnes asymptomatiques.

Une prédisposition héréditaire au cancer peut être évoquée lorsqu'il existe une agrégation familiale de cancer d'un même organe ou dans des organes «génétiquement» liés (par exemple, sein et ovaire ou côlon et endomètre) ou dans des situations personnelles suggestives d'une prédisposition génétique au cancer même en l'absence d'antécédents oncologiques familiaux (par exemple, cancer du sein triple négatif avant 60 ans, polypose adénomateuse colorectale, cancer médullaire de la thyroïde...) (voir tableau 1).

Tableau 1: Antécédents oncologiques personnels et familiaux pouvant suggérer une forme de prédisposition génétique au cancer

Antécédents oncologiques personnels
Cancer diagnostiqué à un jeune âge: < 40 ans pour le cancer du sein < 50 ans pour le cancer colorectal < 55 ans pour le cancer de la prostate
Cancers primaires multiples au niveau du même organe (sein, colorectal, rein, ...)
Cancers primaires multiples au niveau de différents organes «génétiquement associés» (sein et ovaire, colorectal et endomètre, mélanome et pancréas, ...)
Cancer identifié chez le sexe où habituellement il est rare (cancer du sein chez l'homme)
Situations cliniques suggestives d'une prédisposition génétique au cancer même en l'absence d'antécédents oncologiques familiaux Polypes colorectaux adénomateux multiples (> 20) Cancer du sein «triple négatif» ≤ 60 ans Cancer de l'ovaire / de la trompe / du péritoine de type séreux ou papillaire de haut grade Cancer médullaire de la thyroïde Cancer de la corticosurrénale Rétinoblastome ...
Antécédents oncologiques familiaux
Plusieurs cancers de même localisation ou associés dans un contexte syndromique (sein/ovaire, colorectal/endomètre, mélanome/pancréas ...)
Cancers de même type observés dans ≥ 2 générations chez des apparentés proches
Cancers survenant dans un contexte ethno-géographique particulier (p. ex. cancer du sein/ovaire dans les populations juives Ashkénazes)

L'histoire oncologique familiale est l'élément central pour l'identification de prédispositions génétiques au cancer. Toutefois, plusieurs situations peuvent rendre difficile, voire impossible, la collecte d'une anamnèse familiale «informative», telles l'adoption, l'absence de contact avec la parenté, les familles de taille très restreinte, une fausse paternité ou une pénétrance très variable de la prédisposition au cancer.

Enfin, si un membre de la famille a déjà réalisé des tests génétiques et qu'il a été confirmé porteur d'un gène muté entraînant un risque accru de développer un cancer, on peut proposer aux apparentés sains de rechercher la même mutation («test génétique présympto-

matique» ou «test génétique prédictif»). Un test présymptomatique ne pourra être proposé que chez une personne majeure (sauf dans les rares syndromes où il existe un risque tumoral chez l'enfant et/ou l'adolescent), et uniquement dans le cadre d'une consultation de génétique, avec l'encadrement médical et psychologique adéquat.

Tableau 2: Critères de réalisation d'un test génétique diagnostique actuellement retenus par la Société belge de génétique humaine
Critère de test génétique diagnostique dans le cadre d'une suspicion de prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire

Cancer du sein avant 40 ans
Cancer du sein avant 50 ans et un apparenté avec: cancer du sein bilatéral ou cancer de l'ovaire ou cancer du sein avant 50 ans ou cancer du sein chez un homme
Cancer du sein bilatéral avant 50 ans
Cancer de l'ovaire quel que soit l'âge
Cancer du sein «triple négatif» avant 60 ans
Trois apparentés atteints par un cancer du sein: dont un est apparenté au 1 ^{er} avec les deux autres ou dont un est diagnostiqué avant 50 ans
Cancer du sein chez certaines ethnies qui présentent des mutations spécifiques (par exemple les juives Ashkénazes)
Cancer du sein chez un homme
Autres situations familiales (par exemple cancers pancréatiques multiples) dans lesquelles la probabilité de retrouver une mutation est > 10% selon BRCApro ou les critères d'Evans ou le score de Manchester

L'exemple du cancer du sein

Pour les cancers du sein, les situations cliniques retenues pour proposer une démarche en oncogénétique tiennent compte de différentes caractéristiques: nombre de cas familiaux, degré de parenté, âge au diagnostic, sous-types histologiques, cancers associés...

Ce test génétique vise à rechercher une anomalie des gènes BRCA1 et BRCA2, mais également d'autres gènes plus rarement impliqués dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein (PALB2, TP53, ATM, ...)⁽⁵⁾.

Puisque le cancer du sein est une maladie fréquente, il est possible que dans certaines familles dans lesquelles ségrège une mutation délétère, certaines personnes n'héritent pas de la prédisposition mais développent un cancer sporadique (phénocopie). C'est pourquoi il est parfois utile de tester une seconde personne dans la famille si le test génétique diagnostique revient négatif⁽⁶⁻⁸⁾.

L'intérêt de proposer un test génétique à la recherche d'une mutation BRCA est double. D'une part, si une mutation délétère est mise

en évidence, cela permettra d'offrir la possibilité aux apparentés d'un test génétique prédictif pour épargner une surveillance inutile aux personnes de la famille qui n'auraient pas hérité de la prédisposition.

D'autre part, il existe des protocoles de prise en charge adaptés aux patientes à haut risque. Différentes mesures de dépistage et préventives peuvent être alors envisagées, y compris des mesures chirurgicales. Pour rappel, le risque de développer un cancer du sein est encore plus important en cas de mutation de BRCA1 (risque cumulé à 70 ans de 51% à 75%) que de mutation de BRCA2 (risque cumulé à 70 ans de 33 à 55%). On recommande dès lors une surveillance clinique annuelle à partir de 20 ans ainsi que la réalisation d'un bilan également annuel le plus souvent à partir de 30 ans (mammographie + échographie et IRM mammaire). Certaines patientes peuvent opter pour une mastectomie bilatérale préventive. Par ailleurs, il existe également un risque important de survenue de cancer des annexes: risque cumulé à 70 ans de 22% à 59% pour BRCA1 et risque cumulé de 4 à 18% à 70 ans pour BRCA2. On propose dès lors systématiquement en fin de trentaine une chirurgie de réduction de risque ovarien en proposant une annexectomie bilatérale dite prophylactique.

Rappelons qu'il s'agit avant tout d'une démarche personnelle, un test génétique doit toujours être proposé mais jamais imposé⁽⁵⁻⁸⁾.

Conclusions et perspectives

Les prédispositions héréditaires au cancer ne sont pas rares: on estime que 5 à 10% des cancers surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire. L'anamnèse oncologique familiale est une information importante permettant l'identification de syndromes de prédisposition héréditaire au cancer. Parfois, des caractéristiques personnelles peuvent aider les cliniciens à orienter les sujets vers une évaluation oncogénétique. Le but d'une consultation d'oncogénétique est d'identifier une éventuelle prédisposition. Si une prédisposition est mise en évidence, on pourra rassurer les personnes non atteintes et donner aux personnes atteintes des recommandations de dépistage et de prévention afin de maîtriser au mieux leur risque. Le plus souvent, le risque n'est pas absolu. On n'hérite pas d'un cancer, on hérite d'un risque augmenté de développer un cancer.



Références

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014; 505:302-8.
2. Lu KH, Wood ME, Daniels M et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014; 32:833-40.
3. Hampel H, Bennett RL, Buchanan RL et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17:70-87.
4. Viassolo V, Chappuis PO. Quand faut-il demander une consultation d'oncogénétique? *Rev Med Suisse* 2016; 12: 966-972.
5. Recommandations de la Société belge de génétique humaine. http://www.beshg.be/download/guidelines/Guidelines_HBOC_2018.pdf.
6. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72 (5):1117-30.
7. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014; 343:1466-70.
8. Chen S, Iversen ES, Friebel T et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol.* 2006; 24(6):863-71.

Rendez-vous

	Gastroentérologie	Oncologie
• Clinique Saint-Joseph – Liège	04 224 89 90	04 224 89 60
• Clinique de l'Espérance – Montegnée	-	04 224 98 60
• Clinique Saint-Vincent – Rocourt	04 239 47 00	-
• Clinique Notre-Dame – Waremme	019 33 94 41	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame – Hermalle	04 374 70 70	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy	087 21 37 00	087 21 37 00



Quoi de neuf dans la prise en charge du cancer colorectal?

Le point sur les principales publications 2018-2019

Introduction

Certains dogmes tressaillent dans les paradigmes de prise en charge des cancers colorectaux: moins de chimiothérapie et une meilleure tolérance à ces mêmes traitements pour autant d'efficacité, des stratégies de conservation d'organes et une entrée (timide) de l'immunothérapie en oncologie digestive, telles sont quelques-unes des avancées 2018-2019 épinglées dans cet article.

Cancer du rectum et stratégie conservatrice

Le cancer du rectum localement avancé se traite aujourd'hui par une séquence comprenant radio-chimiothérapie (RCT) préopératoire et chirurgie d'exérèse. Cette chirurgie impose pour les tumeurs proches de l'anus une amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive, une chirurgie mutilante et psychologiquement difficile à accepter.

Pourtant, après RCT préopératoire, certains patients sont en rémission complète clinique, raison pour laquelle la question de ce type de chirurgie se pose doublement...

De nombreux essais thérapeutiques ont étudié l'intérêt de surveiller sans opérer ces patients en réponse complète après RCT (50-54 G-5FU). Une méta-analyse reprenant 17 études et 692 patients a été publiée récemment avec des résultats qui méritent qu'on s'y attarde⁽¹⁾:

- A 3 ans, le taux de récurrence locale est de 22,1% (153/692)
- Les récurrences surviennent deux fois sur trois la première année
- Une amputation abdominopérinéale a dû être réalisée dans 55% des cas de récurrence
- Le taux de récurrence métastatique à distance est de 8,2%
- La survie à 3 ans est de 93,4%

Une stratégie «watch and wait» est donc possible chez les patients en réponse complète mais la surveillance se doit d'être intensive, surtout les deux premières années, pour pouvoir proposer à temps une chirurgie de rattrapage qui sera une fois sur deux une am-

putation abdominopérinéale. Les patients doivent être informés du risque de récurrence, proche de 25%, et accepter cette surveillance intensive.

Le type de surveillance reste incertain, notamment parce que la récurrence est parfois endoluminale et parfois plus profonde. Toute la difficulté reste d'établir avec certitude l'absence de résidu tumoral, malgré une mise au point complète comprenant endoscopie et biopsies, IRM et PETscanner!

Cette attitude doit donc être réservée aux petites tumeurs mal placées, les plus susceptibles d'être complètement éliminées par la RCT. Elle peut également être proposée aux patients âgés ou non opérables.

Génotypage et chimiothérapie

Aujourd'hui, nos doses de chimiothérapie sont basées sur la surface corporelle, elle-même liée à la taille et au poids des patients. C'est anachronique et désuet: il faut changer de paradigme, voici l'ère de la pharmacogénétique!

Le 5 fluorouracil est la pierre angulaire de nos chimiothérapies digestives. Sa variante orale, la capecitabine, est de plus en plus utilisée. En général bien tolérées, ces chimiothérapies sont parfois responsables d'effets secondaires majeurs, potentiellement létaux.

La dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) est l'enzyme clé de l'inactivation du 5-fluorouracil (5FU) et de la capecitabine. Le gène codant pour la DPD peut connaître des mutations appelées variations nucléotidiques (SNPs) ayant pour conséquence une modification de l'activité enzymatique avec un impact sur la fréquence et la gravité des toxicités. Une perte partielle de DPD caractérisée par une baisse de l'activité enzymatique d'environ 50% est observée chez 2-3% de la population européenne; alors qu'une perte complète de DPD est retrouvée chez 0,01 à 0,1%.

Des études ont montré qu'une réduction de 50% de la dose de 5FU chez les sujets porteurs de ces SNPs permettait d'abaisser le risque de toxicité à un taux similaire aux sujets non porteurs.

Dans ce contexte, l'objectif de l'étude de Henricks et al⁽²⁾ était d'évaluer le risque de toxicité chez des patients recevant une chimiothérapie à base de 5FU ou capecitabine avec une dose guidée par le génotypage des 4 SNPs les plus fréquents. Une réduction de dose de 5FU était ainsi codifiée sur la base du génotypage de la DPD avec une réduction de 25% pour les SNPs c.2846A>T et c.1236G>A et de 50% pour les SNPs DPYD*2A c.1905+1G>A et c.1679T>G. Un total d'au moins 1.100 patients était prévu pour mettre en évidence une réduction de la fréquence des toxicités sévères de 60% à 20% pour les sujets porteurs de ces SNPs.

Sur un total de 1.103 patients, 85 (7,7%) étaient hétérozygotes pour l'un des 4 SNPs et 1.018 étaient considérés WT. Suite aux adaptations de doses décrites ci-avant, les taux de toxicité sévère ≥ 3 ont été de 39% chez les patients porteurs de l'un des SNPs contre 23% chez les patients sans SNP (RR 1.31, $p=0.0013$) avec cependant un taux de toxicité grade 4-5 similaire (5 vs 3%). Au total, 1 décès a été observé au sein des 85 patients hétérozygotes, ce patient n'ayant pas eu de réduction de dose comme initialement prévu par le protocole. Concernant l'effet des 4 SNPs, les toxicités étaient plus fréquentes pour les variants c.1236G>A et c.2846A>T avec un taux de toxicité de 39% et 47% dans chaque groupe de patients hétérozygotes, respectivement⁽²⁾.

Cet essai thérapeutique a certaines limites comme l'utilisation de poly-chimiothérapies, l'absence de donnée de survie, le nombre limité de SNPs pris en compte notamment. Malgré celles-ci, cette première étude prospective intégrant des doses guidées par le génotypage de ces 4 SNPs doit nous encourager à proposer à tous nos patients cette recherche systématique. Cette étude montre ainsi qu'un dépistage systématique des déficits en DPD semble faisable et permet de réduire les toxicités sévères⁽²⁾. En France, une circulaire de l'INCa[®] devrait bientôt imposer une procédure standard avant initiation de chimiothérapie par 5FU/capecitabine.

Quelle durée pour la chimiothérapie adjuvante ?

Depuis 2004, le traitement adjuvant standard (postopératoire) du cancer du côlon (CC) de stade III comprend 12 cures de chimiothérapie associant 5FU et oxaliplatine pendant une période de 6 mois. Ce schéma est cependant toxique avec un risque de neurotoxicité définitive, long et onéreux.

Pour ces raisons, l'étude IDEA a cherché à évaluer si une réduction de la durée de traitement à 3 mois n'était pas inférieure en termes d'efficacité.

IDEA est une étude internationale regroupant 6 études randomisées ayant inclus 12.834 patients opérés d'un CC de stade III relevant d'une chimiothérapie adjuvante, randomisés entre 3 versus 6 mois, le choix du protocole de chimiothérapie FOLFOX (5FU-oxaliplatine) ou CAPOX (capecitabine-oxaliplatine) étant laissé à l'investigateur⁽³⁾.

L'objectif principal était la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans. L'hypothèse de non-infériorité était validée si l'intervalle de confiance du Hazard Ratio (HR) obtenu selon le modèle de Cox ne dépassait pas la valeur de 1.12. Au total, l'analyse a inclus 12.834 patients entre juin 2007 et décembre 2015 dans 12 pays.

- La neurotoxicité grade ≥ 2 était inférieure dans le bras 3 mois (FOLFOX 16,6%, CAPOX 14,2%) comparé au bras 6 mois (FOLFOX 47,7%, CAPOX 44,9%).
- Sur l'ensemble de la cohorte avec 3.263 événements (3.390 étaient attendus), la non-infériorité de 3 mois de traitement n'a pas pu être établie (HR 1.07, 95% CI 1.00-1.15).
- En revanche, on notait dans les analyses prédéfinies de sous-groupes :
 - une non-infériorité de 3 mois de traitement pour les patients traités par CAPOX (HR 0.95, 95% CI 0.85-1.06).
 - une non-infériorité de 3 mois pour les patients opérés d'une tumeur de stade III à bas risque de récurrence (T1-T3N1; HR 1.01, 95% CI 0.9-1.12).
 - une supériorité de 6 mois de traitement pour les patients traités pour une tumeur de stade III de haut risque de récurrence (T4 et/ou N2) qui bénéficiaient statistiquement d'un traitement prolongé de 6 mois (HR 1.12, 95% CI 1.03-1.23, valeur P de supériorité = 0.011).

En conclusion, l'analyse globale d'IDEA n'a pas démontré une non-infériorité de 3 mois de traitement adjuvant dans le cancer du côlon de stade III; les résultats dépendent du type de chimiothérapie (FOLFOX ou CAPOX) et du groupe à risque (T1-T3N1 et T4 et/ou N2). Le choix du protocole et de la durée de traitement doit dépendre des caractéristiques du patient et du risque de neurotoxicité chronique persistante.

- Pour les patients traités par CAPOX, la durée de 3 mois est non-inférieure à une durée de 6 mois, en particulier dans la population à bas risque (T1-T3N1), et constitue un nouveau standard pour ce groupe.
- Pour la population à haut risque (T4 ou N2), il est recommandé une durée de traitement de 6 mois par FOLFOX ou CAPOX, avec arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie de stade ≥ 2 .

Immunothérapie du cancer colorectal métastatique porteur d'instabilité des microsatellites (MSI)

Quinze pourcents des cancers colorectaux (CCR) présentent une instabilité des microsatellites (MSI). Ce phénotype MSI est caractérisé par des altérations de longueur des répétitions nucléotidiques touchant l'ensemble du génome. Il est dû à un défaut du système de détection et de réparation des mésappariements qui corrige les erreurs survenues lors de la réplication de l'ADN, lui-même impliqué dans la cancérogénèse. Ce phénotype MSI est observé dans le syndrome de Lynch mais également dans les cancers colorectaux sporadiques.

L'immunothérapie fait intervenir les «inhibiteurs de points de contrôle immunitaire» dont le mode de fonctionnement est de révéler la présence de la tumeur au système immunitaire et favoriser son élimination.

Le phénotype MSI des cancers, et notamment des CCR, est maintenant bien établi comme étant un facteur prédictif de très bonne sensibilité aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire de type anti-PD-1 tels que le pembrolizumab⁽⁴⁾ ou le nivolumab⁽⁵⁾. La combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA4, déjà prônée pour les mélanomes a été évaluée dans la population des CCRM+ MSI.

Dans cette étude de phase II, 119 patients porteurs d'un CCR métastatique MSI prétraités et dont 76% avaient déjà reçu 2 lignes, ont reçu l'association nivolumab (anti-PD-1) 3 mg/kg + ipilimumab (anti-CTLA4) 1 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) suivie de nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines^(5,6).

Le taux de réponse objective (après une médiane de suivi de 13,4 mois) était de 55% et le taux de contrôle de la maladie à 12 mois atteignait 80%. La médiane de durée de réponse n'était pas atteinte. Le taux de survie sans progression à 1 an était de 71% et celui de survie globale de 85% et on notait également une amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie.

La tolérance au traitement s'est révélée acceptable: un tiers des patients a présenté des effets secondaires de grade 3 à 4 n'ayant toutefois pas nécessité d'interrompre le traitement. Chez 13% des patients, le traitement a été interrompu pour intolérance mais cette interruption n'a eu aucune conséquence sur l'efficacité de l'immunothérapie dans ce sous-groupe.

L'efficacité de l'immunothérapie est donc confirmée dans cette population MSI. La combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA4 semble apporter un niveau d'efficacité plus intéressant que l'administration de nivolumab seul dans l'étude de phase 2 Checkmate 142, au prix d'une toxicité majorée mais non réhibitoire dans cette étude^(5,6). Son évaluation en 1^{ère} ligne est en cours.

Références

1. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg.* 2018; 268(6):955-967.
2. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018; 19(11):1459-1467.
3. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(13):1177-1188.
4. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *NEJM* 2015; 372(26):2509-20.
5. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18(9):e510.
6. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient / Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10; 36(8):773-779.

Rendez-vous

	Oncologie	Gastroentérologie
• Clinique Saint-Joseph – Liège	04 224 89 90	04 224 89 60
• Clinique de l'Espérance – Montegnée	-	04 224 98 60
• Clinique Saint-Vincent – Rocourt	04 239 47 00	-
• Clinique Notre-Dame – Waremme	019 33 94 41	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame – Hermalle	04 374 70 70	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy	087 21 37 00	087 21 37 00



- Dr Stéphanie Tock – SERVICE DE GYNÉCOLOGIE – CHC
Pr Jean Vanderick – SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE – CHC ET CHU DE LIEGE
Dr Florence Sacino – SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE – CHC ET CHU DE LIEGE
Dr Maryam Bourhaba – SERVICE D'ONCOLOGIE – CHC

Le cancer du col utérin Actualités 2019

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au niveau mondial, le cancer du col utérin est devenu le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer colorectal. Cependant son incidence présente de grandes disparités à l'échelle mondiale et 80% des nouveaux cas sont diagnostiqués dans les pays en voie de développement, particulièrement en Afrique de l'Est. Il est également la troisième cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde⁽¹⁻³⁾.

Le cancer du col utérin est le **12^e cancer** le plus fréquent chez les femmes en Belgique, cela correspond à environ 650 nouveaux cas par an dont une centaine sera prise en charge au CHC. Il est responsable de 190 décès par an. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 54 ans («Cancer Fact Sheets, Registre du Cancer, Année d'incidence 2016, Bruxelles 2018»)⁽⁴⁾.

Le Human Papillomavirus (HPV) est responsable de plus de 90% des cas de cancer du col de l'utérus, les 2 sous-types les plus oncogéniques étant HPV 16 et 18 respectivement, retrouvés dans 70 et 76% de cancer du col. Cependant, il existe au total plus de 15 souches responsables de cancers parmi une quarantaine de souches HPV différentes. Les autres HPV oncogènes, par ordre de prévalence décroissante sont les virus 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 et 56^(4,5).

Il existe une séquence, nécessitant environ 15 ans, entre la primo-infection par HPV (qui est retrouvé chez plus de 80% des femmes sexuellement actives) et l'apparition de lésions pré-invasives (*atypical squamous cells of uncertain behaviour*; *low-grade squamous intraepithelial lesion* et *high-grade squamous intraepithelial lesion*) puis cancéreuses. La grande majorité des infections par HPV sont transitoires et spontanément réversibles. Toutefois, cette disparition

spontanée se fait moins probable à mesure que le grade des lésions est élevé ou en présence d'autres cofacteurs (immunosuppression, tabagisme)^(5,6). Parmi les facteurs de risque, en plus de l'HPV, citons le tabagisme (importance de l'âge de début et importance de la consommation en tabac), les grossesses multiples, l'exposition au diéthylstilbestrol, le statut socio-économique peu développé et le nombre de partenaires sexuels^(6,7).

Il existe une association entre la consommation de tabac et le carcinome épidermoïde du col mais moins avec l'adénocarcinome. Le risque relatif de carcinome épidermoïde augmente si l'âge auquel la femme commence à fumer est précoce et avec le nombre de cigarettes fumées par jour⁽⁴⁾.

En ce qui concerne l'histologie, environ 70% des cas sont des carcinomes épidermoïdes, 25% des adénocarcinomes, les autres sous-types (carcinome neuro-endocrine, adénocarcinome à cellules claires, carcinome séreux, carcinome adénoquameux, rhabdomyosarcome...) sont beaucoup plus rares⁽²⁾. Chez les hommes, environ 33% des cancers du pénis et 90% des cancers de l'anus sont attribués à l'HPV^(2,7-9).

Le virus étant un facteur nécessaire au développement du cancer du col, la prévention par vaccination (prévention primaire) et par son dépistage (prévention secondaire) est indispensable. L'incidence et la mortalité de ce cancer ont été diminuées par la prévention secondaire (dépistage par frottis) et le seront encore plus avec la prévention primaire (vaccin contre HPV). Ceci est d'autant plus vrai au vu du caractère souvent pauci symptomatique de la maladie aux stades précoces.

Si le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus évolue favorablement ces dernières années (voir tableau 1), il dépend fortement du stade et du statut ganglionnaire⁽¹⁾.

Tableau 1 : Cancer du col de l'utérus (invasif, ICD10 C53) par stade: survie observée à 3 et 5 ans, Belgique, 2012-2016

	N at risk	Survie observée à 3 ans (%)	Survie observée à 3 ans (95 % IC)	Survie observée à 5 ans (%)	Survie observée à 5 ans (95 % IC)
Tous stades	3.232	72,5%	[70,89%:74,07%]	66,2%	[64,33%:68,07%]
Stade I	1.324	93,6%	[92,12%:94,86%]	90,8%	[88,79%:92,53%]
Stade IA	577	97,5%	[95,84%:98,56%]	95,5%	[92,61%:97,24%]
Stade IB	722	91,2%	[88,78%:93,08%]	87,8%	[84,71%:90,29%]
Stade II	374	73,3%	[68,27%:77,85%]	64,1%	[57,96%:69,82%]
Stade IIA	104	79,9%	[70,51%:86,80%]	71,3%	[59,59%:80,76%]
Stade IIB	233	71,7%	[65,07%:77,47%]	62,8%	[54,81%:70,08%]
Stade III	570	69,1%	[64,98%:72,85%]	55,7%	[50,59%:60,69%]
Stade IIIA	N<30	-	-	-	-
Stade IIIB	538	70,2%	[66,02%:74,07%]	57,2%	[51,94%:62,37%]
Stade IV	342	25,8%	[21,36%:30,91%]	20,9%	[16,41%:26,15%]
Stade IVA	102	26,8%	[18,68%:36,90%]	24,1%	[15,85%:34,96%]
Stade IVB	240	25,3%	[20,10%:31,28%]	19,7%	[14,72%:25,89%]
Stade X	605	56,2%	[52,08%:60,23%]	50,0%	[45,58%:54,45%]
Stade NA	N<30	-	-	-	-

Stades suivant la 7^e édition du TNM (référence: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors, UICC 7th edition)

Stade X: diagnostic avec un stade inconnu

Stade NA: diagnostic avec une histologie pour laquelle un stade ne peut être évalué (non applicable)

Références

1. Belgian Cancer Registry, annual reports and website.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143 Suppl 2: 22-36.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 2018.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999. 189(1): p. 12-9.

En pratique, la classification FIGO est utilisée, elle a été modifiée récemment afin notamment de pallier la principale critique qui lui était faite, c'est-à-dire d'être une classification purement clinique et de ne pas tenir compte du statut ganglionnaire (tableau 2). La stadification TNM est également utilisée, elle intègre les différentes données de l'examen clinique et radiologique⁽²⁾.

Tableau 2 : classification FIGO 2018⁽²⁾	
Stade 0	Dysplasie (LSIL/HSIL), carcinome in situ
Stade 1	Lésion limitée au col
1A	Micro-invasif (défini sur pièce de conisation ou d'hystérectomie)
1A1	Invasion stromale < 3 mm en profondeur
1A2	Invasion stromale ≥ 3 mm et < 5mm en profondeur
1B	Lésion invasive ≥ 5 mm
1B1	Lésion invasive ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
1B2	Lésion invasive ≥ 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
1B3	Lésion invasive ≥ 4 cm dans sa plus grande dimension
Stade 2	Extension vaginale ou paramétriale limitée
2A	Atteinte vaginale isolée mais limitée aux 2/3 supérieurs (paramètres libres)
2A1	Lésion invasive < 4 cm dans sa plus grande dimension
2A2	Lésion invasive ≥ 4 cm dans sa plus grande dimension
2B	Atteinte paramétriale mais sans fixation à la paroi pelvienne : proximale ; distale
Stade 3	Extension vaginale ou paramétriale étendue
3A	Atteinte isolée du 1/3 vaginal inférieur mais sans extension à la paroi pelvienne
3B	Atteinte paramétriale fixée à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet
3C	Ganglions pelviens et/ou lombo-aortiques envahis
3C1	Ganglions pelviens envahis
3C2	Ganglions lombo-aortiques envahis
Stade 4	Extension aux organes pelviens ou métastases
4A	Atteinte muqueuse vessie (>œdème bulleux) et/ou rectum
4B	Métastases à distance

- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30.848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011. 128(4): p. 927-35.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical. Appleby P, Beral V, Berrington de González A et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13.541 women with carcinoma of the cervix and 23.017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 2006. 118(6): p. 1481-95.

- Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. *Prim Care*, 2019. 46(1): p. 117-134.
- Aleman L, Cubilla A, Halec G et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol*, 2016. 69(5): p. 953-61.
- Stein M, Unger ER, Hernandez BY et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis*, 2013. 17(4): p. 397-403.



Cancer du col utérin Le point de vue du gynécologue-chirurgien

Prévention primaire et secondaire du cancer du col

Au vu des données développées dans l'introduction générale⁽¹⁻⁶⁾, la prévention primaire vis-à-vis des virus HPV devrait passer par une large vaccination optimisée au niveau de la planète!

En termes de couverture vaccinale, la Belgique est scindée en 2 avec un taux de vaccination qui atteint 89,5% pour la Flandre contre 29% pour la Wallonie. Les raisons invoquées pour ce taux relativement bas seraient les effets secondaires potentiels du vaccin. Il a pourtant été démontré que la vaccination n'augmente pas le risque de complications obstétricales, le risque de syndrome de Guillain-Barré, le risque de maladies auto-immunes, ni même le risque de démyélinisation centrale. Par contre, le vaccin contre l'HPV permet de diminuer le risque de dysplasie de haut grade d'environ 60%⁽⁷⁾. La vaccination après traitement d'une dysplasie aurait également un intérêt puisqu'elle diminuerait le risque de récurrence de 81,2% (95% IC: 34,3-95,7)⁽⁸⁾.

La partie francophone «se rattrape» un peu grâce à la vaccination opportuniste puisqu'elle atteint 8,1% en Wallonie, 4,1% sur Bruxelles et 2,2% en Flandre (Inami Pharmanet, 2013-2015). Alors que la vaccination des femmes est de plus en plus répandue dans les pays industrialisés, celle des hommes n'est développée que dans certains pays comme l'Australie, le Canada, les Etats-Unis ou encore l'Autriche. La vaccination des garçons et des hommes réduirait l'incidence du cancer du col et des lésions dysplasiques ainsi que l'incidence du cancer de l'anus et du pénis⁽⁹⁻¹¹⁾.

En Belgique, le conseil supérieur de la santé recommande la vaccination par 2 doses chez les jeunes filles et garçons entre 9 et 14 ans dans le cadre d'un programme scolaire, par 3 doses entre 15 et 26 ans inclus et par 3 doses également chez les immunodéprimés. Entre 9 et 14 ans, les doses doivent être faites à 0 et à 5 ou 6 mois. S'il y a plus de 5 mois qui se sont écoulés entre les 2 premières doses, une troisième devra être réalisée. Par contre, après 14 ans, 3 doses à 0, 1 et 6 mois doivent être administrées⁽¹⁰⁾.

La vaccination n'est par contre remboursée que chez les filles et ce, si la première dose a été effectuée avant 18 ans.

Concernant le dépistage, on connaît la limite de la cytologie puisque la sensibilité n'est que de 58,14% lorsque le statut HPV n'est pas connu. Celle-ci augmente par contre à 74,42% en connaissant le statut HPV. Le frottis est néanmoins indispensable dans la prévention des lésions de haut grade (CIN 2 et 3) et les adénocarcinomes.

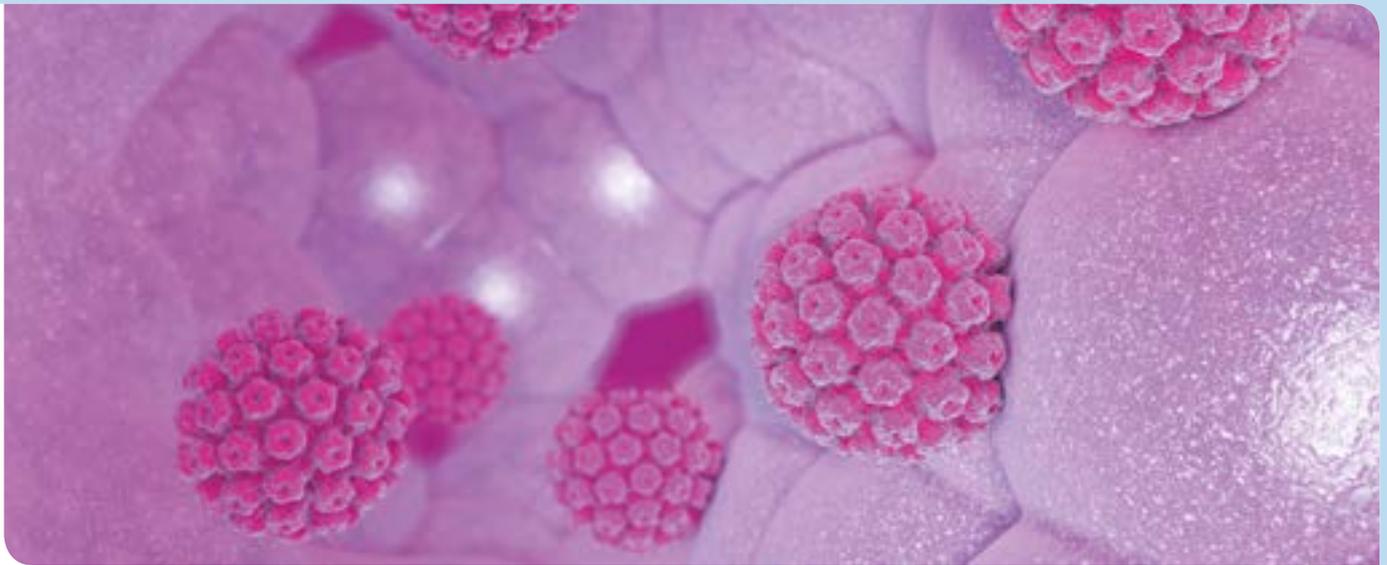
En termes de couverture, la proportion des femmes effectuant leur frottis tous les 3 ans est assez stable entre 2006 et 2010 (58,7%-53,7%). C'est plutôt la réalisation des frottis «en excès» qui diminue (80,5% en 2006 contre 18% en 2010). La couverture par région est par contre comparable.

Mise au point

Le cancer du col est le plus souvent asymptomatique, c'est la raison pour laquelle le dépistage est primordial. Le seul signal d'alerte peut être des saignements qui apparaissent parfois après les rapports sexuels. Les cancers du col localement avancés peuvent par contre être responsables de douleurs peu spécifiques incluant une pression pelvienne, des symptômes vésicaux, des troubles digestifs... Dans les stades plus avancés, les patientes peuvent présenter une hématurie ou un passage d'urine ou de selles par voie vaginale indiquant une fistule.

Le traitement, de même que les facteurs pronostiques, vont être dépendants du stade.

r du col utérin



Stadification

Le cancer du col peut s'étendre aux organes de voisinage et donc directement vers les paramètres, le vagin, la vessie ou vers le rectum. Il se propage également vers les vaisseaux lymphatiques. Les métastases à distance (poumon, os et foie) sont possibles par dissémination hématogène mais sont souvent tardives. La nouvelle classification FIGO 2018 prenant en compte l'imagerie et les résultats anatomopathologiques est présentée dans l'introduction générale (voir tableau 2 – introduction générale p 13)⁽¹²⁾.

Diagnostic et évaluation

Le cancer du col est le plus souvent découvert devant une masse cervicale suspecte ou à l'examen histologique⁽¹⁴⁾. Les stades débutants (IA1 et IA2) sont découverts après biopsie ou fortuitement sur la pièce de conisation ou d'hystérectomie. La profondeur d'invasion stromale ne doit pas être supérieure à 3 ou 5 mm respectivement⁽¹⁴⁾.

Dans le cas où la lésion est cliniquement visible, une biopsie (ou une conisation si celle-ci n'est pas contributive) sera réalisée afin d'en avoir l'histologie précise. L'imagerie est utilisée pour déterminer la taille de la lésion.

La mise au point initiale sera réalisée par résonance magnétique (IRM) pelvienne afin de définir la taille et l'extension aux organes de voisinage. Cet examen semble être le meilleur pour des lésions supérieures à 10 mm⁽¹⁶⁾. La combinaison du scanner et du PETscanner va permettre également de définir la taille mais aussi l'extension ganglionnaire et l'extension locale ou à distance.

Pour la détection des métastases ganglionnaires, le PETscanner est plus sensible que l'IRM ou le scanner. Le taux de faux négatif est tout de même estimé entre 4 et 15 %⁽¹⁶⁾. C'est pour cette raison

qu'une stadification lombo-aortique chirurgicale (le plus souvent par coelioscopie) doit être réalisée avant traitement dans les stades de cancer du col localement avancés avec un PETscanner négatif en lombo-aortique. L'absence d'envahissement ganglionnaire prouvé par chirurgie semble être de meilleur pronostic que lorsqu'il est démontré par imagerie⁽¹⁷⁾.

Traitement

Le traitement du cancer du col est guidé par le stade de la maladie mais aussi par les comorbidités, le risque de récurrence et le désir de préservation de la fertilité⁽¹⁸⁾. Les cancers débutants vont être traités par chirurgie seule à condition d'être en marges saines et en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Pour les stades IA1, une conisation peut suffire en l'absence d'embolies lympho-vasculaires et si la résection est complète. Concernant les stades IA2, une lymphadénectomie pelvienne associée à l'hystérectomie élargie est souhaitée en raison du faible risque de métastases ganglionnaires⁽¹⁹⁾. S'il y a un désir de préservation de fertilité, une trachélectomie est possible mais doit être discutée et surtout réalisée par une équipe entraînée. Pour les stades IB1, IB2 et IIA1, une chirurgie de type hystérectomie élargie doit être réalisée. Les modalités de chirurgie et la radicalité vont être définies par la taille de la tumeur et son extension.

Concernant la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du col au stade débutant, les résultats de l'étude SENTICOL sont encourageants puisque la présence de micro-métastases ou de cellules tumorales isolées n'aurait pas d'impact sur la survie sans récurrence⁽²⁰⁾.

La voie d'abord pour l'hystérectomie élargie fait débat puisqu'une récente publication comparant la chirurgie mini-invasive à la laparotomie montre une supériorité pour la chirurgie ouverte en termes

Cancer du col

de survie sans récurrence et de survie globale à 3 ans. Les auteurs concluent que l'hystérectomie par chirurgie mini-invasive est associée à un plus haut taux de récurrence que la chirurgie par voie laparotomique⁽²¹⁾. D'autres études sont en cours pour confirmer leurs conclusions.

Pour les stades plus avancés (stade IB3 et IIA2), le risque de dissémination ganglionnaire est plus important de même que le risque de marges positives et donc ils présentent un risque de récurrence plus important. Un traitement adjuvant par radiothérapie devrait donc être administré après la chirurgie. Les autres facteurs de risque qui augmentent la menace de récurrence sont une taille supérieure à 4 cm, la présence d'embolies et l'invasion du tiers extérieur du stroma cervical. Dans de telles circonstances, l'irradiation pelvienne permet de réduire le risque de récurrence locale. Cependant, le traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie augmente les facteurs de comorbidité et cette combinaison thérapeutique doit donc être évitée.

Il a été démontré que la radio-chimiothérapie concomitante associée à de la curiethérapie permet d'obtenir de meilleurs résultats que la radiothérapie seule en post-opératoire en termes de survie globale, de survie sans récurrence, de récurrence à distance ou de récurrence locale^(22, 23). Le traitement du cancer du col localement avancé consiste donc en une radio-chimiothérapie concomitante avec curiethérapie sans chirurgie associée. Les champs d'irradiation doivent être déterminés préalablement par la stadification ganglionnaire qui sera réalisée par imagerie et par chirurgie lombo-aortique.

Comme préalablement expliqué, un PETscanner de stadification doit être réalisé avant d'exclure un envahissement ganglionnaire lombo-aortique. En raison du risque de faux négatif (de 4 à 15%) une stadification par lymphadénectomie doit être réalisée devant une imagerie négative. Il a été démontré que ce staging ganglionnaire peut se limiter à l'artère mésentérique inférieure et ne doit donc pas être étendu jusqu'en infra-rénal^(24, 25). Une stadification (curage chirurgical) ganglionnaire lombo-aortique chirurgicale ne sera pas nécessaire en cas d'envahissement ganglionnaire suspecté au PETscanner et ce, en raison de son excellente valeur prédictive positive proche de 100% (risque de faux positif quasi nul).

Suivi

Selon les études, la récurrence, tous stades confondus, survient en moyenne entre 7 et 36 mois après le traitement⁽²⁶⁾. Un suivi rapproché pendant 2 à 3 ans semble donc être pertinent. Les recommandations sont donc de réaliser une visite de routine tous les 3 à 4 mois pendant 2 à 3 ans, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans et ensuite de manière annuelle. A chaque visite, il sera important de réaliser un examen clinique physique complet mais aussi pouvoir détecter les troubles psychologiques et les comorbidités éventuelles. Un examen d'imagerie « en routine » n'est pas recommandé. La réalisation d'une cytologie ne semble pas augmenter de manière significative le taux de détection des récurrences⁽²⁶⁾. Les patientes de moins de 50 ans qui sont ménopausées après le traitement peuvent bénéficier d'un traitement hormonal de substitution.

Rendez-vous

- Clinique Saint-Vincent – Rocourt 04 239 47 00

utérin

Références

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144(8):1941-1953.
2. Alemany L, Cubilla A, Halc G et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol*, 2016. 69(5): 953-61.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999;189(1): 12-9.
4. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 2006. 118(6): 1481-95.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011. 128(4): 927-35.
6. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis*, 2013. 17(4): 397-403.
7. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 5: CD009069.
8. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*, 2018. 151(2): 229-234.
9. Schmeler KM, Sturgis EM. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men. *Lancet*, 2016. 387(10030): 1798-9.
10. World Health Organization. Electronic address, s.w.i., Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*, 2017. 35(43): 5753-5755.
11. Stumbar SE, Stevens M, and Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. *Prim Care*, 2019. 46(1): 117-134.
12. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019; 145(1):129-135.
13. Boruta DM 2nd, Growdon WB, McCann CK et al. Evolution of surgical management of early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 205(6): 565 e1-6.
14. Lu Z and Chen J, [Introduction of WHO classification of tumours of female reproductive organs, fourth edition]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014. 43(10): 649-50.
15. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, and Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018. 143 Suppl 2: 22-36.
16. Bipat S, Glas AS, van der Velden J et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2003. 91(1): 59-66.
17. Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. 24(6): 973-83.
18. Wipperman J, Neil T, and Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*, 2018. 97(7): 449-454.
19. van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature review. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(1): 21-6.
20. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(13): 1686-91.
21. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al., Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 379(20): 1895-1904.
22. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 1997. 350(9077): 535-40.
23. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2007. 25(19): 2804-10.
24. Leblanc E, Katdare N, Narducci F et al. Should Systematic Infraarenal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? *Int J Gynecol Cancer*, 2016. 26(1): 169-75.
25. Petitnicolas C, Azaïs H, Ghesquière L et al. Morbidity of Staging Inframesenteric Paraaortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Compared With Infraarenal Lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(3): 575-580.
26. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(3): 528-35.



→ Dr Florence Sacino – MÉDECIN CANDIDAT SPÉCIALISTE EN RADIOTHÉRAPIE-ONCOLOGIE

Dr Jean Vanderick – CHEF DE CLINIQUE, SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE CHU DE LIÈGE, SITE DU CHC SAINT-JOSEPH

Actualités dans la prise en charge des cancers du col utérin de stade avancé locorégional

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE

Définition de la maladie localement avancée

Les cancers du col utérin localement avancés sont définis par différents critères^(1,2) (voir tableau 2 – introduction générale p 13)

- confiné au col mais dont la taille fait plus de 4 cm
- dépassant le col sans atteindre les parois pelviennes ou le 1/3 inférieur du vagin, stade II, avec ou sans envahissement paramétrial
- dépassant le col et atteignant les parois pelviennes et/ou le 1/3 inférieur du vagin et/ou entraînant une hydronéphrose
- envahissant la vessie et/ou le rectum ou au-delà du pelvis

Depuis toujours, plusieurs écoles existent: l'une privilégiant la chirurgie (anglo-saxonne), l'autre privilégiant la radiothérapie (française)^(3,4). En ce qui concerne les cancers débutants: l'une ou l'autre thérapeutique exclusive est possible avec le même succès. La chirurgie est souvent privilégiée car moins morbide.

A contrario, les cancers localement avancés sont traités par une association de radiothérapie externe et chimiothérapie suivie d'une curiethérapie (également appelée brachythérapie)⁽³⁾. Le but étant d'éviter tant que possible un traitement trimodal (addition d'une chirurgie après radio-chimiothérapie) n'améliorant pas la survie mais multipliant par 2 la morbidité.

En cas de chirurgie première, s'il y a présence d'embolies lympho-vasculaires, d'envahissement stromal sur plus d'1/3

de l'épaisseur ou d'une tumeur de plus de 4 cm, une radiothérapie post-opératoire s'avère nécessaire. L'adjonction d'une chimiothérapie s'avère elle nécessaire en cas d'atteintes des tranches de section, des paramètres ou de(s) ganglion(s).

L'étude de Gupta et al⁽⁵⁾ a comparé la radio-chimiothérapie à la chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'hystérectomie radicale dans les stades IB2, IIA et IIB (FIGO 2008; tableau 2 de l'introduction générale p 13). Si la radio-chimiothérapie a démontré sa supériorité en termes de *Disease Free Survival* (DFS), l'*Overall Survival* (OS) à 5 ans est similaire dans les 2 groupes. Cependant, 44,6% des patients dans le groupe chirurgie ont nécessité finalement un traitement de radiothérapie.

Il est important que le traitement de radio-chimiothérapie suivi de curiethérapie ne s'étale pas sur plus de 55 jours, car par jour supplémentaire, la probabilité de contrôle local diminue de 1%.

MODALITES DE LA RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE

Utilité du staging ganglionnaire para-aortique

Avant le début des traitements, un staging ganglionnaire est nécessaire pour déterminer le statut des ganglions para-aortiques. En cas de positivité, leur inclusion dans le champ de radiothérapie devient nécessaire au prix d'un risque de toxicités gastro-intestinales accrues (15% de toxicités de grade 3-4)⁽⁶⁾.

L'examen le plus sensible pour la détection des métastases ganglionnaires est le PETscanner. Une étude de Ramirez et al⁽⁷⁾ a étudié la corrélation entre les résultats PET-scannographiques et anatomopathologiques du curage lombo-aortique (réalisé de l'artère mésentérique inférieure jusqu'aux artères iliaques communes). Jusqu'à 12% des femmes avec un PET complètement négatif au niveau ganglionnaire présentent des métastases lombo-aortiques au curage. Ce taux augmente encore à 24% chez les femmes avec un PETscanner positif au niveau ganglionnaire pelvien et négatif en para-aortique⁽⁷⁾. En plus d'orienter la radiothérapie, ce curage pourrait également avoir une valeur thérapeutique.

Pour ces raisons, dans notre institution, le curage lombo-aortique est fréquemment proposé, il est associé si nécessaire à un debulking des adénopathies pelviennes mesurant plus de 2 cm.

Néanmoins la valeur prédictive positive du PET-CT en présence de ganglions para-aortiques positifs étant proche de 100%, une radiothérapie sans curage à visée diagnostique pourrait aussi être planifiée.

Les modalités de la radiothérapie externe associée à la chimiothérapie

Dans notre centre, la radiothérapie externe s'effectue 5 jours sur 7, pour une dose totale de 45 Gy en 25 fractions de 1.8 Gy lorsqu'une brachythérapie est possible et 55-60 Gy sur les adénopathies suspectes.

Différents types de volumes cibles sont définis :

- *Gross Tumor Volume* (GTV), correspondant à la tumeur
- Le *Clinical Target Volume* (CTV) tumoral comprenant le GTV, le col, le 1/3 supérieur du vagin et les paramètres, il est délimité sur

2 scanners : un avec la vessie à moitié remplie et un avec la vessie vide et ce afin de tenir compte des mouvements de l'utérus selon le remplissage vésical. Afin de limiter les toxicités vésicales et rectales, les patientes sont invitées à respecter un protocole «vessie mi-remplie» (afin de refouler les intestins hors du pelvis) et «rectum vide». Ce CTV tumoral est destiné à contenir l'envahissement microscopique.

- Le CTV ganglionnaire électif (entourant les vaisseaux iliaques communs, internes, externes; obturateurs; pré-sacré plus ou moins le lombo-aortique selon les résultats anatomopathologiques du curage). Un CTV ganglionnaire pathologique peut être également dessiné en cas de ganglions PET positif, IRM suspect ou de plus de 1 cm en place. Le but de cette partie du traitement est de détruire la maladie microscopique et d'obtenir un downstaging tumoral.

Les techniques d'arc-thérapie (*Vmat* et *IMRT*) sont privilégiées lors de la dosimétrie car elles permettent une meilleure conformalité et épargnent au mieux les organes à risque. On évite également les «points chauds» aux alentours du col, cette région étant surdosée par la suite en curiethérapie.

Concomitamment une chimiothérapie par cisplatine à raison de 40 mg/m² est administrée de façon hebdomadaire pour un total de 5 cycles. Elle est ainsi mieux tolérée que lorsqu'elle est administrée toutes les 3 semaines avec une efficacité identique. Le traitement dans la majorité des cas est bien toléré et ne provoque pas d'alopécie. On notera dans les effets secondaires, des nausées, des vomissements et de la fatigue. Au vu de la possible néphrotoxicité, la chimiothérapie nécessite une bonne hydratation et elle peut être administrée en hôpital de jour ou en hospitalisation de 24h.

Cancer du

On privilégiera l'hospitalisation chez des patientes qui ont des difficultés à s'hydrater en suffisance. Nous devons être vigilants car dans certains cas, l'insuffisance rénale peut être causée par une compression uni- ou bilatérale de l'uretère. Cela nécessitera avant le début du traitement la mise en place de sondes JJ ou de sondes de néphrostomie auprès de l'urologue et ce pendant la durée du traitement afin de normaliser la fonction rénale.

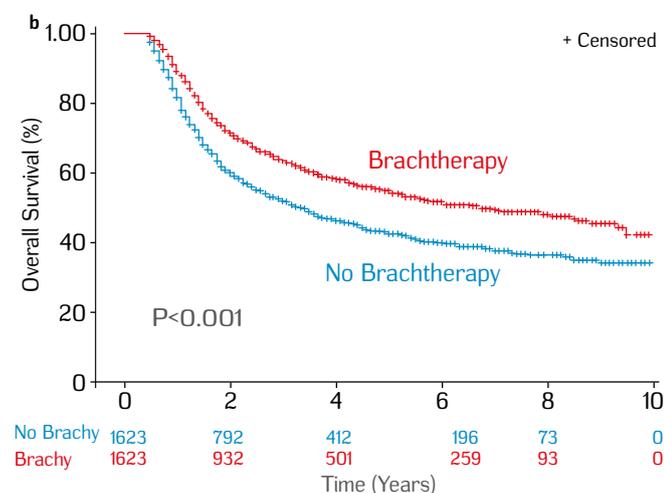
Le carboplatine peut être une alternative en cas de contre-indications. L'association de gemcitabine au cisplatine a démontré un avantage sur la survie mais au prix d'une toxicité hématologique très nettement majorée.

L'ajout d'une chimiothérapie potentialise les effets de la radiothérapie et améliore la survie des patientes.

Les modalités de la brachythérapie : apport de l' Image Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT)

La curiethérapie est l'application au contact direct ou à l'intérieur de la tumeur de matériel radioactif. Dans le 1^{er} cas, les voies naturelles sont utilisées et il s'agit d'une curiethérapie *endocavitaire*, dans le second cas il s'agit d'une curiethérapie *interstitielle* (emploi d'aiguilles vectrices servant à introduire les sources radioactives); les 2 méthodes sont utilisées dans le cadre d'une néoplasie du col⁽⁶⁾.

figure 1: Amélioration de la survie avec Brachythérapie (Han et al., cf. ref. 8)



Cette technique permet l'escalade de la dose à la tumeur jusqu'à un équivalent de 85 Gy en épargnant les organes à risque, impossible à réaliser en cas de radiothérapie externe exclusive et impacte de façon capitale le pronostic des patientes⁽³⁾ (figure 1).

Actuellement, cette application du matériel de curiethérapie se fait guider par l'image (IRM) et de façon adaptative (IGABT), c'est-à-dire adaptée à l'anatomie du col post-radio-chimiothérapie (taille et forme de la lésion) et à l'anatomie des organes à risques (OAR). L'étude RetroEMBRACE a démontré que l'utilisation de l'IGABT améliorerait le contrôle local et la survie en permettant une vérification plus exacte du positionnement du matériel et de la dosimétrie aux tissus sains et tumoraux⁽⁹⁾.

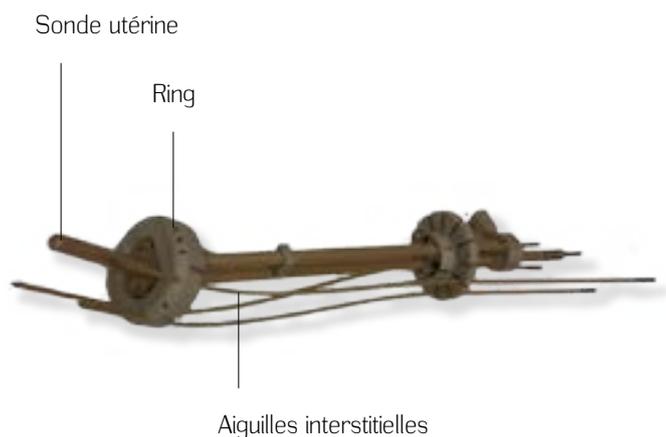
La curiethérapie en pratique

Nous utilisons une curiethérapie HDR (*High Dose Rate*) avec un débit de dose de plus de 12 Gy par heure. La source utilisée est l'iridium 192.

Elle est réalisée endéans les 2 semaines de la fin de la radiothérapie externe, lors de 2 hospitalisations de 48h espacées entre elles d'une semaine. Le matériel est placé en salle d'opération sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Il se compose toujours d'une sonde utérine et d'un anneau (« Ring ») appliqué contre le col (matériel intra-cavitaire) et principale source d'irradiation. La mise en place d'aiguilles interstitielles permet de moduler la dose en cas d'atteinte asymétrique, notamment paramétriale (figure 2). Une IRM de planification est alors réalisée et la 1^{ère} séance de curiethérapie est réalisée le jour même; la 2^e sera réalisée le lendemain matin. La même procédure est réalisée une semaine plus tard, avec parfois une adaptation du matériel implanté si la dosimétrie initiale était sub-optimale.

col utérin

figure 2: Appareil utilisé en curiethérapie



Au total, 4 séances de 7.1 Gy sont administrées sur le High Risk-CTV (comprenant le GTV persistant, l'entière du col et les zones «douteuses») pour un total en équivalence de dose de 85 Gy. Un *Intermediate Risk*-CTV est également délimité (comprenant le HR-CTV avec une marge de sécurité de 5-10 mm, en tenant compte de la taille de la tumeur initiale et des OAR).

Utilité de la curiethérapie dans les pays en voie de développement

Dans les pays en voie de développement, bien que les néoplasies du col utérin constituent la seconde néoplasie féminine en incidence, l'accès aux structures hospitalières permettant une prise en charge idéale, qu'elle soit chirurgicale ou radio-chimiothérapeutique, est bien souvent impossible. Dans ce cadre, l'utilisation extensive de matériel de curiethérapie HDR mobile permet de traiter plusieurs patientes par jour, à proximité de leur lieu de vie.

Références

1. Belgian Cancer Registry, annual reports and website.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143 Suppl 2: 22-36.
3. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother. Oncol.*, 2018, 404-416.
4. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350:535-40.
5. Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1548-55.
6. Eifel PG, Winter K, Morris M, Levenback C et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 872-880.
7. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer*. 2011; 117:1928-1934.
8. Han K, Milosevic M, Fyles A et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87:111.
9. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016 Sep;120(3):428-433.



Prise en charge du cancer du col de l'utérus en récurrence et/ou de stade métastatique

Le pronostic des cancers du col utérin d'emblée métastatiques ou récidivants est particulièrement péjoratif.

Récidives locorégionales

La complexité des présentations cliniques et de la stratégie de prise en charge requiert une discussion des dossiers au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire. On doit prendre en compte les possibilités de chirurgie importante avec reconstruction urinaire, digestive et vaginale.

En cas de récurrence après un stade localisé n'ayant pas eu de radiothérapie, un traitement par chirurgie et/ou radio-chimiothérapie est indiqué selon l'extension, les possibilités techniques et le souhait de la patiente.

Pour une récurrence centro-pelvienne après un traitement de radio-chimiothérapie, le traitement de référence est la pelvectomie antérieure, postérieure ou totale, selon l'extension de la maladie. Elle doit être précédée d'un bilan d'extension complet comprenant une résonance magnétique nucléaire abdomino-pelvienne et une tomographie à émission de positons au 18-FDG corps entier⁽¹⁾. Une atteinte ganglionnaire constatée en préopératoire est une contre-indication à la pelvectomie⁽²⁾. En cas de récurrences lombo-aortiques, une chimiothérapie première suivie d'une irradiation lombo-aortique (si possible associée à une chimiothérapie de type sel de platine) est à proposer⁽³⁾. En cas de récurrence latérale après radio-chimiothérapie, la chirurgie est très rarement réalisable dans cette situation, dès lors une chimiothérapie exclusive est proposée.

Situation métastatique

Une chimiothérapie composée d'une bithérapie avec un sel de platine est le traitement recommandé. Plusieurs cytotoxiques ont démontré une efficacité équivalente en association avec le cisplatine : paclitaxel, topotécan, vinorelbine et gemcitabine⁽⁴⁾. Le topotécan est validé et remboursé mais très hématotoxique, et est donc très peu utilisé en pratique.

Le carboplatine (AUC5) associé au paclitaxel (175 mg/m²) est globalement aussi efficace que le cisplatine et est mieux toléré⁽⁵⁾. Cette association est privilégiée chez les patientes ayant déjà reçu du cisplatine concomitamment à la radiothérapie et ayant eu une tolérance médiocre ou une toxicité rénale.

L'association cisplatine et paclitaxel combinée à un anticorps monoclonal humanisé, le bévacizumab (Avastin[®]), constitue la première ligne de traitement pour les femmes atteintes d'une récurrence ou d'une situation d'emblée métastatique⁽⁶⁾. Ce traitement a été approuvé par les autorités suite aux résultats d'une étude clinique de phase III randomisée qui a démontré une augmentation de survie globale de manière statistiquement significative quand le bevacizumab est ajouté à la chimiothérapie et ce sans détérioration de la qualité de vie. Après l'arrêt de la chimiothérapie, le bevacizumab peut être poursuivi en maintenance avec un bénéfice clinique.

Cette association d'un anti-angiogénique avec de la chimiothérapie représente le progrès le plus récent validé dans la prise en charge de cette affection. En dépit de cette avancée, la médiane de survie globale est de 16,8 mois⁽⁷⁾.

En seconde ligne de traitement, plusieurs cytotoxiques en monothérapie ont montré une activité modeste en termes de taux de réponse (5FU, gemcitabine, topotécan...), mais aucun n'a démontré de bénéfice en survie globale par rapport à une prise en charge purement palliative. C'est pourquoi il n'existe pas de traitement standard de seconde ligne métastatique.

En ce qui concerne l'intérêt de la radiothérapie pelvienne en situation d'emblée métastatique autre que ganglionnaire, elle peut être discutée en cas de bonne réponse tumorale après 3 à 6 cycles de chimiothérapie afin d'augmenter le contrôle local ou à visée symptomatique en cas d'hémorragie ou de douleurs.

L'immunothérapie dans le cancer cervical

L'immunothérapie avec des inhibiteurs de checkpoints a été prouvée efficace dans de nombreuses tumeurs. C'est pourquoi, il existe un grand enthousiasme pour cette approche dans la prise en charge des cancers du col. Il existe un rationnel, puisque le système immunitaire joue un rôle clé dans le contrôle de l'infection à l'HPV. Différentes stratégies avec l'immunothérapie sont en cours d'évaluation. Les résultats des études cliniques de phase I et II sont encourageants (CheckMate 358, Keynote 158) en situation métastatique ou de récurrence⁽⁶⁾.

Nous sommes en attente des résultats des études de phase III. Les prochaines étapes seront l'identification du traitement optimal d'immunothérapie, du meilleur moment pour son utilisation et de la sélection des patientes susceptibles d'avoir une bonne réponse au traitement.

Références

1. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):546-51.
2. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after de nitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):249-57.
3. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55.
4. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2129-35.
5. Moore DH, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol. janv* 2010;116(1):44-9.
6. Tewari KS, Sill MW, Long HJ et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-43.
7. Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer-State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecologic Oncology.*2018;148 (3): 609-621.
8. Orbegoso C, Murali K, Banerjee S. Rep Pract Oncol Radiother. The current status of immunotherapy for cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018: 23(6):580-588.

Rendez-vous

- Clinique Saint-Joseph – Liège 04 224 89 90
- Clinique Saint-Vincent – Rocourt 04 239 47 00
- Clinique Notre-Dame – Waremme 019 33 94 41
- Clinique Notre-Dame – Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy 087 21 37 00



Immunothérapie du cancer en 2019

Introduction

Il y a du changement dans l'air, entre présentations de données innovantes qui font salle comble lors de conférences sur le cancer, publications incontournables et autorisations de nouvelles indications.

En 2019, nous ne pouvons plus parler de traitement anticancéreux sans parler des traitements d'immunothérapies qui constituent une véritable innovation thérapeutique⁽¹⁻⁶⁾. Elles changent de manière radicale le paradigme en oncologie pour deux raisons principales. La première est de nature scientifique: la cible thérapeutique n'est plus la cellule cancéreuse mais bien le système immunitaire. Avec l'immunothérapie, on aide le patient à se défendre lui-même contre le cancer en stimulant son immunité. La deuxième raison est d'ordre clinique: les traitements d'immunothérapies ont permis d'obtenir des rémissions de longue durée. Les effets secondaires sont rares, apparaissent à distance de l'administration et sont de nature auto-immune, pouvant cependant être parfois sévères et posant de réels défis pour leur identification et leur prise en charge, qui nécessite souvent une prise en charge multidisciplinaire⁽¹⁻⁶⁾.

Mode d'action

Le système immunitaire est le mécanisme de défense naturel de l'organisme. Il est basé sur la reconnaissance du «soi».

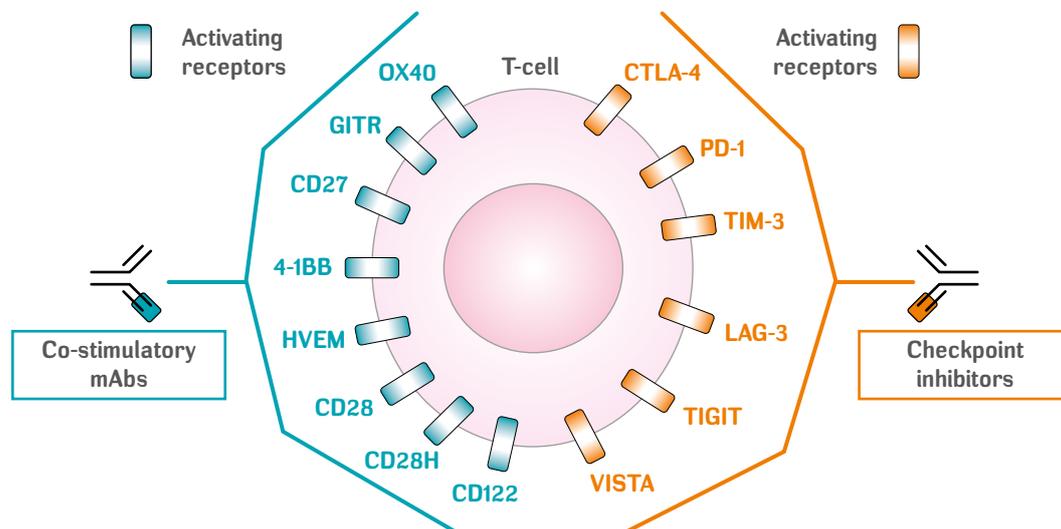
La réponse immunitaire est un mécanisme complexe à deux niveaux de réponses:

- La première réponse est qualifiée «d'innée». Elle fait appel à différents types de cellules circulantes dans le sang comme les phagocytes qui sont chargés de supprimer toute intrusion non identifiée.
- La seconde réponse est qualifiée de réponse immunitaire «adaptative». Dans ce cas, l'élimination des corps étrangers se fera selon un processus de reconnaissance. Les cellules impliquées sont les lymphocytes T et les lymphocytes B.

L'activation des lymphocytes T est régulée par une balance de signaux activateurs et inhibiteurs transmis par des récepteurs appelés «points de contrôle» ou «checkpoints» en anglais (figure 1).

Les cellules tumorales sont ainsi capables de contourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être at-

figure 1



Henry T Marshall and Mustafa B.A.Djamgoz (réf 6)

taquées et détruites. L'organisme ne peut alors pas fournir une réponse immunitaire adaptée pour lutter contre les cellules tumorales. On dit que la tumeur «inhibe» le système immunitaire.

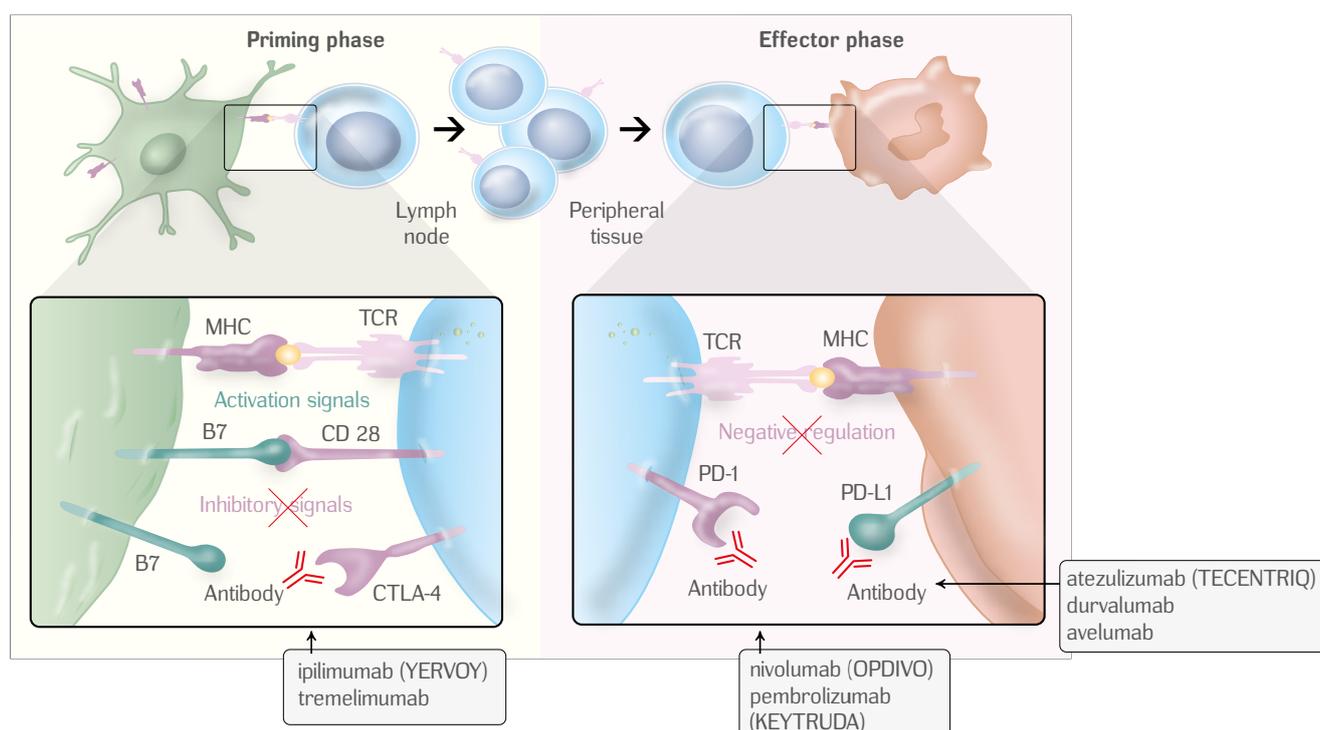
Parmi eux, les CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4*) et PD-1 (*Programmed Death receptor 1*) sont des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des cellules immunitaires régulant ainsi la durée et l'intensité de l'action de ces cellules.

L'immunothérapie actuelle (les anti-CTLA-4 et les anti-PD1 et anti-PDL-1-*Programmed Death Ligand-1*) correspond à des inhibiteurs de checkpoint, qui sont des anticorps qui ciblent ces récepteurs inhibiteurs permettant dès lors d'amplifier la réponse immunitaire (figure 2).

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales et les cellules présentatrices d'antigène, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T, entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.

Le nombre d'indications de traitement d'immunothérapie ne cesse d'augmenter et beaucoup d'études sont en cours pour définir le moment le plus opportun de son utilisation en monothérapie, mais aussi en combinaison avec d'autres thérapies comme la chimiothérapie ou encore la radiothérapie. A l'heure actuelle, nous utilisons essentiellement les inhibiteurs de checkpoint dans les situations métastatiques ou avancées mais probablement qu'à l'avenir, l'immunothérapie fera partie de l'arsenal thérapeutique dans des stades plus débutants⁽⁴⁻⁶⁾.

figure 2



Ribas, A. NEJM 2012; 366:2517-19 (réf 2)

Les indications actuelles des inhibiteurs de checkpoint

(*) CPS: mesure standard par immunohistochimie de l'expression PDL-1 dans les carcinomes urothéliaux.

	PEMBROLIZUMAB (Keytruda®) Anti-PD1	NIVOLUMAB (Opdivo®) Anti-PD1	ATEZOLIZUMAB (Tecentriq®) Anti-PDL1	DURVALUMAB (Imfinzi®) Anti-PDL1	AVELUMAB (Bavencio®) Anti-PDL1	IPILIMUMAB (Yervoy®) Anti-CTLA4
Mélanome	situation avancée ou en adjuvant dans les stades III	situation avancée ou en adjuvant dans les stades III				monothérapie ou en association avec le nivolumab dans les situations avancées
Carcinome bronchique non à petites cellules	- seul : 1 ^{ère} ligne si PDL1 ≥ 50 % - combo avec chimiothérapie - 2 ^e ligne PDL1 ≥ 1%	2 ^e ligne post chimiothérapie	1 ^{ère} ligne : ADK en association avec Bevacizumab + chimiothérapie ou après échec TKI ALK/EGFR+ 2 ^e ligne : CBNPC	en maintenance 12 mois post RT-CT Stade III si PDL1 > 1%		
Cancer tête et cou	2 ^e ligne post chimio PDL1 ≥ 50 %	2 ^e ligne post chimiothérapie				
Cancer urothélial	1 ^{ère} ligne si Combined Positivity Score (CPS) ≥ 10 (*) 2 ^e ligne post chimiothérapie	2 ^e ligne post chimiothérapie	2 ^e ligne post chimiothérapie			
Cancer rénal à cellules claires		1 ^{ère} ligne en association avec ipilumab 2 ^e ligne en monothérapie				1 ^{ère} ligne en association avec le nivolumab si pronostic intermédiaire/défavorable
Lymphome	monothérapie en rechute ou réfractaire après greffe et brentuximab vedotin (BV)	en rechute ou réfractaire post greffe ou BV				
Carcinome de Merkel					1 ^{ère} ligne métastatique	

Références

- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541(7637):321-330. doi: 10.1038/nature21349. Review.
- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366:2517-2519.
- Ileana E, Champiat S, Soria JC. Immune-Checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull Cancer*. 2013; 100(6):601-10. doi: 10.1684/bdc.2013.1771. Review. French.
- European public assessment reports of EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/.../european-public-assessment-report>.
- Mellman I, Coukos G and Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480 (7378): 480-489. doi: 10.1038/nature10673. Review.
- Marshall HT, Djamgoz MBA. Immuno-oncology: Emerging targets and combination therapy: *Frontiers in Oncology* 2018;8:315. doi: 0.3389/fonc.2018.00315. eCollection 2018.

Rendez-vous

- Clinique Saint-Joseph – Liège 04 224 89 90
- Clinique Saint-Vincent – Rocourt 04 239 47 00
- Clinique Notre-Dame – Waremme 019 33 94 41
- Clinique Notre-Dame – Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy 087 21 37 00

www.immunooncology.be



Découvrez la 1^{ère} source d'information
sur les immunothérapies pour les patients et le grand public

NOUVELLE VERSION !



IOBE1902447 approved 04/2019



I-O Pedia

Mieux comprendre les cancers
et leurs traitements

I-O Life

Mieux vivre sa vie au quotidien



Nouvelles thérapies oncologiques : complications endocriniennes et métaboliques

INTRODUCTION

Les nouvelles thérapies ciblées ont profondément modifié la prise en charge des patients en oncohématologie. Elles agissent sur le système immunitaire (immunothérapie ciblée ou immune checkpoint inhibitor-ICI) ou sur les voies de signalisation impliquées dans la genèse et la prolifération des cellules cancéreuses (inhibiteurs des tyrosines kinases : ITK, inhibiteurs m-TOR : mTORi). Beaucoup mieux tolérées que les chimiothérapies classiques, elles sont souvent prescrites pour une longue durée⁽¹⁻⁴⁾.

Ces nouvelles thérapies sont très fréquemment responsables d'effets secondaires métaboliques et endocriniens qui peuvent être observés dès l'introduction du traitement mais aussi parfois tardivement. Un suivi biologique régulier permettra un diagnostic précoce de ces toxicités dont le tableau clinique est souvent très peu spécifique chez ces patients cancéreux (fatigue, perte de poids, céphalées...).

Nous aborderons ici successivement les effets secondaires de ces 3 classes thérapeutiques en nous référant aux recommandations de l'ASCO⁽¹⁾ (American Society of Clinical Oncology), de la SITC⁽²⁾ (Society for Immunotherapy of Cancer) et de la SFE⁽³⁾ (Société Française d'Endocrinologie).

La classification CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) utilisée pour guider la prise en charge des complications cardiologiques, néphrologiques ou digestives de ces traitements est beaucoup moins pertinente pour les complications endocriniennes. Généralement de faible gravité, elles n'engagent pas, sauf exception, le pronostic vital du patient. Une prise en charge adaptée en concertation avec l'endocrinologue permettra dans la majorité des cas de poursuivre la thérapie ciblée et d'éviter une hospitalisation. Des exemples de molécules fréquemment utilisées pour chaque classe thérapeutique sont repris dans les tableaux 1 à 3, ci-après.

COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES DES IMMUNOTHÉRAPIES CIBLÉES (ICI)

Tableau 1: Immunothérapies ciblées	
Anti CTLA4	
Ipilimumab (Yervoy®)	
Anti PD-1	Anti PD-L1
Atezolizumab (Tecentriq®)	Avelumab (Bavencia®)
Pembrolizumab (Keytruda®)	Nivolumab (Opdivo®)

Les anticorps bloquants dirigés contre PD-1, PD-L1 et CTLA4 (tableau 1) sont responsables d'atteintes endocriniennes de type auto-immunes par rupture de la tolérance au soi. L'incidence serait de l'ordre de 10% selon une méta-analyse⁽⁴⁾ récente, probablement sous-estimée en raison de la faible spécificité de la symptomatologie. Les dysthyroïdies et les hypophysites sont les endocrinopathies les plus fréquemment rapportées. En dehors de très rares cas d'acido-cétose sur diabète de type 1 fulminant ou d'insuffisance surrénalienne aiguë, il s'agit généralement d'atteintes peu sévères, impliquant une prise en charge spécialisée mais qui ne justifie pas d'interrompre le traitement.

Atteinte thyroïdienne

Les dysthyroïdies sont les endocrinopathies les plus souvent observées sous immunothérapie ciblée, plus fréquentes sous anti-PD1 que sous anti-CTLA4; ce risque est encore majoré en cas d'association thérapeutique. L'incidence est de 3 à 22% pour l'hypothyroïdie, 1 à 11% pour l'hyperthyroïdie, et plus de 50% si on considère les formes frustes (22% hyperthyroïdie, 28% hypothyroïdie).

Hypothyroïdie

Le tableau clinique est classiquement celui d'une thyroïdite inflammatoire silencieuse avec hypothyroïdie éventuellement précédée d'une phase transitoire d'hyperthyroïdie. Le diagnostic est généralement posé entre le 2^e et le 4^e cycle de traitement mais des atteintes tardives sont décrites parfois après 3 ans de traitement. Le tableau biologique est celui d'une hypothyroïdie périphérique : élévation de la TSH, FT4 normale ou basse. Le bilan sera complété par un dosage des anticorps anti-TPO éventuellement couplé à une échographie thyroïdienne à la consultation d'endocrinologie.

Le traitement suppléatif par lévothyroxine sera prescrit si la TSH est supérieure à 10 mU/L ou pour une TSH entre 5 et 10 mU/l si confirmation biologique, patient symptomatique, en présence d'auto-anticorps ou d'une échographie positive, en tenant compte du pronostic et des comorbidités éventuelles (cardiopathies ischémiques ou rythmiques...).

Hyperthyroïdie

Les hyperthyroïdies sur maladie de Basedow sont beaucoup plus rares. Le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres causes d'hyperthyroïdie : hyperthyroïdie transitoire sur thyroïdite, goitre nodulaire toxique, saturation iodée. Biologiquement, on objective une TSH indosable, une élévation de la FT4 et FT3. Le dosage des anticorps anti-récepteurs à la TSH ou TSI, l'échographie thyroïdienne éventuellement couplée à la scintigraphie permettront de confirmer le diagnostic et d'orienter la prise en charge thérapeutique spécifique selon l'avis de l'endocrinologue. Une hyperthyroïdie transitoire peut également précéder l'hypothyroïdie lors d'une thyroïdite. Elle passe souvent inaperçue mais nécessite parfois un traitement symptomatique par bêta-bloquant.

L'immunothérapie peut être poursuivie, sauf en cas de crise thyrotoxicque avec atteinte cardiaque ou d'orbitopathie sévère. La corticothérapie hautes doses n'a pas montré d'effet positif sur l'évolution des dysthyroïdies, elle n'est recommandée qu'en présence d'une ophtalmopathie inflammatoire.

On recommande un dosage de la TSH avant l'introduction du traitement ICI et un suivi avant chaque cycle de traitement pendant 6 mois, puis tous les 2 mois pendant 6 mois. La présence d'anticorps antithyroïdiens préalable au traitement par ICI ne semble pas liée à un risque accru sous traitement et leur dosage systématique avant traitement n'est pas recommandé.

Hypophysite

L'hypophysite est une complication fréquente de l'immunothérapie anti-cancéreuse; elle touche plus souvent les hommes. La prévalence est de 4 à 20% sous anti-CTLA4 et de 8% en cas d'association d'anti-CTLA4 et anti-PD1. La symptomatologie est, ici encore, très peu spécifique : asthénie, céphalées, troubles visuels...

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'au moins un déficit hormonal hypophysaire et/ou d'une imagerie positive. Les anticorps anti-hypophyse sont souvent positifs, le mécanisme physiopathologique impliquerait en outre une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Le délai de survenue de l'hypophysite serait de 30 jours sous traitement combiné, 2 à 3 mois sous anti-CTLA4 et 3 à 5 mois sous anti-PD1, anti-PD-L1. Les déficits hormonaux touchent préférentiellement l'axe thyroïdote (86 à 100%), gonadotrope (85 à 100%) et corticotrope (50 à 73%); plus rarement l'axe somatotrope et la prolactine. Les déficits combinés sont fréquents. Quelques rares cas de diabète insipide ont également été décrits.

Le bilan biologique devrait être réalisé à jeun avant 8h du matin en dehors de toute situation d'urgence pour le dosage de la natrémie, de l'ACTH, du cortisol, de la TSH et de la FT4, de la prolactine, de la LH, FSH et E2 chez la femme non ménopausée non traitée par contraception oestroprogestative, et testostérone chez l'homme. En cas d'urgence, le dosage d'ACTH et de cortisol sera réalisé avant de débiter le traitement suppléatif. Les dosages d'ACTH et de cortisol sont bien entendu ininterprétables sous corticothérapie. Le bilan sera complété si besoin par des tests dynamiques avant traitement suppléatif.

Vu la faible spécificité du diagnostic clinique, le consensus de la SFE recommande de réaliser ce bilan avant l'introduction de l'immunothérapie puis à chaque cure pendant 6 mois. Dans la mesure où le déficit thyroïdote est le déficit le plus précoce dans 90% des cas, il nous paraît raisonnable de faire au minimum un dosage de TSH et de FT4 à chaque cycle de traitement.

L'IRM hypophysaire, examen de définition supérieure au CT scan, pourra objectiver une augmentation du volume de l'hypophyse éventuellement associée à un élargissement de la tige pituitaire avec un rehaussement intense après gadolinium. Cet examen permettra en outre de faire le diagnostic différentiel avec une métastase, une pathologie infectieuse ou une apoplexie.

Un avis endocrinien est justifié devant toute suspicion d'hypophysite. L'hypophysite n'est pas une contre-indication à la poursuite de l'immunothérapie, elle peut simplement être reportée en cas d'atteinte sévère. Enfin, la corticothérapie à hautes doses ne semble pas influencer favorablement l'évolution de l'hypophysite, ni les déficits hormonaux au long cours, elle n'est donc

pas indiquée sauf en cas de déficit du champ visuel ou de céphalées réfractaires majeures.

Déficit corticotrope

Le tableau clinique évocateur est celui d'une asthénie avec hypotension, perte de poids, nausées, vomissements, avec biologiquement une glycémie basse, une hyponatrémie, un ACTH bas et une cortisolémie basse. En cas de déficits multiples, le déficit corticotrope sera toujours traité en priorité. Lors d'une insuffisance corticotrope aiguë, on initie le traitement par 100 mg de succinate d'hydrocortisone puis 100 mg pendant 24h couplés à une compensation hydro-électrolytique. Ensuite, relais par hydrocortisone per os 60 mg en 2 à 3 prises par jour puis 15 à 20 mg/j. Le déficit corticotrope étant définitif, le traitement sera donc maintenu au long cours avec majoration des doses en cas d'évènement médical aigu. Le patient et les soignants doivent en être avertis.

Déficit thyroïdote

Le déficit thyroïdote central par opposition à l'hypothyroïdie primaire est diagnostiqué sur base d'une FT4 basse en présence d'une TSH basse, non-stimulable. Le diagnostic différentiel devra être fait avec un syndrome de T3 basse, fréquent chez les patients oncologiques et qui ne justifie pas de traitement.

L'indication et les modalités d'un traitement par lévothyroxine seront ici aussi, comme dans l'hypothyroïdie primaire, discutées en tenant compte des comorbidités éventuelles, de l'âge et du pronostic. Le suivi thérapeutique est basé ici sur le dosage de la FT4. Lorsque l'atteinte est légère, dans la mesure où une récupération spontanée est fréquente, un contrôle après un mois peut simplement être proposé avant d'envisager un traitement.

Autres déficits

L'insuffisance gonadotrope est généralement transitoire. En l'absence de contre-indication, un traitement supplétif sera discuté au cas par cas. Enfin vu le contexte carcinologique, la substitution somatotrope n'est pas indiquée.

L'insuffisance surrénalienne primaire

Cette complication touche moins de 1% des patients sous immunothérapie ciblée, mais elle est potentiellement gravissime et justifie une prise en charge urgente. Elle devra être recherchée en présence d'une asthénie, avec perte de poids, déshydratation, nausées, vomissements associés à des troubles ioniques (hyponatrémie et hyperkaliémie liées à l'insuffisance minéralocorticoïde).

Le dosage du cortisol et de l'ACTH doit être réalisé avant 8h du matin à jeun ou avant l'introduction de la substitution en situation d'urgence. Une cortisolémie de plus de 18 µg/dL permet d'exclure l'insuffisance surrénalienne. Le diagnostic est confirmé si elle est inférieure à 5 µg/dL à 8h du matin. Entre ces 2 valeurs, un test de stimulation à l'ACTH de synthèse (Synacthen®) doit être proposé. L'absence d'élévation du cortisol associée à un taux d'ACTH basal accru confirme le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire. Le bilan sera complété par un dosage d'aldostérone et de rénine. Le CT-Scan centré sur les surrénales permettra de faire le diagnostic différentiel avec une éventuelle métastase ou une hémorragie.

La prise en charge thérapeutique et le suivi sont les mêmes que pour l'insuffisance centrale avec un risque plus important de crise aiguë justifiant une hospitalisation, voire une prise en charge à l'USI. L'insuffisance minéralocorticoïde devra également être substituée par fludrocortisone 50 à 100 µg. L'immunothérapie sera simplement suspendue jusqu'à stabilisation du patient en cas d'insuffisance sévère.

Diabète de type 1

Cette complication n'est décrite qu'avec les anti-PD1/anti-PD-L1, la prévalence est de moins d'1%. Il s'agit d'un diabète fulminant irréversible lié à une destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans avec tableau classique d'acido-cétose. Les anticorps anti-GAD65 (*glutamic acid decarboxylase*), ICA (*islet cell antibodies*) et IAA (*antibodies to insulin*) sont souvent positifs, le C peptide étant négatif. La glycémie doit être vérifiée devant un syndrome polyuro-polydipsique avec altération de l'état général, perte de poids, vision trouble. Les corps cétoniques seront recherchés si la glycémie est supérieure à 250 mg/dl. Le diagnostic différentiel devra être fait avec la décompensation d'un diabète de type 2 préexistant ou un éventuel diabète cortico-induit. L'immunothérapie sera suspendue jusqu'à l'équilibration du patient sous schéma insulinique en 4 injections.

COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES ET MÉTABOLIQUES SOUS INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES (ITK)

Les traitements par inhibiteurs des tyrosines kinases, petites molécules ou « inibs » (tableau 2) sont très souvent associés à des complications thyroïdiennes et métaboliques (anomalies de la glycémie et du bilan lipidique).

Tableau 2 : « Inhibiteurs des Tyrosines Kinases (ITK) Petites molécules (inibs) »
sunitinib (Stuent®)
imatinib (Glivec®)
ruxolitinib (Jakavi®)
sorafenib (Nexavar®)
ceritinib (Zykadia®)
pasopanib (Votrient®)
regorafenib (Stivarga®)
erlotinib (Tarceva®)
nilotinib (Tasigna®)

Atteinte thyroïdienne

L'hypothyroïdie est excessivement fréquente sous ITK. Elle touche 10 à 80% des patients selon les critères diagnostiques. Les dysthyroïdies sont généralement diagnostiquées au cours des 6 premiers mois de traitement. La présence d'anticorps (Ac) anti-thyroïdiens préalable au traitement ne semble pas avoir de valeur prédictive de dysthyroïdie ultérieure.

Chez les patients indemnes de pathologie thyroïdienne avant l'introduction du traitement, l'incidence des dysthyroïdies est de 30 à 40%, avec une hypothyroïdie souvent précédée d'une phase d'hyperthyroïdie transitoire. Le risque est particulièrement élevé sous sunitinib, sorafenib et imatinib, modéré avec le pazopanib, l'erlotinib ou le nilotinib.

Le mécanisme physiopathologique serait une thyroïdite lésionnelle vasculaire induite par l'effet anti-angiogénique des ITK. Dans ce cas, les Ac antithyroïdiens sont négatifs, l'échographie objective une petite thyroïde hétérogène, peu vascularisée, la scintigraphie est blanche en dehors de toute saturation iodée.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases peuvent également aggraver ou provoquer une thyroïdite auto-immune classique avec anticorps anti-TPO positifs. Les modalités de traitement suppléatif par lévothyroxine et la prise en charge de l'éventuelle hyperthyroïdie transitoire sont les mêmes que décrites plus haut.

D'autre part, les patients traités par lévothyroxine préalablement au traitement ITK voient leurs besoins suppléatifs majorés dans 20 à 60% des cas selon les études, y compris après thyroïdectomie. Différents mécanismes sont invoqués : diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine, altérations du métabolisme et du transport des hormones thyroïdiennes notamment.

Sur base des recommandations internationales des sociétés endocrinologiques, un dosage de la TSH devrait être réalisé avant la mise sous ITK puis très régulièrement durant et après le traitement, idéalement à chaque cycle de traitement pendant 6 mois puis tous les 2 mois pendant 6 mois. Ces dysthyroïdies sont potentiellement réversibles à l'arrêt du traitement ITK, le bilan devra donc être actualisé.

Les dysthyroïdies induites par les ITK n'engagent jamais le pronostic vital, il n'y a pas d'indication d'interrompre le traitement.

Complications métaboliques sous ITK : anomalies de la glycémie

Les inhibiteurs des tyrosines kinases interfèrent avec le métabolisme glucidique et sont responsables de syndrome métabolique, d'intolérance au glucose ou de diabète franc. A contrario, des hypoglycémies, parfois sévères, sont observées sous ITK (surtout avec imatinib et le sunitinib). Une amélioration de l'équilibration glycémique est fréquente chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 justifiant l'adaptation du traitement antidiabétique. De façon étonnante, une même molécule peut entraîner une hyper- ou une hypoglycémie. Une éducation thérapeutique doit être proposée aux patients diabétiques, couplée selon les cas à un autocontrôle glycémique renforcé.

Les mécanismes physiopathologiques restent mal compris, impliquant une modification de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion insulinaire.

La prise en charge implique un régime équilibré sans restriction alimentaire pour éviter toute dénutrition vu le contexte, avec prescription, en première intention, d'un traitement par metformine, en l'absence de contre-indications.

La glycémie à jeun et l'HbA1c doivent être vérifiées avant traitement par ITK avec suivi de la glycémie tous les 15 jours pendant 1 mois puis chaque mois. Le prédiabète, l'obésité, les antécédents de diabète gestationnel et les antécédents héréditaires de diabète sont autant de facteurs de risque de dysglycémie sous traitement.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES SOUS ITK : ANOMALIES LIPIDIQUES

Les hyperlipidémies sont rapportées chez 54 % des patients : augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides (surtout avec sunitinib, sorafenib, nilotinib). Une hypothyroïdie doit être recherchée devant toute hypercholestérolémie. L'indication d'un traitement par statine est à discuter selon le contexte, considérant les interactions médicamenteuses possibles entre certaines statines et certains ITK (via CYP450).

Le bilan lipidique doit être vérifié avant ITK puis après 3 mois et ensuite tous les 6 mois.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES SOUS INHIBITEURS M-TOR (M-TORI)

Tableau 3 : Inhibiteurs de la voie de signalisation m-TOR

temsirolimus (Torisel®)
everolimus (Afinitor®)

Les inhibiteurs de la voie de signalisation m-Tor : everolimus (Torisel®) et temsirolimus (Afinitor®) sont fréquemment associés à des complications métaboliques.

Anomalies de la glycémie

Dans les études de phase 3, une hyperglycémie est observée chez 12 à 50 % des patients. Les anomalies sévères sont rares et aucun cas d'acido-cétose n'a été décrit. Les mécanismes de cette hyperglycémie sont complexes et encore imparfaitement compris. Les inhibiteurs m-TOR favorisent une insulino-résistance responsable d'une augmentation de la néoglucogénèse, d'une diminution de la captation périphérique du glucose, de la glycolyse et de la synthèse du glycogène. On observe également une diminution de la sécrétion insulinaire et une apoptose des cellules bêta.

Le traitement implique un régime équilibré non restrictif et la metformine en première intention. L'inhibiteur m-TOR peut être maintenu. Les patients porteurs d'un diabète préalable doivent évidemment être équilibrés avant l'introduction du traitement.

Anomalies du bilan lipidique

Une hypercholestérolémie est observée chez 12 à 88 % des patients dans les études en phase 3 avec des taux supérieurs à 4 g/l chez 1 à 8 % des patients. Une hypertriglycéridémie est décrite dans 7 à 73 % des cas, dont 1 à 6 % au-delà de 5 g/l. Les mécanismes proposés sont une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) avec diminution du catabolisme des VLDL, une diminution du catabolisme des LDL par réduction de l'activité du LDL-R.

L'intérêt d'un traitement par statine doit être envisagé au cas par cas en fonction du pronostic et des facteurs de risque du patient. La simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées en raison de leur effet inducteur du cytochrome P450. Un traitement par fenofibrate est prescrit pour une hypertriglycéridémie au-delà de 5 g ne répondant pas aux mesures diététiques.

CONCLUSION

Les nouvelles thérapies oncologiques sont très souvent associées à des complications endocriniennes et métaboliques. Celles-ci sont généralement de gravité légère à modérée et ne justifient pas, si elles sont prises en charge correctement, d'interruption du traitement.

Le bilan biologique recommandé, avant traitement oncologique et le suivi au cours de celui-ci, sont repris, pour les 3 classes thérapeutiques, dans le tableau ci-contre.

Tableau 4	Bilan avant traitement	Fréquence du suivi pendant le traitement
ICI	Glycémie à jeun, natrémie	6 premiers mois : à chaque cycle de traitement 6 mois suivants : tous les 2 cycles Ensuite selon clinique
	TSH, FT4	
	Cortisol (avant 8h, à jeun)	
ITK	LH, FSH, T (chez l'homme) LH, FSH, E2 (chez la femme sans contraception hormonale) FSH chez la femme ménopausée	Chez l'homme, dosage de T : 6 premiers mois : à chaque cycle de traitement 6 mois suivants : tous les 2 cycles Ensuite selon clinique Chez la femme : bilan si anomalie du cycle menstruel
	Glycémie à jeun	Après 2 semaines puis tous les mois
	HbA1C si patient diabétique	Tous les 3 mois
Inhibiteurs m-TOR	TSH	Tous les mois
	Bilan lipidique complet	Après 3 mois puis tous les 6 mois
	Glycémie à jeun	Tous les 15 jours le premier mois Ensuite tous les 3 mois
Inhibiteurs m-TOR	HbA1C si patient diabétique	Tous les 3 mois
	Bilan lipidique complet	Tous les mois

Références

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider B et al. Management of Immune related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol. 2018; 36:1714-1768.
2. Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity management Working Group. J Immunother Cancer. 2017; 5: 95-122.
3. Chanson P, Young J, Bougnères P et al. Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur les effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses. Médecine clinique Endocrinologie & Diabète. 2018; 94 1-66.
4. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: a Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4: 173-182.

Rendez-vous

Un rendez-vous en consultation d'endocrinologie peut être obtenu très rapidement au 04 224 86 77. Pour un avis urgent, contacter l'endocrinologue de garde.

- Clinique Saint-Joseph – Liège 04 224 89 90
- Clinique de l'Espérance – Montegnée 04 224 98 60
- Clinique Saint-Vincent – Rocourt 04 239 47 00
- Clinique Notre-Dame – Waremme 019 33 94 41
- Clinique Notre-Dame – Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy 087 21 33 17



Toxicité rénale des nouvelles thérapies oncologiques

Introduction

Les patients bénéficiant d'un traitement anticancéreux sont à haut risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Une récente étude de cohorte canadienne estime que le risque d'hospitalisation pour cette raison est d'environ 10 %⁽¹⁾. Dans cette étude, près de 163.000 patients initiant un traitement anticancéreux ont été suivis entre 2007 et 2014. Différents facteurs prédisposants ont été identifiés, les plus importants étaient les suivants :

1. une insuffisance rénale chronique préexistante (risque majoré de 80 %)
2. un diabète sucré (risque majoré de 43 %)
3. un cancer à un stade avancé
4. un âge supérieur à 66 ans
5. la prise concomitante de médicaments qui diminuent la pression intraglomérulaire tels que les IEC ou les sartans

La présentation clinique est extrêmement hétérogène. Le tableau peut être silencieux avec une élévation isolée de la créatininémie. Dans d'autres cas, l'insuffisance rénale s'ins-

talle plus brutalement, devient rapidement symptomatique et peut conduire à la dialyse. Une dysfonction tubulaire, une protéinurie isolée, des troubles ioniques ou bien encore de l'hypertension artérielle (HTA) peuvent aussi traduire des lésions rénales.

Une dégradation de la fonction rénale ne résulte pas forcément d'une toxicité directe de l'agent anticancéreux. La plupart du temps, l'insuffisance rénale est d'origine fonctionnelle. Des vomissements ou de la diarrhée constituent des symptômes fréquents après une chimiothérapie conventionnelle et laissent suspecter ce diagnostic. Quelques examens simples permettent de rapidement confirmer cette hypothèse et ainsi mettre en place des mesures thérapeutiques adéquates. Le tableau 1 reprend les principales étiologies d'insuffisance rénale survenant dans un contexte oncologique. Ces points ne seront pas détaillés et la suite de l'article sera consacrée à la néphrotoxicité liée aux nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses.

Tableau 1

Causes d'insuffisance rénale	Circonstances cliniques – symptômes	Bilan – Examens	Attitude thérapeutique
Déshydratation – hypovolémie	nausées – apports insuffisants – vomissement – diarrhée	fraction d'excrétion Na < 1% troubles ioniques (hypoNa-HypoK) dissociation urée/créat	correction troubles hydroélectrolytiques
syndrome de lyse tumorale	masse tumorale ++ peu de temps après la chimiothérapie	hyperuricémie hyperuricosurie hyperK hyperphosphatémie hypocalcémie	préventive : hyperhydratation allopurinol rasburicase (Uricase®)
cast nephropathy	myélome multiple – Waldenström	paraprotéine monoclonale	hyperhydratation hémodialyse HCO-hémodialyse
post-rénal	compression extrinsèque ou envahissement des voies urinaires	échographie tomodensitométrie	manœuvres urologiques : sondes JJ néphrostomie
infiltration tumorale du rein	tumeur primitive métastases	tomodensitométrie RMN	chirurgie – thérapie oncologique
glomérulonéphrite	précède souvent le diagnostic néoplasique	protéinurie parfois néphrotique	recherche de la lésion primitive et traitement de la cause
microangiopathie thrombotique (paranéoplasique ou secondaire au traitement)	anémie hémolytique thrombopénie atteinte d'organes cibles (reins et cerveau)	biologie biopsie rénale	arrêt de l'agent thérapeutique incriminé – plasmaphérèse – eculizumab

Mécanismes physiopathologiques

Tous les compartiments du rein peuvent être atteints par l'agent néphrotoxique, que ce soit le réseau vasculaire, le glomérule ou bien encore le tissu tubulo-interstitiel. L'altération des fonctions rénales induite par ces molécules résulte de la mort d'un nombre suffisant de cellules du néphron. Cela est particulièrement vrai pour le tubule proximal qui est la première cible d'une majorité d'agents néphrotoxiques⁽²⁾.

Les mécanismes impliqués à l'échelon cellulaire et biochimique sont de mieux en mieux compris mais leur description détaillée dépasse le cadre de cet article. Ils impliquent toutefois des phénomènes aspécifiques tels que le stress oxydatif⁽³⁾ ou le dysfonctionnement mitochondrial⁽⁴⁾. Cette organelle est présente en quantité abondante au niveau du tube contourné proximal où elle fournit l'énergie afin de remplir les fonctions de transport transmembranaire actif et les fonctions sécrétoires. Les mitochondries jouent également un rôle clé dans la médiation de la mort cellulaire via la libération d'inducteurs pro-apoptotiques et la production d'ATP. Ce dernier est un régulateur central dans la décision de la cellule de mourir par apoptose, nécrose ou autophagie. Ces trois types de mort cellulaire sont observés au niveau rénal après exposition à des agents néphrotoxiques⁽⁵⁾.

Les transporteurs transmembranaires sont des protéines qui abondent au niveau apical ou basolatéral des cellules tubulaires rénales. Ils influencent le mécanisme de toxicité rénale de différentes molécules néphrotoxiques, y compris des agents anticancéreux⁽⁶⁾. Des études génétiques ont révélé l'existence d'un polymorphisme nucléaire pour nombre de ces transporteurs expliquant une réponse variable individuelle lors de l'exposition à certains agents anticancéreux.

La microangiopathie thrombotique (MAT) représente 15% des IRA en oncologie principalement en raison de l'introduction d'agents anti-VEGF (vascular endothelial growth factor). Les mécanismes responsables des lésions endothéliales, à l'origine de cette complication, ne sont pas bien connus. Une dysrégulation du complément induite par les agents cytotoxiques est suspectée, peut-être chez des patients prédisposés génétiquement⁽⁷⁾.

Les nouveaux agents anticancéreux peuvent induire des lésions glomérulaires. Elles sont histologiquement comparables à celles notées dans les glomérulonéphrites primitives d'origine auto-immunes.

Sur le plan clinique, l'expression est identique avec une protéinurie, une hématurie... Une dysrégulation du système immunitaire est suspectée d'être à l'origine des lésions glomérulaires observées après exposition à certaines thérapies oncologiques.

Toxicité des thérapies oncologiques ciblées

L'arsenal thérapeutique contre le cancer s'est fortement enrichi ces dernières décennies. Le progrès des connaissances a permis de mieux comprendre les processus de développement tumoral et a vu l'émergence de thérapies ciblant des voies d'activation (angiogénèse, prolifération...). Anticorps monoclonaux, cytokines et autres inhibiteurs de tyrosine kinase occupent une place de plus en plus importante dans les thérapies oncologiques. Ces molécules sont certainement mieux tolérées mais ne sont pas dénuées d'effets secondaires, notamment au niveau rénal.

Exemples de nouvelles thérapies ciblées :

1. Les inhibiteurs de la voie VEGF (vascular endothelial growth factor)

Ils comprennent des anticorps monoclonaux qui se fixent sur le récepteur cellulaire du VEGF et bloquent son activation [exemples: bevacizumab (Avastin®); ramucirumab (Cyramza®); aflibercept (Zaltrap®)] et de petites molécules qui bloquent le domaine intracellulaire de ce récepteur et empêchent dès lors l'activation intracellulaire de cette voie [exemples: sunitinib (Sutent®); sorafenib (Nexavar®); pazopanib (Votrient®)].

Toutes les molécules de cette classe peuvent être à l'origine d'une protéinurie par un mécanisme qui est actuellement encore inconnu. Cette protéinurie peut aller d'une forme mineure et asymptomatique à une forme plus sévère avec syndrome néphrotique. Une protéinurie est rapportée chez près de 55% des patients traités par Avastin®⁽⁸⁾. Cette protéinurie est réversible à l'arrêt du traitement. Elle n'aura pas de conséquence clinique chez la majorité des patients surtout si elle est modérée (< 2 g/24h). Néanmoins, une protéinurie persistante et importante est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire mais aussi une progression de la maladie rénale chez des patients en insuffisance rénale chronique préalable.

Une évaluation initiale de la protéinurie et un monitoring régulier de ce paramètre sont recommandés. Pour le bevacizumab, l'arrêt temporaire du traitement est recommandé si la protéinurie atteint ou dépasse 2 g/24h. L'arrêt définitif est conseillé pour les protéinuries néphrotiques (> 3,5 g/24h).

Une hypertension artérielle (HTA) est commune après l'exposition à cette famille de médicaments. Tous stades d'HTA confondus, l'incidence est de 25% chez les patients recevant de l'Avastin®. Les IEC et bloqueurs des canaux calciques sont les plus prescrits pour contrôler cette HTA mais les premiers pourraient avoir une action antiVEGF et entrer en compétition avec l'Avastin®. Les auteurs de cette observation recommandent dès lors l'utilisation en première intention des inhibiteurs des canaux calciques⁽⁹⁾.

Une MAT se rencontre parfois après exposition aux inhibiteurs de la voie VEGF. Dans ce dernier cas, elle est indépendante de la dose, peut survenir à tout moment du traitement et récupère généralement à l'arrêt du médicament. De plus, les lésions sont, le plus souvent, limitées aux reins⁽¹⁰⁾.

Le sorafenib et le sunitinib peuvent donner une néphrite interstielle aiguë. Le premier peut aussi favoriser une hypophosphatémie et une hypocalcémie en raison d'un trouble d'absorption de la vitamine D et d'une hyperparathyroïdie secondaire⁽¹¹⁾.

2. Les inhibiteurs de la voie EGFR (epidermal growth factor receptor)

Les anticorps monoclonaux ciblant ce récepteur sont le cetuximab (Erbix®) et le panitumumab (Vectibix®). Ces deux molécules peuvent favoriser le développement progressif d'une hypomagnésémie par perte rénale⁽¹²⁾.

EGFR est exprimé abondamment au niveau du tube contourné distal (TCD) et du tube collecteur du rein. Il est impliqué dans le maintien de l'intégrité architecturale de ces structures et le renouvellement des cellules tubulaires après une nécrose tubulaire aiguë. La régulation du transport transépithélial du magnésium est faite au niveau du TCD. L'hypomagnésémie s'observe, selon une méta-analyse, chez 37% des patients exposés à cette molécule⁽¹³⁾. Elle est réversible à l'arrêt du traitement et peut entraîner une hypocalcémie secondaire. Un monitoring du magnésium et du calcium est donc recommandée jusque deux mois après l'arrêt du traitement.

3. Les inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Cette classe est représentée par le nivolumab (Opdivo®) et l'ipilimumab (Yervoy®). Ces agents plus récents ciblent des molécules inhibitrices de l'activation lymphocytaire telles que PD-1 (programmed cell death protein 1) présent à la surface des lymphocytes T et son ligand, PD-L1, présent à la surface de la cellule tumorale. L'interaction entre ces deux molécules bloque des voies d'activation du système immunitaire dirigées contre les cellules tumorales. Les inhibiteurs de ces checkpoints immunologiques visent à réactiver cette activité immunologique. La toxicité de ces molécules est liée aux phénomènes auto-immuns induits par la levée de la tolérance au soi. Au niveau rénal, une forme aiguë d'insuffisance rénale peut s'observer,

le plus souvent sous forme de néphrite tubulo-interstielle granulomateuse. Des formes de glomérulonéphrite et de MAT ont également été décrites avec ces molécules⁽¹⁴⁾. Les lésions développées au niveau tissulaire peuvent être irréversibles. Il est donc important d'identifier précocement le problème rénal en recourant éventuellement à une biopsie rénale pour confirmer le diagnostic. Dans ce cas, l'attitude recommandée est de suspendre le traitement et d'initier une corticothérapie à raison de 0,5 à 2 mg/kg/j.

4. Les médicaments ciblant ALK

Le gène ALK code pour une protéine appelée anaplastic lymphoma kinase. Cette protéine fait partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase qui jouent un rôle majeur dans la croissance cellulaire. Des réarrangements spécifiques de ce gène, présents au sein de tissus cancéreux (en particulier le cancer pulmonaire non à petites cellules) rendent les personnes qui en sont atteintes plus susceptibles de répondre à des thérapies ciblées telles que le crizotinib (Xalkori®); le céritinib (Zykadia®) ou l'alectinib (Alecensa®). Des effets secondaires rénaux n'ont été observés qu'avec la première molécule qui est de première génération. Une augmentation de la créatininémie est notée chez un patient sur quatre. L'insuffisance rénale est généralement de faible amplitude et rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Le mécanisme n'est pas connu.

Chez 3% des patients, des kystes rénaux complexes peuvent être observés. Il peut s'agir de nouveaux kystes ou de kystes préexistants qui grandissent. Ici aussi, l'arrêt de traitement permet une régression des lésions. Le mécanisme n'est pas connu⁽¹⁵⁾.

5. Les inhibiteurs du BRAF

Le vemurafénib (Zelboraf®) et le dabrafénib (Tafinlar®) sont des inhibiteurs du domaine kinase du gène muté BRAF, qui code pour une protéine (B-Raf) impliquée dans une voie de signalisation intracellulaire et dans la croissance cellulaire. Ces mutations peuvent se retrouver chez certains patients atteints de mélanome agressif. Une baisse de la sécrétion tubulaire de créatinine est notée avec la première molécule, entraînant dès lors une élévation de sa valeur plasmatique et une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG). Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Le dabrafénib génère moins de complication rénale.

6. Les inhibiteurs HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)

Le trastuzumab (Herceptine®) et le trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) sont des anticorps monoclonaux qui inhibent la prolifération des cellules qui surexpriment la protéine HER2. L'amplification de cet oncogène a été associée au développement et à la croissance de certains cancers du sein agressifs. Différentes atteintes rénales ont été rapportées sous forme de case reports. Protéinurie, HTA, hypomagnésémie, hyponatrémie, IRA ont été décrits mais un lien direct

avec la molécule n'a pu être établi. Dans la plupart des cas, il y avait un contexte potentiellement nocif pour le rein (drogue néphrotoxique, hypovolémie, hypotension artérielle...).

7. Autres

- Le venetoclax (Venclyxto®) est un inhibiteur BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) et utilisé dans les formes réfractaires de LLC. Il est associé à une haute incidence de syndrome de lyse tumoral.
- Le bosutinib (Bosulif®) est un inhibiteur de tyrosine kinase qui est approuvé dans le traitement de la LMC réfractaire. Il peut favoriser une hypophosphatémie et un déclin du DFG. Une dose de départ plus faible est recommandée lorsque le DFG estimé est inférieur à 50 ml/min/1,73 m²⁽¹⁶⁾.
- L'imatinib (Glivec®) est une molécule qui cible le BCR-ALB1 (séquence génétique retrouvée sur le chromosome 22 modifié de patients souffrant de certaines formes de leucémie). Une insuffisance rénale aigüe est observée chez 7% des patients traités par cette molécule. 12% peuvent développer une forme chronique d'IRC. Les lésions principales constatées sont des lésions tubulaires. Ces lésions sont doses dépendantes. Une diminution de la dose est recommandée si le DFG estimé de départ est inférieur à 40 ml/min/1,73m². Une hypophosphatémie liée à une inhibition de la réabsorption tubulaire s'observe également dans 10% des cas.

Conclusion

Les mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des nouvelles thérapies ciblées oncologiques sont complexes et encore imparfaitement connus. Il ressort de l'utilisation de ces nouveaux traitements l'existence de facteurs prédisposant à une atteinte rénale tels qu'une insuffisance rénale chronique préalable ou bien encore un diabète.

Une évaluation préalable de la fonction rénale est recommandée. Cela passe par une estimation ou une mesure de la fonction de filtration glomérulaire et une évaluation de la fonction tubulaire. Une adaptation de la dose de l'agent anticancéreux est nécessaire selon son potentiel néphrotoxique et sa clearance rénale.

Dans le décours du traitement, un suivi régulier clinique (suivi de la tension artérielle, recherche de signes de rétention hydrosodée) et biologique (DFG estimé, ionogramme, résidu urinaire) est recommandé durant toute la phase de traitement et parfois plusieurs mois après l'interruption pour certaines molécules.

Références

1. Kitchlu A, McArthur E, Amir E et al. Acute kidney injury in patients receiving systematic treatment for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Nov 13. doi: 10.1093/jnci/djy167. [Epub ahead of print]
2. Barnett L MA, Cummings B. Nephrotoxicity and renal pathophysiology: a contemporary perspective. *Toxicological Sciences.*2018; 164(2) : 379-390.
3. Liu M, Grigoryev D, Crow M et al. Transcription factor Nrf2 is protective during ischemic and nephrotoxic acute kidney injury in mice. *Kidney Int.*2009; 76: 277-285.
4. Bhargava P, Schnellmann R. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.*2017; 13: 629-646.
5. Linkerman A, Chen G, Dong G et al. Regulated cell death in AKI. *J Am Soc Nephrol.*2014;25: 2689-2701.
6. George B, Joy M, Aleksunes L. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Exp Biol Med.*2018;243: 272-282.
7. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.*2015; 66: 857-68.
8. Avastin®. Product information, European Medecine Agency. www.ema.europa.eu.
9. Siddiqui AJ, Mansson, Broberg A et al. Antagonism of the renin angiotensin system can counteract cardiac angiogenic vascular endothelial growth factor gene therapy and myocardial angiogenesis in the normal heart. *Am J Hypertens.*2005;18: 1347-1352.
10. El-Fekih RK, Deltombe CL, Izzedine H. Microangiopathie thrombotique et cancer. *Néphrologie et thérapeutique.*2017; 13:439-447.
11. Bellini E, Pia A, Brizzi MP et al. Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23-independent mechanism. *Ann Oncol.*2011;22:988-990.
12. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K et al. Magnesium wasting associated with epidermal growth factor receptor targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.*2007; 8: 387-394.
13. Cao Y, Liao C, Tan A, Liu L, Gao F. Meta analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy.*2010; 56: 459-465.
14. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol.*2017;45: 160-169.
15. Schnell P, Bartlett CH, Solomon BJ et al. Complex renal cysts associated with crizotinib treatment. *Cancer Med.*2015;4: 887-96.
16. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim DW et al. Effects of Bosutinib treatment on renal function in patients with Philadelphia Chromosome-positive leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*2017;17: 684-695.

Rendez-vous

- Clinique Saint-Joseph – Liège 04 224 83 90
- Clinique de l'Espérance – Montegnée 04 224 98 60
- Clinique Notre-Dame – Waremme 019 33 94 41
- Clinique Notre-Dame – Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy 087 21 37 00



→ Anne Lambert – INFIRMIÈRE COORDINATRICE CHARGÉE DES THÉRAPIES PER OS, DE LA REVALIDATION, DE L'ESPACE + ET DE L'INFORMATION AUX PATIENTS – CHC
Dr Marie-Pascale Graas – CHEF DU DÉPARTEMENT D'ONCOHÉMATOLOGIE – CHC

Hormonothérapie du cancer

Groupes de soutien pluridisciplinaire ouverts aux patient(e)s traité(e)s par hormonothérapie pour un cancer du sein

Ces dernières années en oncologie, les traitements per os ont augmenté. La plupart d'entre eux sont prescrits en situation métastatique. Dès lors, les patients ont tendance à suivre leur médication car ils savent que ce traitement est essentiel à leur survie.

Par contre, en situation adjuvante, il est souvent beaucoup plus difficile d'obtenir une bonne observance de la part des malades. En effet, pour eux, ils ont été opérés; la maladie a été, selon leurs propres termes «enlevée» alors pourquoi accepter les effets secondaires d'un traitement pendant 5, voire 10 ans? C'est la difficulté que nous rencontrons au quotidien lors de la prescription d'une hormonothérapie adjuvante. Pourtant, l'impact de ce traitement en adjuvant n'est plus à démontrer. Pour rappel, le tamoxifène diminue de 41% le risque de rechute⁽¹⁾. Les anti-aromatases permettent une baisse supplémentaire de ce risque de l'ordre de 20 à 30%⁽²⁾. De plus, d'autres études ont démontré un gain supplémentaire lorsque le tamoxifène était prescrit pendant 10 et non 5 ans^(3,4). Enfin, il faut souligner que si en 2019, les patients avec un cancer du sein métastatique vivent beaucoup plus longtemps qu'il y a 20 ans, nous ne les guérirons pas hormis quelques exceptions. Le traitement adjuvant reste donc le seul rempart pour prévenir une récurrence métastatique.

Lors du congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO 2018), une étude française (CANTO) présentée reflétait la réalité quant au manque d'observance des patients vis-à-vis de l'hormonothérapie adjuvante⁽⁵⁾. Un suivi prospectif d'une cohorte de patientes a permis de décrire rigoureusement l'observance ou non de la prise de tamoxifène. Douze mille patientes avec un cancer du sein de

stade 1 à 3 ont été incluses. En plus du suivi régulier, 1.800 patientes non ménopausées ont eu des prises de sang pour dosage du tamoxifène à 1, 3 et 5 ans. Les résultats à un an ont montré que 168 femmes (16%) n'avaient pas un taux sérique de tamoxifène jugé adéquat; 10% avaient un taux indétectable de tamoxifène sérique. En d'autres termes, à un an, une femme sur 6 a une adhésion au traitement insuffisante et une femme sur 10 ne prend plus son traitement. De plus, lorsque l'on analyse les auto-évaluations de ces femmes, 50% d'entre elles n'avaient pas osé dire qu'elles ne respectaient pas la prescription⁽⁵⁾.

Le projet

Nos infirmières coordinatrices sont souvent confrontées à cette problématique. En voici un exemple type: Madame X sort de la consultation d'oncologie. Elle prend son hormonothérapie depuis plusieurs mois. Cependant, dans le bureau de l'infirmière coordinatrice après sa visite, elle se confie: *Je ne veux plus prendre mon traitement. Je ne comprends pas pourquoi je dois recevoir ce médicament. J'ai fait de la chimiothérapie. Cela devrait suffire. J'ai des effets secondaires qui se majorent. Le matin, j'ai l'impression d'avoir 85 ans. Je suis raide. J'ai des bouffées de chaleur et je commence à avoir des soucis avec mon conjoint car je n'ai plus aucune envie.* Ces conversations sont très fréquentes. La patiente a déjà accepté la chirurgie, parfois la chimiothérapie et/ou la radiothérapie alors l'hormonothérapie, c'est le traitement de trop.

Les malades ont souvent envie de tourner la page, d'oublier. Mais l'hormonothérapie leur rappelle leur cancer, d'autant



plus si des effets secondaires viennent s'ajouter. Souvent, les patients ne saisissent pas l'importance du traitement suite à un manque d'information. Par contre, les informations «internet» notamment via des blogs (souvent non pertinentes d'ailleurs) sont source d'angoisse. En plus, les patients ne reçoivent pas assez de conseils pour les aider à mieux gérer leurs effets secondaires.

Au fil du temps, les malades pensent que le risque de récurrence diminue. Ils n'osent parfois plus parler de leurs effets secondaires à leurs proches qui souvent considèrent «cette petite pilule» comme un «petit traitement» surtout par rapport à la chimiothérapie. La phrase classique est: *Mais enfin, ne te plains pas. Tu as échappé à la chimiothérapie.*

Suite à toutes ces constatations, l'équipe médicale et les infirmières coordinatrices ont débuté en janvier 2019 **un projet de soutien pour les patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein sous hormonothérapie**. Six séances d'information (une par mois) sont prévues. Elles ont pour but d'informer de façon pertinente et adéquate la patiente sur son traitement mais aussi, de lui donner des conseils pour limiter les effets secondaires. Les patientes sont en groupe. Elles peuvent s'exprimer en toute confiance et sans tabous, partager leur expérience et trouver des trucs et astuces pour mieux supporter leur traitement.

Notre projet se base sur des publications scientifiques. Pour Mok E et al., *les patients se sentent responsabilisés quand les professionnels de la santé leur donnent le choix et quand ils sont respectés comme partenaires dans le processus de décision*^(6,7). Le partenariat entre les soignants et les soignés sera donc amélioré⁽⁸⁾.

Notre approche repose sur la démarche suivante: Dans quelle situation êtes-vous aujourd'hui? Vers quelle situation voulez-vous évoluer? Le patient va devenir acteur de son traitement et va chercher le moyen d'atteindre ses objectifs: une prise correcte du traitement, une meilleure prévention et détection des effets secondaires.

Pratiquement, la première séance se déroule en trois phases:

- une information générale sur l'hormonothérapie (mode d'action, résultats des études, effets secondaires possibles) par le Dr Graas, oncologue
- l'hormonothérapie et les troubles de l'humeur par le Dr Fuchs, psychiatre
- l'hormonothérapie et son implication au niveau de la vie sexuelle des patients par N. Georges, sexologue

Ensuite, les patients intéressés ont la possibilité de s'inscrire aux séances plus spécifiques qui aborderont les problèmes articulaires, les troubles sexuels et gynécologiques, les effets cutanés, la prise de poids mais aussi la réinsertion socio-professionnelle.

Ce projet s'appuie sur une approche multidisciplinaire puisqu'il implique une rhumatologue, une gynécologue, une diététicienne, des infirmières coordinatrices, une kinésithérapeute, des esthéticiennes sociales, des psychologues et une oncologue. Sans la motivation et l'enthousiasme de tous ces intervenants, nous n'aurions pas pu mettre sur pied un tel programme.

Enfin, après chaque séance des questionnaires sont distribués aux participants afin de savoir si la séance a répondu

à leurs attentes. Les trois premières séances ont été très appréciées par les patients qui se sont dits satisfaits à plus de 90%.

En conclusion, à la fin de notre programme, nous pourrions évaluer sa pertinence. Nous espérons que nous aurons aidé les patients à mieux comprendre le but de leur thérapie, à mieux gérer leurs effets secondaires et que leur observance sera meilleure. En fonction de l'analyse des questionnaires et des retours des patients, nous adapterons notre projet.

Si vous souhaitez inscrire une patiente qui ne supporte pas son hormonothérapie ou qui se pose des questions sur sa poursuite, vous pouvez contacter Anne Lambert, infirmière coordinatrice du projet.

Toutes les séances sont gratuites et nous remercions encore les intervenants qui y consacrent bénévolement du temps.

Références

1. Wimmer K, Strobl S, Bolliger M et al. (2017). Optimal duration of adjuvant endocrine therapy: how to apply the newest data. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344105>.
2. EBCTCG (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. – PubMed – NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211827>.
3. Strasser-Weippl K, Badovinac-Crnjenic T, Fan L et al. (2013). Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive breast cancer. – PubMed – NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074782> [Accessed 24 Mar. 2019].
4. Peto R, Wang Y, Valentini M et al. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer. – PubMed – NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. 2013: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>.
5. Pistilli B et al. Serum assessment of non adherence to adjuvant endocrine therapy ET among premenopausal patients in the prospective multicenter CANTO cohort. ESMO 2018 Congress: abstract 1850. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/>.
6. Mok E. Empowerment of cancer patients: from a Chinese perspective. *Nurs Ethics*. 2001;8(1):69-76.
7. Rouge AL, Walther J (2012). L'empowerment du patient cancéreux adulte: les actions infirmières le favorisant. Haute Ecole de la Santé Vaudoise (Suisse). 2012: travail de fin d'études; filière soins infirmiers.
8. Tomas M (2014) Coaching santé, syllabus dans le cadre du Certificat d'université de coordination de Soins en oncologie. Université catholique de Louvain.

Contact

• Anne Lambert, coordinatrice

04 224 81 64
0491 90 94 82



→ Dr Justine Narinx – MÉDECIN CANDIDAT SPÉCIALISTE EN ONCOHÉMATOLOGIE – CHC
Dr Renaud Roufousse – SERVICE D'ONCOHÉMATOLOGIE – CHC

Cas clinique : lymphome diffus à grandes cellules B

Cas clinique

Madame E.G, 87 ans, sans antécédents majeurs, est admise aux urgences le 21/01/2019 suite à l'apparition d'un ictère, évoluant depuis une semaine et s'accompagnant de douleurs abdominales au niveau de l'hypochondre droit.

A la biologie, découverte d'une importante cholestase hépatique avec taux de bilirubine à 14 mg/dL, associée à une majoration importante du marqueur tumoral CA19.9 à 427 kU/L; absence de majoration du taux de LDH avec une valeur à 372 U/L (N: < 480 U/L).

Un scanner abdominal met alors en évidence une dilatation importante des voies biliaires intra-hépatiques secondaire à un syndrome de masse hilaire rétro-lobaire gauche (figures 1 et 2). Il s'agit d'une lésion tissulaire d'allure tumorale de 45 mm, correspondant en première hypothèse à une volumineuse adénopathie plutôt qu'à une origine biliaire primitive.



figure 1

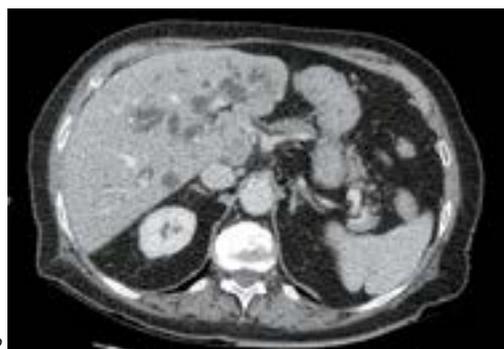


figure 2

Une écho-endoscopie est réalisée suivie d'une cholangio-pancréatographie rétrograde (CPRE) le 23/01/2019, confirmant la présence d'une masse sous-hilaire laminant le cholédoque. Une prothèse biliaire est mise en place; les biopsies réalisées permettent de conclure à un lymphome diffus à grandes cellules B.

Le bilan d'extension par PETscanner confirme la masse lymphomateuse du hile hépatique et met en évidence plusieurs ganglions hyper-métaboliques au niveau mammaire interne gauche, para-aortique droit, lombo-aortique gauche ainsi qu'une fixation gastrique inhabituelle (figure 3). Il s'agit donc d'un lymphome diffus à grandes cellules B de stade III métabolique.

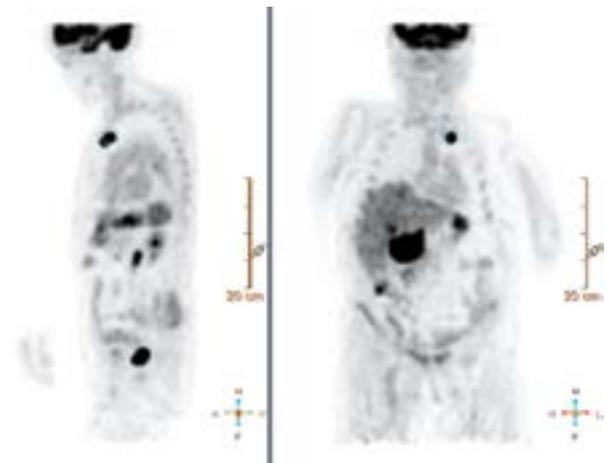


figure 3

Vu le bon état général de la patiente, après récupération, un traitement par chimiothérapie, mais à doses adaptées de type R-mini-CHOP (rituximab; cyclophosphamide; doxorubicine; vincristine; prednisolone) est proposé vu l'âge de la patiente.

Cependant, le 18/02/2019, la patiente se présente à nouveau aux urgences pour fièvre, récurrence de douleurs de l'hypochondre et ictère. Le diagnostic d'angiocholite est posé. Le scanner abdominal de contrôle démontre une récurrence de la dilatation des voies biliaires gauches.

lymphome diffus

Une CPRE est réalisée en urgence, avec retrait de la première prothèse biliaire et mise en place de 2 prothèses biliaires, une dans chacune des voies biliaires, afin d'optimiser le drainage.

Une antibiothérapie empirique par pipéracilline/tazobactam est débutée mais les hémocultures mettent en évidence 2 germes multi-résistants : un *Escherichia coli* et un *Klebsiella pneumoniae*. Un relais vers une antibiothérapie par méropénem selon l'antibiogramme est dès lors réalisé.

L'évolution clinique et biologique est rapidement satisfaisante avec nette amélioration des tests hépatiques.

A distance de l'infection, le traitement par chimiothérapie de type R-mini-CHOP est alors débuté.

Diagnostic différentiel des tumeurs hépatiques hilaires

Devant la mise en évidence d'une masse hépatique hilaire, plusieurs diagnostics sont à évoquer^(1,2).

Fréquemment, il s'agira d'un envahissement par une néoplasie de voisinage (pancréas, vésicule, estomac), ou d'un envahissement par une lésion secondaire (adénopathies métastatiques provenant d'un cancer du pancréas, du tube digestif, du sein ou du poumon le plus souvent). Il faut aussi évoquer une tumeur de Klastkin (cholangiocarcinome hilaire).

Les lymphomes peuvent également provoquer un syndrome de masse hilaire. Rarement, il peut s'agir d'une tumeur bénigne, de type papillome, entraînant un bourgeonnement endo-biliaire.

Il existe également exceptionnellement des métastases endo-biliaires secondaires à un mélanome ou un carcinome hépatocellulaire rompu dans les voies biliaires.

Lymphome diffus à grandes cellules B

Le lymphome diffus à grandes cellules B est le lymphome non-Hodgkinien le plus fréquent (25 à 30%). Sa prévalence augmente avec l'âge et il apparaît le plus souvent après 60 ans (âge médian de 64 ans). Il fait partie des lymphomes agressifs : les symptômes apparaissent rapidement et, non traités, l'évolution peut rapidement être fatale. On le découvrira donc le plus souvent à un stade avancé⁽³⁾.

Les symptômes comprennent tout d'abord l'apparition d'adénopathies pouvant entraîner des syndromes de masses et des douleurs.

Il peut également y avoir des symptômes systémiques tels que la fatigue, une anorexie, un prurit et il faut aussi rechercher la présence de symptômes B (fièvre, sudation nocturne, perte de poids). Une atteinte extra-ganglionnaire peut également être présente, pouvant toucher tous les organes.

Au niveau de l'examen clinique, il faudra rechercher les adénopathies et également une éventuelle hépato-splénomégalie.

Le diagnostic de certitude se fait sur base d'une biopsie ganglionnaire. Dans le bilan biologique, il faut réaliser une analyse de sang complète afin de rechercher une anémie, thrombopénie ou leucopénie pouvant faire évoquer une infiltration médullaire. Il est important de doser les LDH et le taux d'acide urique : en cas de taux élevés, il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic⁽⁴⁾.

Le bilan d'extension est essentiel afin de déterminer le stade, l'attitude thérapeutique et le pronostic de la maladie. Il se fait principalement par PETscanner. L'analyse de la moelle n'est recommandée qu'en cas de suspicion d'envahissement médullaire au PETscanner.

Une ponction lombaire est recommandée en cas d'atteinte extra-ganglionnaire⁽⁴⁾. La stadification se fait sur base de la classification d'Ann Arbor :

- Stade I : une seule aire ganglionnaire atteinte
- Stade II : plusieurs aires ganglionnaires atteintes du même côté diaphragmatique
- Stade III : plusieurs aires ganglionnaires atteintes supra- et infra-diaphragmatiques
- Stade IV : atteinte extra-ganglionnaire

Selon la présence ou non de symptômes B, la lettre A (pas de symptômes B) ou B (présence de symptômes B) sera ajoutée⁽⁵⁾.

Le pronostic est évalué par l'«International Prognostic Index» (IPI) comprenant 5 critères : âge \geq 65 ans, PFS \geq 2, (performance status OMS), taux de LDH élevé, stade III ou IV selon la classification d'Ann Arbor et \geq 2 atteintes extra-ganglionnaires. Quatre groupes sont alors définis : faible risque (0 facteur), faible risque intermédiaire (1 facteur), haut risque intermédiaire (2 facteurs) et haut risque (3 facteurs ou plus)⁽⁵⁾.

Les analyses génétiques sont également importantes pour déterminer le pronostic : on distingue par exemple les lymphomes diffus à grandes cellules B de type «centre germinatif B» qui sont de meilleur pronostic que ceux de type «cellule B activée».

us à grandes cellules

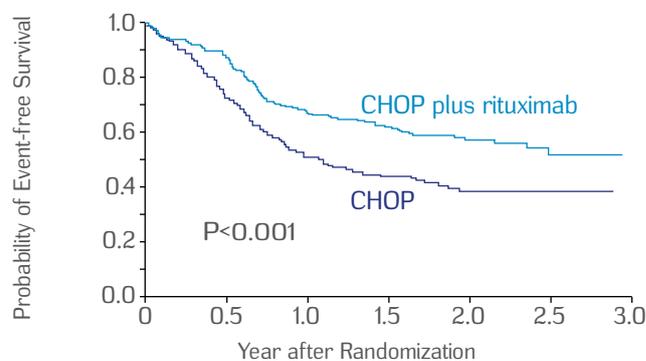
En cas de «double hit», c'est-à-dire 2 mutations génétiques concomitantes, le pronostic est également altéré et un traitement plus agressif devra être proposé. Les lymphomes diffus «triple hit» sont souvent résistants aux traitements, y compris aux greffes de cellules souches hématopoïétiques et donc de très mauvais pronostic^(4, 6).

Traitement: chimiothérapie de type R-mini-CHOP

Le traitement standard des lymphomes diffus à grandes cellules B, que ce soit chez les personnes jeunes ou âgées, comprend de la chimiothérapie [CHOP, ACVBP (doxorubicine; cyclophosphamide; vincristine; bleomycine; prednisone)] en fonction de l'âge et des pratiques locales et une thérapie ciblée, le rituximab. La chimiothérapie de type CHOP associe 4 molécules: cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone; le schéma ACVBP comporte aussi de la bleomycine. Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20. L'antigène CD20 est une protéine se trouvant presque exclusivement sur les lymphocytes B matures, et est souvent surexprimée dans les lymphomes B. Associé à la chimiothérapie, il permet d'obtenir un meilleur taux de rémission complète (tableau 1), une meilleure survie sans progression (figure 4) et un plus long temps de survie (figure 5). Il s'agit d'un traitement bien toléré, avec peu d'effets secondaires majeurs⁽⁷⁾.

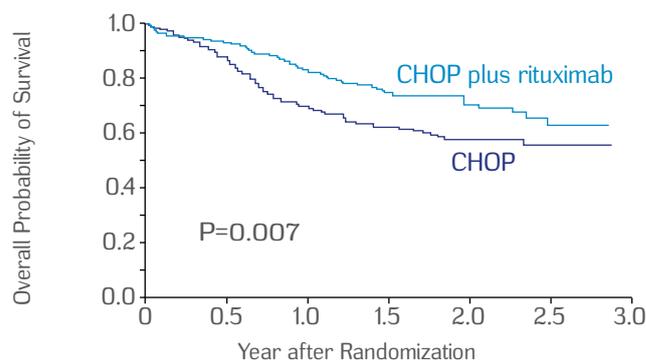
Tableau 1. Réponse au traitement CHOP ou CHOP + Rituximab (selon réf 7; modifié)

Réponse	CHOP + rituximab (N = 202)		CHOP (N = 197)	
	Nombre	%	Nombre	%
Réponse complète (RC)	106	52	72	37
RC non confirmée	46	23	52	26
Réponse partielle	15	7	11	6
Maladie stable	2	1	1	1
Maladie progressive	19	9	43	22
Décès sans progression	12	6	11	6
Pas d'évaluation	2	1	7	4



No. AT Risk	202	177	137	108	63	19
CHOP plus rituximab						
CHOP	197	144	101	72	42	17

figure 4: Survie sans événement selon traitement par CHOP ou CHOP + Rituximab (Coiffier et al; réf 7)



No. AT Risk	202	187	167	118	64	21
CHOP plus rituximab						
CHOP	197	171	136	96	58	16

figure 5: Survie globale parmi 399 patients traités par CHOP ou CHOP + Rituximab (Coiffier et al; réf 7)

Chez les patients âgés, la chimiothérapie peut fréquemment entraîner une toxicité importante et être mal tolérée, pouvant conduire à un arrêt thérapeutique précoce. Une réduction des doses de chimiothérapie permet une meilleure tolérance et donc la poursuite du traitement jusqu'à son terme mais avec le risque de voir apparaître une diminution d'efficacité. La chimiothérapie «R-mini-CHOP» permet un bon compromis entre l'efficacité et la tolérance du traitement chez les personnes âgées.

Il existe des échelles spécifiques pour évaluer la population gériatrique, par exemple «the Comprehensive Geriatric Assessment» (CGA) qui permet de classer les patients en 3 catégories (saine – fragile – inapte) en se basant sur des données médicales, psy-

cellules B

cho-sociales et fonctionnelles. Elles permettent ainsi de pouvoir identifier la population gériatrique à risque et d'adapter nos traitements en fonction ^(8, 9).

Traitement: intérêt de la CPRE

En cas d'obstruction des voies biliaires, la mise en place d'une prothèse biliaire permet de lever l'occlusion et d'éviter une complication, notamment l'apparition d'une angiocholite pouvant mener rapidement à un choc septique. Elle permettra également une diminution de l'ictère et du prurit associé, ce qui est essentiel pour le confort du patient.

En cas de cholestase importante, certaines chimiothérapies sont contre-indiquées. L'amélioration des tests hépatiques après la mise en place de la prothèse permettra de débiter le traitement oncologique⁽¹⁰⁾.

Concernant les complications, la plus fréquente est l'apparition d'une pancréatite aiguë (3,5%), se révélant sévère dans 11% des cas. Il existe également des complications infectieuses type angiocholite (1%) ou plus rarement cholécystite (0,2 – 0,5%) pouvant entraîner une bactériémie. Rarement une perforation duodénale peut survenir (0,1 – 0,6%). Assez fréquemment, et dans un délai de 3 à 6 mois, les prothèses peuvent s'obstruer, par sédimentation biliaire ou par prolifération tumorale.

Les autres complications comprennent les hémorragies et la migration des stents ^(10, 11).

Discussion

Suite à l'apparition d'un ictère chez une patiente âgée de 87 ans, nous avons découvert au scanner abdominal une masse d'allure tumorale faisant plutôt évoquer une tumeur solide. Vu la majoration du marqueur tumoral CA19.9 et vu l'absence de LDH, nous avons été surpris du résultat histologique qui concluait au diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B. Un premier drainage des voies biliaires par CPRE n'a pu éviter la survenue d'une angiocholite. Dès lors, la mise en place de 2 prothèses biliaires en urgence a été réalisée, permettant une évolution clinique favorable. L'antibiothérapie empirique à large spectre est recommandée en cas d'angiocholite.

Le bilan d'extension par PETscanner a conclu à un lymphome de stade III selon la classification de Ann Arbor. Concernant le pronostic évalué selon le score IPI, la patiente se trouvait à un haut risque intermédiaire.

Un traitement oncologique a été débuté à distance de l'épisode infectieux. S'agissant d'une patiente fragile selon les évaluations gériatriques, une adaptation des doses de chimiothérapie a été réalisée et le schéma «R-mini-CHOP» a été préconisé, suite à la publication des résultats de l'étude du LYSA LNH 07-9B.

Références

1. Le Guen O, Renard R, Frouge C et al. Imagerie du cholangiocarcinome. Feuillet de Radiologie 1997; 37(1): 14.
2. Fuks D. Cas clinique: une sténose biliaire révélée par un ictère. John Libbey Eurotext 2013; 20(3).
3. Ganghi S. Diffuse Large Cell Lymphoma. Medscape [En ligne]. Emmanuel C Besa, May 10 2018.
4. Bonnet C, De Prijck B, Lejeune M et al. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012. Revue médicale suisse 2012; 8: 1582-1590.
5. Société française d'hématologie. Item 164: Lymphomes malins. Campus hématologie [En ligne]. 01/04/2010. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr>.
6. Rosenwald A. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell Lymphoma. The New England Journal of Medicine 2002; 346: 1937-1947.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. The New England Journal of Medicine 2002; 346:235-242.
8. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-mini-CHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology 2011; 12(5):460-468.
9. Spina M, Balzarotti M, Uziel L et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. The Oncologist 2012; 17(6) : 838-846.
10. Escourrou J. Consensus en Endoscopie Digestive (CED): les prothèses biliaires. Springer-Verlag 2009; 39: 116-121.
11. Fumex F. Risques et complications de la CPRE. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. [En ligne] 2016. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org>.

Rendez-vous

- Clinique Saint-Joseph – Liège 04 224 89 90
- Clinique Saint-Vincent – Rocourt 04 239 47 00
- Clinique Notre-Dame – Waremme 019 33 94 41
- Clinique Notre-Dame – Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth – Heusy 087 21 37 00

News

Des conférences pour partager les savoirs

L'Espace + nous a donné d'excellentes occasions de nous rencontrer: trois conférences, ces derniers mois, nous ont donné l'opportunité de partager les savoirs des uns et des autres. Ces conférences s'adressent à tout public: patients comme soignants. Ouvertes à tous, elles sont aussi gratuites.

Le 4 décembre, une conférence sur les **alliés contre le cancer** a été proposée par Véronique Raskin, kinésithérapeute en charge de la révalidation oncologique, Nadine Georges, psychologue-sexologue et Marion Janssen, onco-diététicienne. Elle a rassemblé 80 personnes.

Le 16 janvier, le Dr Olivier Plomteux, généticien et Régine Bertolini, psychologue nous ont permis de mieux appréhender les **problèmes d'hérédité et de cancer**. Plus de 100 personnes sont venues les écouter.

Le 27 mars, Nadine Georges, psychologue-sexologue en oncologie, a abordé ce thème encore parfois tabou de la **sexualité et des cancers**. Avec humour et sans fausse pudeur, elle a partagé ses connaissances avec une septantaine de personnes qui ont dialogué sur ce sujet, pas toujours facile.

Une autre conférence a eu lieu le 16 mai, proposée par Amélie Javaux et Charline Waxweiler, toutes deux psychologues, sur comment **communiquer avec les enfants lors de la maladie cancéreuse d'un proche**. Cette dernière conférence de la saison a rencontré le même engouement.

Dans un autre registre, les Drs Sonia Fuchs, psychiatre et Marie-Pascale Graas, oncologue, accompagnées de Nadine Georges, psychologue-sexologue, ont fait en janvier une information instructive et didactique sur les effets des traitements anti-hormonaux donnés dans le cadre d'un cancer du sein. Plus de soixante personnes, parfois en couple, étaient présentes pour recevoir des indications précieuses concernant leur traitement. A l'issue de cette information, les patientes avaient l'opportunité de s'inscrire pour des séances thématiques et de soutien à l'hormonothérapie. Vingt-deux patientes ont souhaité tenter l'expérience qui se terminera en juin.



L'Espace + déménage aussi à MontLégia



Après le déménagement de l'activité vers MontLégia, nous disposerons d'un nouvel Espace +, intégré dans un bâtiment multifonction situé en face de la clinique. Ce bâtiment, qui accueillera aussi les services généraux du groupe CHC et une crèche, sort actuellement de terre et doit être achevé pour la fin de l'année 2019. Ce nouvel Espace + nous permettra la poursuite de toutes nos activités, mais aussi d'accueillir les enfants d'onco-pédiatrie.

Les activités proposées par l'Espace +

En décembre, la gourmandise était à l'honneur puisque trois ateliers chocolat ont été proposés à Sainte-Elisabeth (Heusy), à Notre-Dame (Hermalle) et à Saint-Joseph (Liège). Une chocolatière a proposé aux patients la création de bûches en vue des fêtes de fin d'année (moka, chocolat) mais aussi la fabrication de délicieuses truffes et la décoration de massapains. Cette excellente journée a été appréciée par les patients qui sont repartis chez eux avec leurs succulentes créations!

Le 29 mars, coup d'envoi de *Ca marche pour l'Espace +* ! Treize patients se sont lancés dans l'aventure de l'apprentissage de la marche nordique. Cette discipline anti-stress, pratiquée en plein air, est particulièrement adaptée pour les personnes en traitement ou en convalescence. L'Espace + fournit les bâtons et les cours d'initiation (8 cours d'1h), qui sont dispensés par Véronique Raskin, kinésithérapeute en charge de la revalidation oncologique, avec la bonne humeur mais aussi avec tout le professionnalisme qui la caractérisent. Seul bémol, l'enthousiasme a été si important que nous n'avons pas pu répondre à toutes les demandes. Promis, dans quelques mois, nous montons le 2^e groupe!



Le 3 avril, l'Espace + de Saint-Joseph a accueilli 16 patientes pour une journée de création florale, pédicure et yoga. Sabrina et Sarah, deux fleuristes sympathiques et dynamiques (magasin Hubin by Sabrina à Tilff), ont proposé la création d'un montage floral sur le thème de Pâques et du renouveau: leur proposition était parfaite! Carmelina et Valeria, deux de nos esthéticiennes, ont quant à elles, réalisé un massage des pieds ou une pédicure pour de jolis pieds en prévision des beaux jours. Enfin, Pascale, notre professeur de yoga, a proposé une initiation très appréciée...

Parmi toutes les réactions positives, nous avons gardé quelques mots épinglés: *Partage, amour et amitié: nouvelle estime de soi. On dépose le négatif! Encore merci d'avoir pu faire partie de cette journée géniale.* Notons qu'un atelier floral a aussi été proposé à l'Espace + de Sainte-Elisabeth le 5 avril, et à celui de Notre-Dame Hermalle le 10 avril.



R. E.: Dr. Chr. Lenaerts - BE/ONCO/0518/0025 - 05/05/2018

Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous

PERJETA®
pertuzumab

Kadcyla® ▼
trastuzumab emtansine

ALECENSA® ▼
alectinib

TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

AVASTIN®
bevacizumab

Erivedge® ▼
vismodegib

Zelboraf®
vemurafenib

COTELLIC® ▼
cobimetinib

Tarceva®
erlotinib

MabThera® SC
Rituximab Subcutaneous

GAZYVARO® ▼
obinutuzumab

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section "Reporting of suspected adverse reactions" for how to report adverse reactions. All SmPCs are available on website of FAGG



un réseau de soins proche de vous



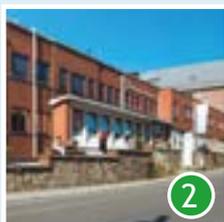
Clinique Saint-Joseph
rue de Hesbaye 75
4000 Liège
04.224.87.81
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)

1



Clinique Notre-Dame
rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau
04.374.73.37
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)

5



Clinique de l'Espérance
rue Saint-Nicolas 447-449
4420 Montegnée
04.224.91.11
(central téléphonique*)

2



Clinique Sainte-Elisabeth
rue du Naimeux 17
4802 Heusy
087.21.31.11
(central téléphonique*)

6



Clinique Saint-Vincent
rue François Lefèbvre 207
4000 Rocourt
04.239.41.11
(central téléphonique*)

3



Clinique Notre-Dame
rue de Sélys-Longchamps 47
4300 Waremmes
019.32.97.00
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)

4



* Les appels émis par les médecins généralistes seront pris en priorité sur base de la reconnaissance de leur numéro de téléphone.

7 La future
clinique
du MontLégia



www.chc.be

