

ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Juin
2021

#8

PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL

FOCUS SUR

LES SARCOMES

LE POINT SUR

L'HYPERNÉPHROME :
ALGORITHME 2021

LE CHIRURGIEN PLASTICIEN
DANS LA CLINIQUE DU SEIN

CAS CLINIQUE

ADÉNOPATHIES CERVICALES :
UNE MALADIE À NE PAS OUBLIER
DANS LE DIAGNOSTIC
DIFFÉRENTIEL

CHO
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

- 5 **Erratum :**
Figures page 5 dans
le numéro de décembre 2020 # 7
des Actualités hémato-oncologiques
du Groupe santé CHC
- 6 **La pandémie Covid-19 et
ses conséquences sur la prise en charge
des patients oncologiques**
Dr Marie-Pascale Graas, service
d'héματο-oncologie
- 8 **Prise en charge chirurgicale
des sarcomes**
Dr Jean Rondia, service de chirurgie
orthopédique et traumatologique
Dr Julien Brilmaker, service de chirurgie
plastique, reconstructrice et esthétique
- 12 **Traitements systémiques des sarcomes**
Dr Stéphanie Maréchal, service d'héματο-
oncologie
- 18 **Hypernéphrome: algorithme 2021 de prise
en charge**
Dr Geoffrey Matus, Dr Marie-Pascale Graas,
Dr Christian Focan, service d'héματο-
oncologie
- 26 **Itinéraire clinique en oncologie « tête et
cou » au Groupe santé CHC**
Dr Stéphanie Maréchal, service d'héματο-
oncologie
- 32 **Le PET-CT PSMA dans le cancer
prostatique**
Dr Gauthier Namur, service de médecine
nucléaire
- 36 **Le chirurgien plasticien dans la clinique
du sein**
Dr Xavier Nelissen, service de chirurgie
plastique, reconstructrice et esthétique
- 42 **Adénopathies cervicales: une maladie à ne
pas oublier dans le diagnostic différentiel**
Drs Marie-Pascale Graas ⁽¹⁾, Noëlla Blétard ⁽²⁾,
François Dister ⁽³⁾, François Renier ⁽⁴⁾ et Gauthier
Namur ⁽⁴⁾
- ⁽¹⁾ service d'héματο-oncologie
⁽²⁾ service d'anatomie pathologique
⁽³⁾ service d'imagerie médicale
⁽⁴⁾ service de médecine nucléaire

- 47 **ALLTogether : de nouvelles perspectives dans
le traitement des leucémies lymphoblastiques
aigües de l'enfant**
Dr Christophe Chantrain, Morgan Collin, Dr Lucie
Rouffiange, Dr Stefan Schiffers, Dr Pierre Philippet,
service d'héματο-oncologie et d'immunologie
pédiatriques
- 51 **Rester les mêmes, regard d'adolescents sur
la maladie grave**
Marie Lacasse, Maud Jaspard, Jennifer Marini,
psychologues ; Julie Garcia, infirmière ; service
d'héματο-oncologie et d'immunologie pédiatriques
- 54 **Et si je te racontais, cinq histoires à découvrir
en vidéo**
Amélie Javaux, psychologue, Espace enfants-
adolescents
- 56 **News**
Consultations en oncosexualité
Relais pour la vie : à vos baskets et votre bonne
humeur !
Le bénévolat à l'Espace +

ÉDITEUR RESPONSABLE
Dr Marie-Pascale Graas,
bd Patience et Beaujonc 2, 4000 Liège

COMITÉ DE RÉDACTION
Drs Christophe Chantrain, Florence
Dôme, Christian Focan, Marie-Pascale
Graas, Minh-Tuan Nguyen Khac,
Olivier Plomteux, François Renier,
Pascal Wolter

COORDINATION
SCIENTIFIQUE
Dr Christian Focan

RÉALISATION
Service communication du Groupe
santé CHC

ILLUSTRATIONS
Groupe santé CHC, Getty images,
iStock

GRAPHISME
www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE
stereotype

TIRAGE:
3.600 exemplaires. Encre végétale

ISSN : BD 60.688

Illustration de couverture : image à fort grossissement d'un fibro-myxosarcome
(banque de données service d'anatomie pathologique, Groupe santé CHC)

Editorial



Dr Christian Focan – hémato-oncologie – CHC
 Dr Marie-Pascale Graas – hémato-oncologie – CHC
 Pr Christophe Chantrain – hémato-oncologie et immunologie pédiatriques – CHC
 Dr Florence Dôme – anatomie pathologique – CHC
 Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – neurochirurgie – CHC
 Dr Olivier Plomteux – gastroentérologie – CHC
 Dr François Renier – médecine nucléaire – CHC
 Dr Pascal Wolter – oncologie médicale – St. Josef Klinik – St-Vith

Voici le 8^e opus de notre revue Actualités hémato-oncologiques du Groupe santé CHC. Pandémie Covid-19 oblige, l'an dernier, nous n'avons publié qu'un seul numéro. Nous espérons revenir cette année à notre rythme habituel de parution malgré les événements infectieux intercurrents. En article introductif, nous ne pouvions éviter de faire le point sur les graves conséquences de cette crise sanitaire au niveau du diagnostic et de la prise en charge des patients oncologiques en 2020 notamment au Groupe santé CHC.

Dans cet opus, l'accent sera aussi porté sur la prise en charge pluridisciplinaire ainsi que sur les algorithmes et itinéraires cliniques dorénavant applicables chez les patients souffrant d'un sarcome des tissus mous, d'un cancer du rein (hypernéphrome) ou d'une tumeur des voies respiratoires supérieures (ORL).

Sur le plan des avancées technologiques, le PSMA-PET/CT est un instrument puissant dans l'imagerie du cancer de la prostate. Les données récentes pour l'utilisation de cette technique seront reprises ainsi que les limites de cet examen.

L'oncologue est un médecin interniste à part entière. Ainsi, face à des adénopathies cervicales, tous les diagnostics différentiels doivent être envisagés en tenant compte notamment des dernières données épidémiologiques infectieuses en Belgique.

Un séjour d'un week-end avec une équipe de psychologues, médecin et infirmière a permis à un groupe d'adolescents suivis dans le service d'hémato-oncologie et d'immunologie pédiatriques de s'exprimer librement sur leur maladie. Ce week-end a donné naissance à un film

intitulé «Rester les mêmes, regard d'adolescents sur la maladie grave», qui sera présenté à la classe de ces jeunes une fois de retour à l'école.

L'importance pour les enfants cancéreux d'un suivi par des équipes multidisciplinaires au fait des dernières avancées thérapeutiques est mise en exergue entre autres par une collaboration active du service d'hémato-oncologie et immunologie pédiatriques à diverses task-forces internationales, comme par exemple le nouveau consortium intitulé «ALLTogether» regroupant des centres de Belgique (dont le nôtre), du Royaume-Uni, des Pays-Bas, des pays nordiques au profit de la guérison de la leucémie lymphoblastique du sujet jeune.

En 2020, la plupart des événements caritatifs (théâtre, opéra, Relais pour la vie, soirée dînatoire...) prévus pour récolter des fonds au profit, entre autres, de la Fondation contre le cancer et de l'Espace + ont dû être reportés ou supprimés. Il faut espérer qu'en 2021, de nouvelles initiatives pourront être proposées. Déjà, la vente de petits œufs en chocolat à Pâques et de brins de muguet du 1^{er} mai ont été un succès. D'autres manifestations sont en projet.

Enfin, le comité de rédaction a le plaisir d'accueillir en son sein le Pr Christophe Chantrain, onco-pédiatre, membre du comité éditorial des journaux Percentile, Belgian Journal of Paediatrics, Case Report in Paediatrics, membre entre autres de ALLTogether, ainsi que le Dr Florence Dôme, anatomo-pathologiste, membre de plusieurs groupes de référence (notamment la task-force Cancer pulmonaire) au niveau belge. Merci à eux de nous rejoindre pour mieux répondre à vos attentes.

Bonne lecture!

FIGURES PAGE 5 DANS LE NUMÉRO DE DÉCEMBRE 2020 # 7 DES ACTUALITÉS HÉMATO-ONCOLOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

Le comité de rédaction regrette la parution des figures 1-3 dans l'article du Dr Gauthier Demolin intitulé: Epidémiologie de l'adénocarcinome pancréatique.

Les figures ci-dessous (figures 1 et 2) remplacent celles publiées erronément; elles sont issues de la data base du service d'anatomie pathologique et nous sont adressées par le Dr Anne Servais, responsable du service.

Il s'agit de 2 photos à moyen et fort grossissements montrant des images d'adénocarcinome pancréatique (coloration hématoxyline-éosine). On observe une désorganisation architecturale de glandes de tailles variables, irrégulièrement agencées les unes vis-à-vis des autres. Les glandes ont des contours irréguliers et sont bordées par un épithélium constitué de cellules pléiomorphes. Les noyaux sont de taille et de forme variables.

Dr Christian Focan

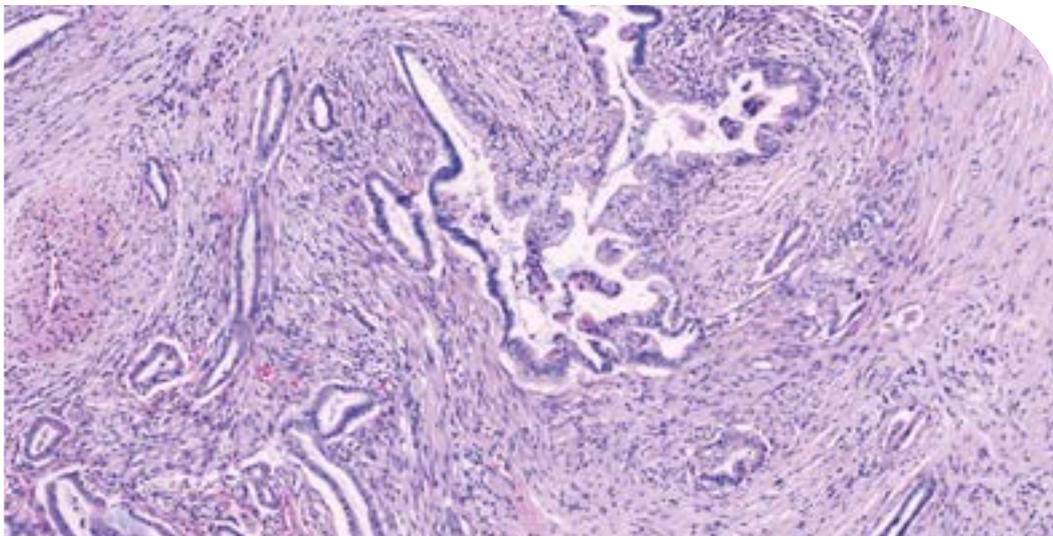


figure 1

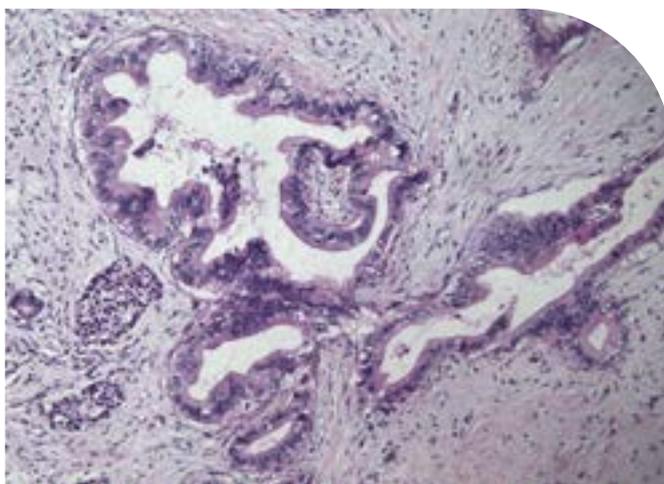


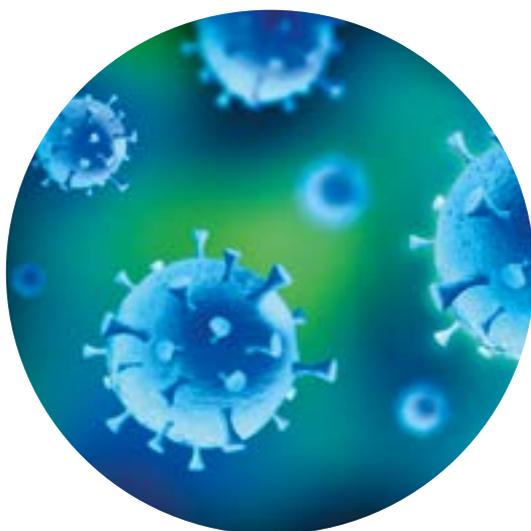
figure 2

La pandémie Covid-19 et ses conséquences sur la prise en charge des patients oncologiques



Dr Marie-Pascale Graas

chef de service
service d'hémo-oncologie



Depuis un an, notre vie est réglée par la pandémie. De vagues en vagues, de confinements en déconfinements, nous avons essayé d'adapter la prise en charge de nos patients oncologiques et essayé de les encourager à poursuivre leur traitement et leur suivi⁽¹⁾.

Lors de la première vague, nos consultations étaient en majorité données en vidéo-conférence. Nos sociétés scientifiques nous conseillaient de postposer les traitements, de retarder la chirurgie et d'opter plutôt pour des traitements per os si possible ou des schémas de chimiothérapie moins toxiques⁽²⁾. Ainsi, les cancers du sein hormono-dépendants recevaient une hormonothérapie première même pour des stades I (moins de 2 cm et donc opérables) et n'étaient pas opérés d'emblée. Le nombre de nouveaux cancers a progressivement diminué au fil des semaines. Les prises en charge étaient retardées de manière significative. En effet, les patients symptomatiques ne consultaient pas, soit par peur du virus surtout en milieu hospitalier, soit par crainte d'un encombrement aux urgences, ou encore à cause de mauvaises informations concernant le fonctionnement des consultations ou des services medicotechniques. Mais, surtout durant

cette période, les examens de dépistage étaient totalement à l'arrêt. Les bilans sénologiques étaient réalisés uniquement chez des patientes symptomatiques. Il en était de même pour les colonoscopies ou les examens gynécologiques par exemple.

Avec l'arrivée de l'été, la pandémie recule. Nous avons repris nos consultations en face à face et nos prises en charge thérapeutiques classiques. Beaucoup de patients en suivi reprenaient rendez-vous et repassaient leur bilan. Cependant, d'autres préféraient attendre et ne pas venir à l'hôpital. Dès lors, le nombre de nouveaux diagnostics restait inférieur à celui de 2019 pour la même période. La proportion de cancers métastatiques s'avérait plus élevée que d'habitude. Certains patients étaient d'emblée orientés vers les soins palliatifs, vu le stade très avancé de la maladie ou suite à leur mauvais état général.

Afin d'illustrer mon propos, prenons l'exemple de ce patient d'une soixantaine d'années, sans antécédent, qui a commencé à avoir des douleurs à la hanche droite fin mai. Des AINS sont prescrits pendant trois semaines. Vu l'absence d'amélioration, un avis en chirurgie orthopédique est proposé par son médecin traitant. Délai de consultation : trois mois. En septembre, le chirurgien demande un scanner. Ce dernier est fait en octobre et conclut à une métastase ostéolytique de la hanche. Le patient est hospitalisé. Le bilan mettra en évidence un cancer du poumon non à petites cellules en dissémination métastatique multiple avec hypercalcémie et insuffisance rénale majeure. Ce retard de diagnostic s'est confirmé chez plusieurs patients et nous pourrions donc multiplier les exemples. Des campagnes de sensibilisation ont alors été faites pour inciter les patients à passer leurs examens de dépistage et à consulter leur médecin traitant en cas de symptômes, mais une réticence, une peur persistait.

Fin octobre, deuxième vague ! Nous n'avions pas eu le temps de la voir arriver. Heureusement, la première vague nous avait appris qu'il ne fallait pas fermer les consultations et les services médico-

techniques comme la radiologie et la médecine nucléaire. La prise en charge des patients oncologiques suivait les guidelines internationaux habituels de la période pré-Covid. La seule grande limitation était les chirurgies qui nécessitaient un passage aux soins intensifs. Par exemple, nous avons prescrit plus de chimiothérapies néo-adjuvantes dans les cancers de l'ovaire ou privilégié un schéma de six cures avant un debulking optimal au lieu de trois habituellement. En effet, ces chirurgies entraînaient un séjour en soins intensifs obligatoirement en post-opératoire. Or, les lits en soins intensifs étaient limités et ces patients fragiles risquaient une contamination hospitalière par le virus Covid-19.

Grâce à un impact probablement positif des campagnes d'information réalisées en été, les patients consultaient plus vite en cas de symptômes et nous avons moins de retard de diagnostic. Les examens de dépistage étaient cependant toujours en diminution par rapport à 2019. Un seul cancer était diagnostiqué en plus grand nombre : le cancer du poumon. Les nombreux examens réalisés dans le cadre d'un problème infectieux respiratoire potentiellement Covid ont permis la mise en évidence des lésions tumorales chez ces patients.

Sur le plan humain, nos patients étaient et sont encore particulièrement impactés par la pandémie. La limitation des visites à l'hôpital, voire l'interdiction à certains moments, entraînait une souffrance supplémentaire pour les malades et leurs familles. La situation s'avérait encore plus compliquée pour les fins de vie. Le travail déjà habituellement contraignant pour les équipes infirmières de notre service est devenu encore plus pénible, surtout sur le plan émotionnel. Mais l'isolement social était et reste très difficile aussi pour les patients ambulatoires. Une patiente métastatique m'a dit : «Ce virus m'a volé un an alors que mes jours sont comptés!». Tous les événements habituellement heureux pour nos patients devenaient tristes : un nouveau petit-enfant qu'ils ne voyaient pas, un mariage auquel ils n'assistaient pas, l'anniversaire d'un proche, les fêtes de fin d'année, etc. Nous avons constaté chez nos malades plus de découragement, de signes de dépression, des angoisses et une tendance au repli sur soi. Beaucoup de patients exprimaient un sentiment d'abandon, particulièrement en fin de traitement. Toutes les activités de bien-être ou la revalidation ont été arrêtées pendant plusieurs mois. Nous les avons reprises progressivement début 2021 à la demande de nombreux patients et des équipes de psychologues. Il nous semblait indispensable de leur proposer des petits moments de bonheur en respectant des règles de sécurité très strictes.

Début 2021, la vague s'éloigne et il est temps d'établir un bilan. A l'échelle mondiale, le nombre de cancers diagnostiqués a baissé de 30 à 50 % selon les pays⁽³⁾. Pour la France, cela représente près de 100.000 cancers en moins en 2020. Au Groupe santé CHC, on constate une diminution de 25 % des cancers du sein. Les cancers cutanés, les cancers de la prostate et les cancers gynécologiques ont diminué de plus de 30 %. Remarquons que ces cancers bénéficient habituellement de programmes de dépistage. Par contre, une centaine de nouveaux cancers pulmonaires a été diagnostiquée en plus par rapport à l'année précédente. Au total, c'est plus de 300 nouveaux cancers en moins au Groupe santé CHC en 2020 par rapport à l'année 2019 où nous avions diagnostiqué près de 2.500 nouveaux cancers.

Malheureusement, le cancer n'a pas reculé et nos patients seront les victimes collatérales de cette crise sanitaire. Les résultats d'une étude du réseau Unicancer en France, réalisée entre janvier et juin 2020, seront publiés prochainement. Elle estime que 1.000 à 6.000 patients français mourront du cancer dans les prochaines années suite à la crise sanitaire.

Dès lors, il est grand temps de réagir. En effet, la prise en charge précoce et le dépistage des cancers restent les deux moyens fondamentaux pour avoir le plus de chance de guérir nos patients oncologiques⁽³⁾. Le virus Covid-19 va probablement devenir une maladie endémique. Nous devons donc apprendre à vivre avec lui sans perdre le bénéfice de toutes les stratégies anti-cancer mises en place ces dernières années et qui ont permis d'accroître la survie de nos malades⁽⁴⁾.

Cette année 2021 laisse enfin entrevoir une lueur d'espoir et nous met face à un autre grand challenge : la vaccination. Vaccinons ! Le vaccin est le seul à pouvoir faire reculer la pandémie sur base de nos connaissances actuelles. Il limitera également le nombre de décès par cancer durant ces prochaines années et protégera nos patients en traitement qui sont des personnes à risque de formes graves.

Le tableau ci-contre reprend les recommandations internationales concernant la vaccination des patients souffrant d'une pathologie oncologique ou hématologique. Les soignants et les proches de plus de 16 ans de ces patients sont aussi invités à se faire vacciner.

RECOMMANDATIONS DE LA VACCINATION CONTRE LE COVID-19 POUR LES PATIENTS ONCOLOGIQUES

| TRAITEMENTS/TYPE DE CANCER | TIMING *, ** |
|--|--|
| Transplantation de cellules hématopoïétiques (TCH)/Thérapie cellulaire | |
| Transplantation allogénique | Au moins 3 mois post TCH/Thérapie cellulaire a) b) |
| Transplantation autologue | |
| Thérapie cellulaire (ex : CAR T cell) | |
| Tumeurs malignes hématologiques | |
| Patients recevant une chimiothérapie cytotoxique intensive (ex : schémas d'induction à base de cytarabine/anthracycline pour la leucémie myéloïde aigüe) | Report jusqu'à la récupération des neutrophiles à une valeur normale |
| Patients souffrant d'une insuffisance médullaire due à une maladie et/ou à un traitement dont on s'attend à ce que la guérison soit limitée ou nulle | Quand le vaccin est disponible |
| Patients recevant une thérapie de maintenance à long terme (ex : agents ciblés pour la LLC ou pour les néoplasmes myéoloprolifératifs) | Quand le vaccin est disponible c) |
| Tumeurs malignes solides | |
| Patients recevant une chimiothérapie cytotoxique | Quand le vaccin est disponible c) d) |
| Patients recevant une thérapie ciblée | Quand le vaccin est disponible |
| Patients recevant une immunothérapie (checkpoints inhibiteurs et autres) | Quand le vaccin est disponible e) |
| Patients recevant une radiothérapie | Quand le vaccin est disponible |
| Patients opérés d'une chirurgie majeure | Espacer la vaccination de la chirurgie d'au moins quelques jours f) |
| Soignants ou aides à domicile/contacts rapprochés (âgés de ≥ 16 ans) | |
| Eligibles à recevoir le vaccin à n'importe quel moment g) | |

* Les vaccins Covid-19 doivent avoir la priorité sur les autres vaccins nécessaires, car les données sur la double vaccination ne sont pas disponibles à ce jour. 14 jours sont recommandés entre les vaccins Covid-19 et les autres vaccins approuvés.

** La discussion avec les responsables des essais cliniques doit être envisagée à l'avance pour éviter les violations ou exclusions du protocole.

a) On s'attend à ce que la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et les régimes immunosuppresseurs pour traiter la GVHD (par exemple, corticostéroïdes systémiques et agents ciblés) amplifient la réponse immunitaire à la vaccination. Le report de la vaccination jusqu'à ce que le traitement immunosuppresseur soit réduit et/ou basé sur l'immunophénotypage de l'immunité des lymphocytes T et B peut être envisagé.

b) Les patients sous thérapie de maintenance (ex : Rituximab, BTK inhibiteurs, JAK inhibiteurs) devraient avoir une réponse immunitaire à la vaccination atténuée.

c) Le comité reconnaît que la granulocytopenie n'affecte pas en soi de manière significative la réponse immunologique à la vaccination. Elle est utilisée dans ce contexte d'immunosuppression profonde chez les patients atteints d'hémopathies malignes comme marqueur de substitution pour la récupération d'une immunocompétence adéquate pour répondre aux vaccins et une récupération plaquettaire suffisante pour éviter les complications hémorragiques de l'administration intramusculaire. En ce qui concerne les neutrophiles, en raison de courtes périodes de neutropénie parmi les tumeurs malignes solides, on n'en tient pas compte pour le timing de la vaccination.

d) Chez les patients sous chimiothérapie, le moment optimal de la vaccination par rapport aux cycles de chimiothérapie est inconnu. Compte tenu de la variabilité des schémas thérapeutiques spécifiques et des intervalles entre les cycles, il n'est pas possible de dire si la vaccination sera plus efficace si elle est administrée au moment de l'administration de la chimiothérapie par rapport à la mi-cycle, lorsque le nombre de globules blancs pourrait être au plus bas. En l'absence de données, nous recommandons la vaccination lorsqu'elle est disponible.

e) Risque théorique d'exacerbation des événements indésirables d'origine immunitaire chez les patients recevant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ; il n'y a pas de données sur le moment de l'administration du vaccin, donc cela peut être envisagé le même jour que l'immunothérapie pour plus de commodité et pour réduire les visites supplémentaires au cabinet.

f) La principale raison pour laquelle on évite le vaccin pendant la période périopératoire est que les symptômes (ex : fièvre) peuvent être correctement attribués à la chirurgie plutôt qu'à la vaccination. Pour les chirurgies plus complexes (par exemple, splénectomie ou qui peuvent conduire à un état immunosuppresseur), les chirurgiens peuvent recommander une fenêtre plus large (± 2 semaines) à partir du moment de la chirurgie.

g) Même s'ils sont vaccinés, les contacts étroits devraient continuer à porter des masques, maintenir des directives de distanciation sociale et suivre les autres recommandations pour la prévention du Covid-19.

Prise en charge chirurgicale des sarcomes

RÉFÉRENCES

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory 2018.
2. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335-337.
3. De Greve J, Peters M. Covid-19 and cancer care: bullets for cancer clinical practice. *BJMO* 2020; 14 (3): 91-92.
4. Penault-Llorca F. Le dépistage est fondamental. *La Lettre du Cancérologue* 2021; 30 (1): 4-5.
5. Caumes E. SARS-CoV-2, une leçon d'histoire. *La Lettre du Cancérologue* 2021; 30 (1): 6-8.



Dr Jean Rondia

service de chirurgie orthopédique et traumatologique



Dr Julien Brilmaker

service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

INTRODUCTION

Les sarcomes sont des tumeurs mésoenchymateuses rares, représentant entre 1 et 2% des tumeurs. Ils sont très hétérogènes, avec largement plus de cinquante sous-types très différents⁽¹⁾.

Plus de 50% des sarcomes sont au niveau des extrémités. Le reste est surtout profond au niveau du tronc ou de l'abdomen. Seulement 5% sont dans la région tête et cou. Ceux-là sont suivis par les ORL.

La fréquence des sarcomes augmente avec l'âge mais 10% concernent des enfants ou des adolescents. En fait, certains sarcomes prédominent selon les tranches d'âge: les rhabdomyosarcomes ou les sarcomes osseux chez les enfants, les sarcomes dits synoviaux chez les jeunes adultes, les liposarcomes entre 40 et 50 ans, les léiomyosarcomes chez les personnes âgées.

Dans les sarcomes osseux, le chondrosarcome, par contre, touche les patients entre 30 et 70 ans.

PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE

La prise en charge initiale est toujours multidisciplinaire: oncologique, radiologique, anatomopathologique, radiothérapique et chirurgicale⁽¹⁻²⁾. Le traitement associe régulièrement une chimiothérapie et une radiothérapie pré- et postopératoire avec une chirurgie reconstructive qui comprend optimalement, outre une résection complète de la tumeur, une reconstruction et un traitement préventif des complications, tel l'enclouage préventif en cas de radiothérapie.



CONTACT / RENDEZ-VOUS
SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 41



La prise en charge chirurgicale suit toujours une consultation oncologique multidisciplinaire (COM) initiale qui balise déjà les options diagnostiques et thérapeutiques. Elle consiste d'abord à biopsier la tumeur suspecte, biopsie réalisée par le chirurgien appelé à pratiquer l'intervention définitive. Cette biopsie peut être incisionnelle ou excisionnelle selon des critères discutés à la COM initiale.

La biopsie incisionnelle prélève un fragment de la tumeur à la jonction entre le tissu sain et la tumeur, à un endroit représentatif spécifique prédéterminé par les examens d'imagerie préopératoires. La dissection locale est minimale et l'hémostase soignée pour éviter une contamination trop importante du trajet de la biopsie.

L'excisionnelle, à l'opposé, emmène toute la tumeur avec un manchon de tissu sain plus ou moins important autour d'elle. Elle s'apparente plus à une chirurgie définitive et est surtout indiquée dans des cas de petites tumeurs présentant une majorité de critères de bénignité. La situation anatomique de la lésion peut également influencer.

L'analyse anatomopathologique sera affinée par des techniques immuno-histochimiques et immunogénétiques qui sont d'un grand secours pour identifier précisément les sous-groupes et leur sensibilité éventuelle à certains traitements spécifiques. Cela peut permettre d'instaurer un traitement néo-adjuvant qui peut transformer une tumeur non résecable en un membre finalement encore fonctionnel.

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

La chirurgie définitive se réalise selon les principes de compartiments⁽²⁾. Comme la tumeur doit être enlevée avec une marge de tissus sains suffisamment large pour ne pas avoir de risque de récurrence locale, l'épaisseur de sécurité sera adaptée à chaque cas. Idéalement, le compartiment anatomique dans lequel se trouvait la tumeur maligne est enlevé dans sa totalité. On parlera alors de résection radicale.

La résection large ou «en bloc» est par contre «intra-compartimentale» car, en emmenant un

manchon de tissu sain autour de la tumeur, elle n'enlève pas la totalité de la structure anatomique d'origine. Dans le cas de sarcomes agressifs, cela peut laisser des métastases à distance (*skip metastases*).

La résection marginale passe à travers la zone réactive autour de la lésion et laisse vraisemblablement du tissu contaminé en place.

La résection intra-lésionnelle porte bien son nom : elle laisse à coup sûr du tissu tumoral contaminant tout le champ chirurgical. Il s'agit a priori d'un échec thérapeutique.

Malheureusement, certaines tumeurs sont d'emblée «extra-compartimentales». Si elles se développent dans une zone anatomique sans barrière réelle, elles peuvent essaimer à volonté dans la zone. Ainsi, les tumeurs se développant dans le creux poplité, le pli du coude, le long des axes vasculo-nerveux, le rétropéritoine ou d'autres endroits, sont d'emblée considérées comme disséminées localement.

Le trajet de la biopsie avec son ilot cutané est systématiquement enlevé en bloc avec la tumeur. On n'insistera jamais assez sur l'importance donc de cette biopsie sur les possibilités de reconstruction future.

Selon la localisation de la tumeur, des techniques particulières d'embolisation préopératoire peuvent être utilisées pour prévenir des saignements pouvant être difficiles à maîtriser à la face profonde d'une tumeur de volume parfois conséquent. Ces sarcomes sont en effet habituellement richement vascularisés par des néo-vaisseaux multiples.

Enfin, une fois la masse sarcomateuse enlevée, on peut faire face à un défaut tissulaire tel qu'une reconstruction plastique («lambeau») peut être utile pour diminuer le risque de complication et améliorer la fonction⁽³⁾.

Toutes ces techniques ont été développées, discutées et décidées lors la deuxième COM qui suit la réception du protocole biopsique définitif.

FOLLOW-UP

Une troisième COM suit la réception du protocole anatomopathologique de la pièce de résection finale et décide de la suite du traitement chimiothérapique et de l'éventualité d'une radiothérapie adjuvante si les marges de sécurité obtenues finalement le justifient.

Le patient restera ensuite suivi toute son existence par l'équipe multidisciplinaire.

ILLUSTRATIONS

Les figures 1-7 illustrent bien la prise en charge radiologique et chirurgicale d'un cas de sarcome des tissus mous du membre inférieur (cuisse) gauche.

figure 1: Imagerie préopératoire de la tumeur: IRM frontale

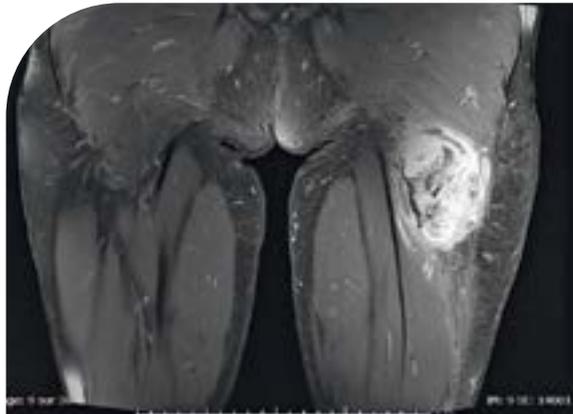


figure 2: Imagerie préopératoire de la tumeur: IRM transverse

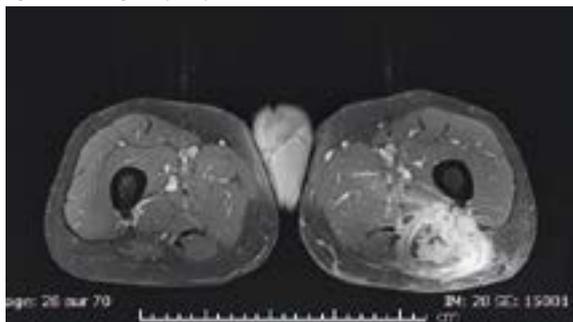


figure 3: Tumeur en place après dissection et exérèse du trajet de biopsie



figure 4: Tumeur excisée avec le nerf sciatique visible dans le fond de la cavité



figure 5: Lambeau en place avant fermeture



figure 6: Aspect postopératoire



figure 7: Radiographie postopératoire



RÉFÉRENCES

1. Méeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Le sarcome des tissus mous en France en 2015 : épidémiologie, classification et structuration de la prise en charge. Journal de Chirurgie Viscérale 2015 ; 152 (4), 224-32.
2. Jakob J, Schmolders J, Jakob J et al. Systematic planning of surgery for soft tissue sarcoma of the extremities. Chirurg. 2019 ; 90(6):441-446.
3. Steinau HU, Steinsträsser L, Hauser J et al. Soft tissue sarcoma: resection and plastic reconstruction. Chirurg. 2012 ; 83(7):673-84.



CONTACT / RENDEZ-VOUS SERVICE DE CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

| | |
|------------------------|--------------|
| CLINIQUE CHC HERMALLE | 04 374 70 70 |
| CLINIQUE CHC HEUSY | 087 21 37 00 |
| CLINIQUE CHC MONTLÉGIA | 04 355 50 15 |
| CLINIQUE CHC WAREMME | 019 33 94 41 |

SERVICE DE CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE

| | |
|------------------------|--------------|
| CLINIQUE CHC HERMALLE | 04 374 70 70 |
| CLINIQUE CHC HEUSY | 087 21 37 00 |
| CLINIQUE CHC MONTLÉGIA | 04 355 50 15 |
| CLINIQUE CHC WAREMME | 019 33 94 41 |

Traitements systémiques des sarcomes



Dr Stéphanie Maréchal

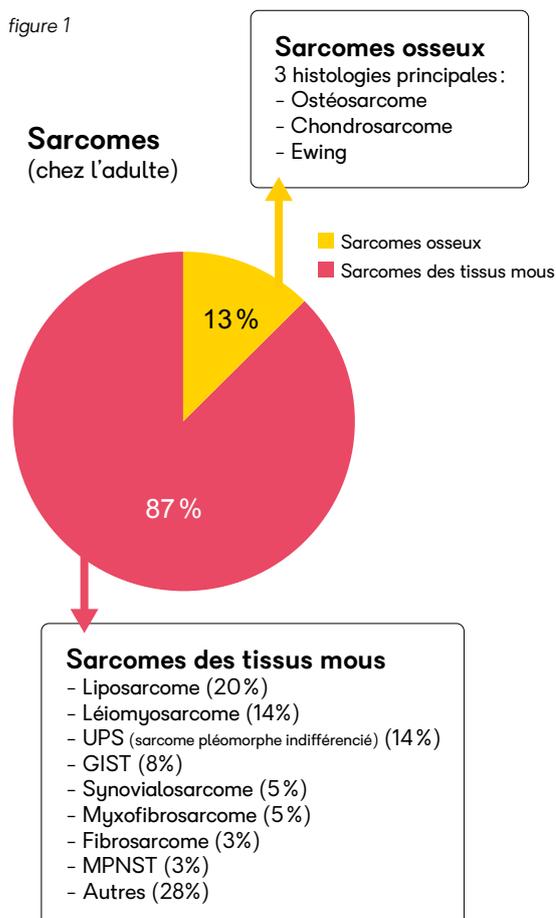
service
d'hémo-oncologie



QUELQUES ÉLÉMENTS D'ÉPIDÉMIOLOGIE

Les sarcomes sont des néoplasies **rare** (< 1% des cancers de l'adulte, environ 20% des cancers pédiatriques) qui se développent à partir des **tissus conjonctifs**: os, cartilage, muscle squelettique ou muscle lisse, fibroblastes, adipocytes ou encore cellules endothéliales. Ainsi, au vu du nombre important de tissus différents impliqués dans cette pathologie, il n'est pas étonnant de dénombrer **plus de 70 sous-types histologiques** différents !

figure 1



UPS = undifferentiated pleomorphic sarcoma; GIST = gastrointestinal stromal tumor (tumeur stromale gastro-intestinale); MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor (tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques)

Le diagnostic de sarcome peut se poser à tout **âge**, mais certains sous-types se retrouvent plus fréquemment dans certaines tranches d'âge : les rhabdomyosarcomes sont plus fréquents chez les jeunes enfants, les liposarcomes chez les adultes entre 40 et 50 ans, les chondrosarcomes chez les adultes de 30 à 60 ans, etc.

La plupart des sarcomes se développent de manière sporadique, c'est-à-dire sans étiologie identifiable. Des **facteurs favorisants**, d'ordre environnemental ou encore génétique, sont toutefois décrits dans certains cas : maladies génétiques (neurofibromatose de type 1, syndrome de Li-Fraumeni...), radiothérapie, exposition à des toxiques, à des virus (herpès, HIV), lymphœdème...

MULTIDISCIPLINARITÉ

La rareté de ces tumeurs d'une part et leur grande hétérogénéité d'autre part font de celles-ci un **défi diagnostique**, en particulier pour le pathologiste, qui doit déterminer non seulement le sous-type histologique, mais également son degré d'agressivité. C'est sur cette base que sera validée **la stratégie thérapeutique**, reposant sur une combinaison des 3 piliers que sont la **chirurgie**, la **radiothérapie** et enfin la **chimiothérapie/les traitements systémiques**.

Une concertation oncologique multidisciplinaire (COM) entre les différents spécialistes impliqués dans le traitement de ces tumeurs est indispensable et, ce aux différentes étapes de la prise en charge des patients : mise au point diagnostique, traitement, suivi. Outre le chirurgien, le radiothérapeute et l'oncologue, ont aussi un rôle crucial dans la discussion d'équipe : le radiologue, le nucléariste, mais aussi et surtout l'anatomopathologiste.

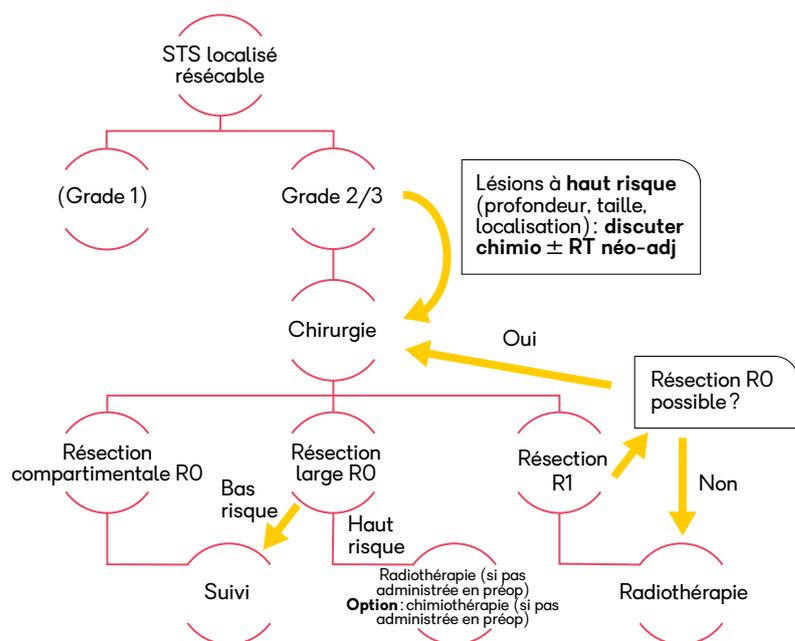
LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES SARCOMES DES TISSUS MOUS (STS)

Plusieurs objectifs sont visés :

- augmentation de la survie
- limitation des récurrences (locales et à distance)
- conservation fonctionnelle
- minimisation de la morbidité des traitements

Le « *standard of care* » pour la prise en charge de la maladie localisée est la chirurgie d'exérèse large, souvent combinée à la radiothérapie, elle-même administrée en pré- ou postopératoire (figure 2). La place de la chimiothérapie, que ce soit en néo-adjuvant ou en adjuvant, est moins bien définie et a longtemps été sujette à controverse.

figure 2. Algorithme de prise en charge des STS localisés a priori résecables (basé sur les guidelines de l'ESMO, 2018)



STS = soft tissue sarcoma; RT = radiothérapie; résection R0 = résection complète, marges microscopiquement négatives; résection R1 = résection complète macroscopiquement, mais marges positives au niveau microscopique

Elle peut être utilisée dans 3 situations : en néo-adjuvant, en adjuvant et en métastatique.

Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante doit être envisagée dans la prise en charge des sarcomes à haut risque, soit des lésions de **haut grade** (grade 2 ou 3 selon la FNCLCC), **profondes** et volumineuses (> 5 cm) siégeant aux **extrémités**. Par rapport à la chirurgie seule, on observe surtout un bénéfice pour les tumeurs de **plus de 10 cm**, en termes d'**amélioration de la survie globale** et de **réduction du risque de rechute à distance** (1-3).

L'indication est également à retenir en cas de nécessité de réduction de volume tumoral afin de **faciliter la chirurgie** d'exérèse. Cela est vrai notamment pour certaines histologies particulièrement chimio-sensibles, comme le sarcome synovial ou encore le liposarcome myxoïde de haut grade.

Quelles drogues ?

Le schéma standard est le schéma « **A+I** », qui associe la **doxorubicine**, une anthracycline, et l'**ifosfamide**, un agent alkylant. Ce traitement est administré en hospitalisation classique (>< hospitalisation de jour) pendant 3 jours consécutifs via un port-à-cathéter, à raison d'une cure toutes les 3 semaines pour un total de 3 cycles (sauf progression tumorale objectivée dans le décours du traitement néo-adjuvant).

Les principaux effets secondaires de ce schéma sont les suivants :

- asthénie
- alopecie
- toxicité digestive (dysgueusie, inappétence, mucite, nausées)
- toxicité cardiaque liée aux anthracyclines
- cystite hémorragique, prévenue par l'usage du mesna ou Uromitexan® (antidote de l'acroléine, catabolite urototoxique de l'ifosfamide)
- toxicité hématologique justifiant un usage systématique des facteurs de croissance stimulant la lignée granulocytaire

Des études ont été menées afin de voir s'il était plus intéressant d'opter en néo-adjuvant pour des thérapies davantage spécifiques de l'histologie (*histology-tailored neoadjuvant chemotherapy*, soit « HT »). Dans une étude européenne randomisée de phase 3 publiée en 2020, Gronchi et al. ont montré que tel n'était pas le cas (4). Dans cet essai, 5 sous-types histologiques, représentant 80% des sarcomes à haut risque des extrémités et du tronc, ont été pris en considération et traités soit par « A+I » soit par « HT », selon une randomisation « 1:1 ».

tableau 1 – ETUDE GRONCHI (4)

| HISTOLOGIE | CHIMIOTHÉRAPIE « SUR MESURE » (« HT ») |
|-----------------------------------|--|
| Liposarcome myxoïde de haut grade | Trabectedine |
| Léiomyosarcome | Gemcitabine + dacarbazine |
| Sarcome synovial | Ifosfamide |
| MPNST | Ifosfamide + etoposide |
| Sarcome pléomorphe indifférencié | Gemcitabine + docetaxel |

In fine, il s'est avéré qu'il n'y avait pas de différence au niveau de la survie sans progression (PFS; *progression free survival*) à 5 ans, mais que la survie globale (OS; *overall survival*) à ce stade était statistiquement améliorée par le schéma «A+I».

Afin de réduire le volume de la tumeur avant une chirurgie et d'éviter l'amputation, il est également possible d'utiliser la «perfusion de membre isolé» de chimiothérapie (TNF α et melphalan). Cette technique consiste à isoler de la circulation sanguine le membre où siège la lésion sarcomateuse par un garrot et une circulation extracorporelle. Elle permet de délivrer au patient des doses de chimiothérapie plus élevées qu'en cas d'administration générale⁽⁵⁻⁶⁾.

Chimiothérapie adjuvante

Les données sont également assez peu formelles dans le contexte adjuvant. Il ne s'agit en tout cas pas d'un standard et l'indication doit être discutée au cas par cas en COM et avec le patient, sur base de critères liés à la pathologie (grade, profondeur, taille, localisation) et au patient lui-même (performance status, comorbidités).

En cas de STS localisé de haut grade de plus de 5 cm, l'ajout d'une chimiothérapie postopératoire s'est avéré bénéfique en termes de contrôle à distance (HR 0.48 95% CI 0.26-89, $p=0.019$) et, de ce fait, en termes de survie sans progression⁽⁷⁾. Les caractéristiques associées à un plus grand bénéfice de la chimiothérapie adjuvante sont les suivantes : hommes entre 30 et 60 ans, tumeurs des extrémités, entre 5 et 10 cm, non léiomyosarcomes. L'intérêt d'un traitement postopératoire est plus marqué en cas de résection marginale qu'en cas de résection radicale. Notons que la chimiothérapie adjuvante ne doit en aucun cas remplacer une chirurgie optimale.

Lorsque l'indication est retenue, le schéma à privilégier reste le «A+I», selon les mêmes modalités qu'en néo-adjuvant (recommandation de catégorie 1 selon le NCCN).

Contexte métastatique

En situation métastatique, la chimiothérapie est administrée à visée palliative. Le but est ici de prolonger la survie en limitant l'impact des traitements sur la qualité de vie. Il s'agit donc de trouver le bon équilibre entre efficacité et tolérance.

De nombreuses drogues différentes sont disponibles, certaines étant plus spécifiques de l'un ou l'autre sous-type histologique. Malheureusement, les taux de réponse observés restent assez faibles...

Les **anthracyclines** restent incontournables, le premier choix depuis des dizaines d'années.

En 2018, l'association «doxorubicine + olaratumab (anticorps monoclonal dirigé contre le *platelet-derived growth factor receptor alpha*)» a été proclamée nouveau standard en 1^{ère} ligne thérapeutique des STS métastatiques sur base d'une étude de phase 1b/2. Toutefois, le bénéfice en survie globale annoncé par la phase 2 (+11,8 mois!) n'a pas été confirmé par la phase 3, et le remboursement de l'olaratumab a été stoppé⁽⁸⁾.

En situation métastatique, l'association «**doxorubicine + ifosfamide**» n'est à retenir qu'en cas de maladie très symptomatique, notamment car elle est beaucoup plus toxique que la doxorubicine seule.

L'**ifosfamide en monothérapie** est une option mais n'est pas conseillée pour les cas de léiomyosarcomes.

Le **pazopanib**, un TKI (inhibiteur de tyrosine kinases) ciblant VEGFR1-2-3, PDGFR α et β et c-KIT et inhibant l'angiogenèse et la croissance tumorale, est remboursé en 2^e ligne depuis 2012. Une étude de phase 2 menée par l'EORTC a donné des résultats en PFS à 3 mois de l'ordre de 44% pour les léiomyosarcomes, 49% pour les synoviosarcomes et seulement 26% pour les liposarcomes, raison pour laquelle cette dernière catégorie n'a pas été étudiée dans l'essai de phase 3 «PALETTE»⁽⁹⁾. Toutefois, des analyses ultérieures ont été réalisées sur les LPS, montrant une activité clinique potentielle chez ces patients exclus de PALETTE⁽¹⁰⁾. Toujours est-il qu'en Belgique, le traitement est remboursé indépendamment du sous-type histologique. La toxicité est généralement gérable si bien surveillée : mucite, nausées, diarrhée, hypertension artérielle, hépatotoxicité...

La **trabectédine**, un alkylant d'origine marine, est également approuvée depuis 2007 en 2^e ligne, principalement pour les liposarcomes. Cette chimiothérapie est administrée en 24 heures dans le cadre d'une courte hospitalisation. Elle permet d'obtenir un taux de réponse de 7,7% et une médiane de sur-

vie globale de 10,3 mois. La toxicité est tout à fait gérable (neutropénie, toxicité hépatique)⁽¹¹⁾.

L'association **dacarbazine + gemcitabine** fait mieux que la dacarbazine seule en termes de PFS et d'OS, notamment pour les léiomyosarcomes.

De même, l'association **gemcitabine + docetaxel** permet un gain en PFS et en OS plus important que la gemcitabine seule, en particulier pour les léiomyosarcomes toujours, mais également pour les autres sous-types histologiques.

Depuis 2018, **l'éribuline**, également utilisée en oncologie mammaire, est remboursée en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un liposarcome non résecable ayant déjà reçu un protocole de chimiothérapie à base d'anthracycline pour le traitement du stade avancé ou métastatique. Cette drogue a démontré sa supériorité en survie globale par rapport à la dacarbazine dans le cadre d'une étude de phase 3⁽¹²⁾.

D'autres traitements, plus ciblés, sont à discuter en fonction du sous-type histologique (tableau 2) :

Immunothérapie

A l'heure actuelle, il n'existe pas de remboursement en Belgique pour l'immunothérapie dans la prise en charge des sarcomes. Le pembrolizumab, un anti-PD1 largement utilisé notamment pour traiter les cancers pulmonaires non à petites cellules de stade IV, a été étudié dans le cadre de SARCO28⁽¹³⁾ et a montré des résultats encourageants pour certaines histologies de STS, comme l'UPS (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*, sarcome pléomorphe indifférencié) et le liposarcome dédifférencié.

Métastases pulmonaires

La chirurgie des métastases pulmonaires, sans chimiothérapie complémentaire, peut se discuter en l'absence de maladie extra-pulmonaire et à condition que les lésions soient complètement résecables. Un intervalle de 12 mois sans maladie avant le développement des lésions pulmonaires constitue un facteur de bon pronostic (lésions « métachrones »), contrairement aux éléments suivants : histologie « liposarcome » et « MPNST » (*malignant peripheral nerve sheath tumor*; tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques), âge supérieur à 50 ans⁽¹⁴⁾.

tableau 2 – THÉRAPIES CIBLÉES EN FONCTION DE L'HISTOLOGIE

| | |
|---|---|
| Synovite villonodulaire pigmentée et tumeur ténosynoviale à cellules géantes | Imatinib ou sunitinib (si chirurgie pas possible) |
| Angiosarcome | Taxanes, anti-angiogéniques |
| Sarcome alvéolaire des parties molles | Anti-angiogéniques, inhibiteurs mTOR |
| Tumeur des cellules épithélioïdes périvasculaires, lymphangioliéomyomatose et angiomyolipome récidivant | Inhibiteurs mTOR (cf. mutations de TSC1 ou TSC2) |
| Tumeur myofibroblastique inflammatoire | Crizotinib ou ceritinib cf. réarrangement ALK dans 50% des cas |
| Liposarcome bien différencié et liposarcome dédifférencié | Si inopérable : anthracyclines, éribuline ou trabectédine Amplification de CDK4 dans > 90% des cas → option : inhibiteurs CDK 4/6 |
| Léiomyosarcome utérin positif pour les récepteurs œstrogène/progestérone | Inhibiteurs de l'aromatase |

CONCLUSION

Les sarcomes sont des maladies rares et très hétérogènes, ce qui rend leur prise en charge particulièrement complexe.

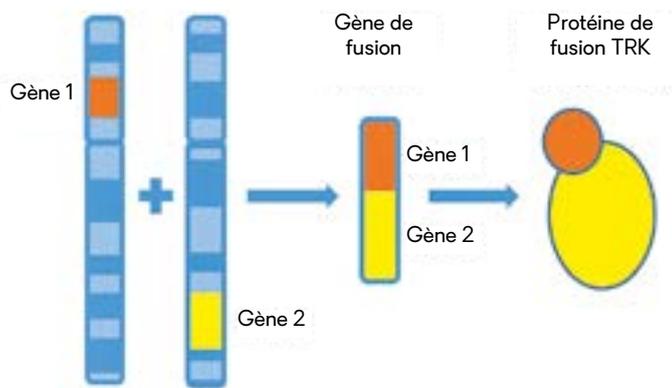
La chirurgie reste le principal traitement de ces pathologies, parfois en association avec la radiothérapie, que ce soit en pré- ou postopératoire.

La place des traitements systémiques dans la maladie localisée est moins bien définie et doit se discuter au cas par cas en équipe pluridisciplinaire et avec le patient.

En métastatique, nous disposons de nombreuses molécules, dont certaines très ciblées, mais nous observons malheureusement de faibles taux de réponse. La demande systématique d'un séquençage de nouvelle génération (NGS) ou encore d'une recherche de fusion NTRK (figure 3) devrait être effectuée afin de ne négliger aucune option thérapeutique chez ces patients.

Enfin, n'oublions pas la possibilité d'inclure ces patients dans d'éventuelles études cliniques.

figure 3. Fusion des gènes NTRK



Les gènes NTRK (pour « neurotrophic tyrosine receptor kinase ») permettent la production de protéines jouant un rôle dans le développement du système nerveux. Dans certaines tumeurs, les gènes NTRK subissent une translocation chromosomique résultant en la production d'une protéine anormale appelée protéine de fusion. Celle-ci est anormalement active, menant à un dérèglement cellulaire et au développement de divers types de cancers. Les thérapies ciblant les protéines TRK ont pour objectif de bloquer sélectivement l'activité de la protéine anormale, limitant ainsi la croissance et/ou la propagation des cellules cancéreuses l'exprimant.



CONTACT / RENDEZ-VOUS SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE

| | |
|------------------------|--------------|
| CLINIQUE CHC HERMALLE | 04 374 70 70 |
| CLINIQUE CHC HEUSY | 087 21 37 00 |
| CLINIQUE CHC MONTLÉGIA | 04 355 50 35 |
| CLINIQUE CHC WAREMME | 019 33 94 41 |

RÉFÉRENCES

1. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2001;37(9):1096-1103.
2. Cormier JN, Huang X, Xing Y et al. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4567-4574.
3. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1667-1672.
4. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020;38(19):2178-2186.
5. Verhoef C, de Wilt JH, Grünhagen DJ et al. Isolated limb perfusion with melphalan and TNF-alpha in the treatment of extremity sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2007; 8(6):417-427.
6. Assi T, Cavalcanti A, Le Cesne A et al. Neoadjuvant isolated limb perfusion in newly diagnosed untreated patients with locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities: the Gustave Roussy experience. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(9):1135-1141.
7. Rizk VT, Naghavi AO, Brohl AS et al. Chemotherapy improves distant control in localized high-grade soft tissue sarcoma of the extremity/trunk. *Clin Sarcoma Res* 10, 11 (2020).
8. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P et al. Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 323(13):1266-1276.
9. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9829):1879-86.
10. Samuels BL, Chawla SP, Somaiah N et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer*. 2017;123(23):4640-4647.
11. Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol*. 2014; 10(8 Suppl):s1-5.
12. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10028):1629-37.
13. Keung EZ, Burgess M, Salazar R et al. Correlative Analyses of the SARC028 Trial Reveal an Association Between Sarcoma-Associated Immune Infiltrate and Response to Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(6):1258-1266.
14. Billingsley KG, Burt ME, Jara E et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg*. 1999; 229(5):602-612.

Hypernéphrome : algorithme 2021 de prise en charge



Dr Geoffrey Matus
—
service d'hémo-oncologie



Dr Marie-Pascale Graas
—
service d'hémo-oncologie



Dr Christian Focan
—
service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

Le carcinome rénal (hypernéphrome ; HN) est le 9^e cancer chez l'adulte ; il touche préférentiellement l'homme par rapport à la femme avec un rapport de 1,5. Ainsi en 2016, plus de 1.800 Belges ont été diagnostiqués porteurs d'un HN. Son pic d'incidence se situe entre 60 et 70 ans ⁽¹⁾.

L'incidence de l'HN ré-augmente également depuis 30 ans du fait de la généralisation des examens d'imagerie abdominale et peut-être de facteurs environnementaux ⁽¹⁾. Le principal facteur de risque du cancer reste une insuffisance rénale chronique. Il existe des facteurs de risque plus limités comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle. On connaît aussi certaines maladies héréditaires de tumeur rénale, la plus connue étant la maladie de Von Hippel Lindau.

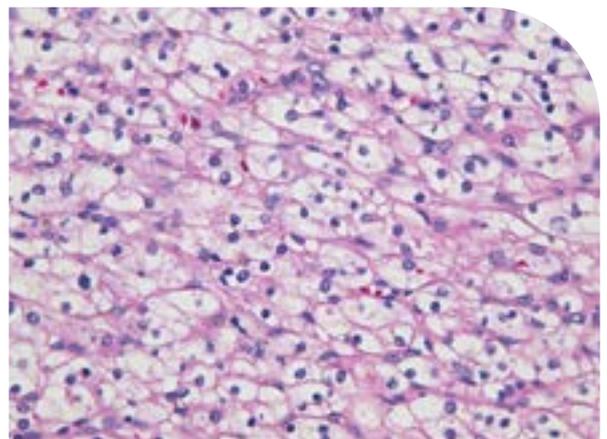
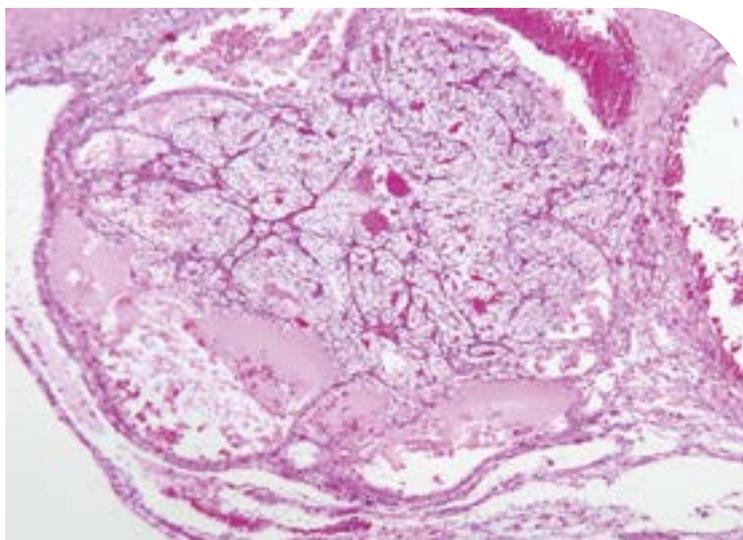


figure 2. Carcinome rénal à cellules claires. Grade 2. Noter présence de nucléoles bien apparents et de globules rouges (HE ; fort grossissement)

figure 1. Carcinome rénal à cellules claires ; images micro- et macrokystiques et extravasation de globules rouges (Hematoxyline éosine-HE ; faible grossissement)



En anatomie pathologique, 90% des tumeurs du rein sont des carcinomes à cellules claires (*renal cell carcinoma*; *RCC*). Septante-cinq pour cent sont composés uniquement de cellules claires (figures 1 et 2), 10 à 15% de tumeur tubulo-papillaire, moins de 5% de tumeur chromophile et 1% de carcinome des tubes collecteurs de Bellini ⁽¹⁾.

DIAGNOSTIC

La majorité des tumeurs sont diagnostiquées de manière fortuite (tumeur incidentale) sur des imageries abdominales réalisées pour des explorations de symptômes divers (figure 3).

Les formes symptomatiques se révèlent souvent par une hématurie macroscopique, des lombalgies, une masse au niveau du flanc pour les tumeurs volumineuses (figure 4).

La biopsie tumorale n'est pas faite systématiquement mais uniquement dans les cas où :

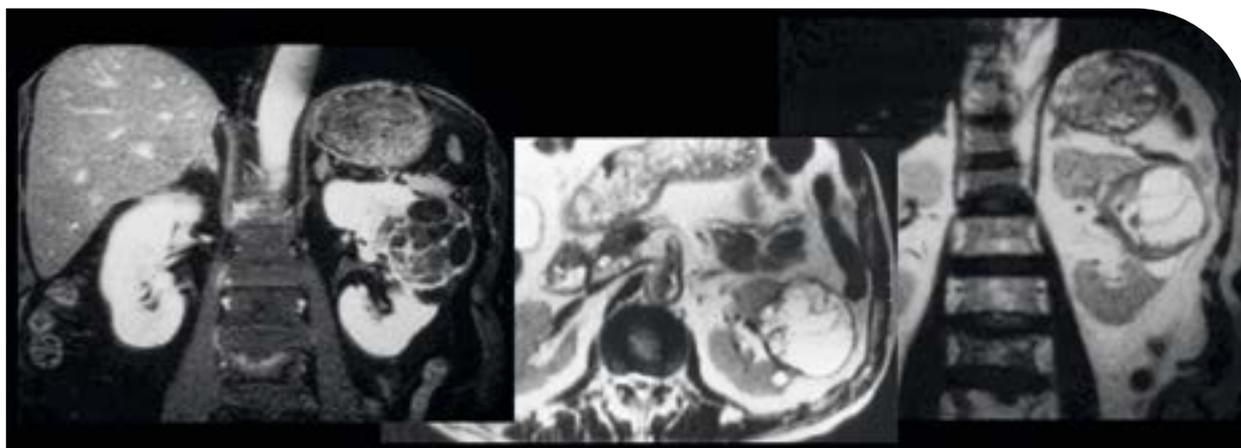
- il existe un doute diagnostique (lorsque la tumeur sur le scanner n'a pas d'aspect typique de carcinome)
- pour les petites tumeurs localisées chez un patient âgé avec de nombreux facteurs de comorbidité pour mieux apprécier l'agressivité tumorale avant de décider d'un traitement
- chez les patients avec des antécédents de tumeur extrarénale pour écarter une métastase

- chez les patients avec une tumeur du rein métastatique pour avoir une preuve histologique avant de débuter un traitement systémique



figure 3. CT Scan- Hypernéphrome de petite taille (flèche) résécable

figure 4. IRM- Volumineux hypernéphrome



PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La première chose à faire est de classer le patient selon son pronostic: favorable, intermédiaire ou mauvais. Une concertation multidisciplinaire oncologique (CMO/COM) systématique avant tout plan de traitement permettra ce classement⁽²⁻⁴⁾. Sur le plan anatomopathologique, on définira le grade nucléaire histo-pronostique de Fuhrman, référence utilisée en routine à travers le monde⁽³⁾.

Sur le plan clinique, le système le plus souvent utilisé, pour établir le pronostic des personnes atteintes d'un carcinome métastatique à cellules rénales, est l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)⁽⁴⁾. Il est constitué des 6 prédicteurs (facteurs de risque) suivants :

1. Karnofsky inférieur à 80 %
2. Hémoglobine inférieure à la norme
3. Temps entre le diagnostic et le traitement (moins d'un an)
4. Calcium corrigé supérieur à 10 mg/dl
5. Taux de plaquettes supérieur à la norme
6. Taux de neutrophiles supérieur à la norme

Sur cette base, les patients seront classés en fonction du nombre de facteurs de risque :

- 0 facteur de risque = pronostic favorable
- 1 à 2 facteurs de risque = pronostic intermédiaire
- 2 à 3 facteurs de risque = pronostic mauvais

Les algorithmes de traitement actualisés sont alors proposés⁽⁵⁾ :

- La chirurgie reste un traitement de référence pour le cancer du rein, soit une chirurgie conservatrice par néphrectomie partielle, soit une néphrectomie élargie.
- Il existe également des traitements ablatifs par radiofréquence par voie percutanée pour des tumeurs limitées en taille à maximum 4 cm.
- Il existe également une surveillance active chez les patients âgés avec des facteurs de comorbidité pour les lésions de petite taille (moins de 4 cm).
- Le traitement ciblé systémique par traitement anti-angiogénique et immunothérapie se pose chez les patients avec un cancer avancé.

Sur les dernières années, les associations thérapeutiques ont clairement modifié le pronostic à terme de ces cancers métastatiques.

Il ne faudrait cependant pas oublier qu'une rémission « spontanée » de métastases peut être parfois observée après une résection de la tumeur rénale primitive ; aussi, un patient « truffé » de métastases peut rester asymptomatique pour des périodes très

prolongées. Nous avons bien souvenance d'un patient d'une septantaine d'années adressé pour soins palliatifs, vu la découverte de métastases cérébrales, entré en rémission complète après résection de la tumeur primitive, et de cet autre patient d'une quarantaine d'années, porteur de métastases pulmonaires importantes et bilatérales, resté plus d'un an sans aucun symptôme (observations personnelles CF non publiées).

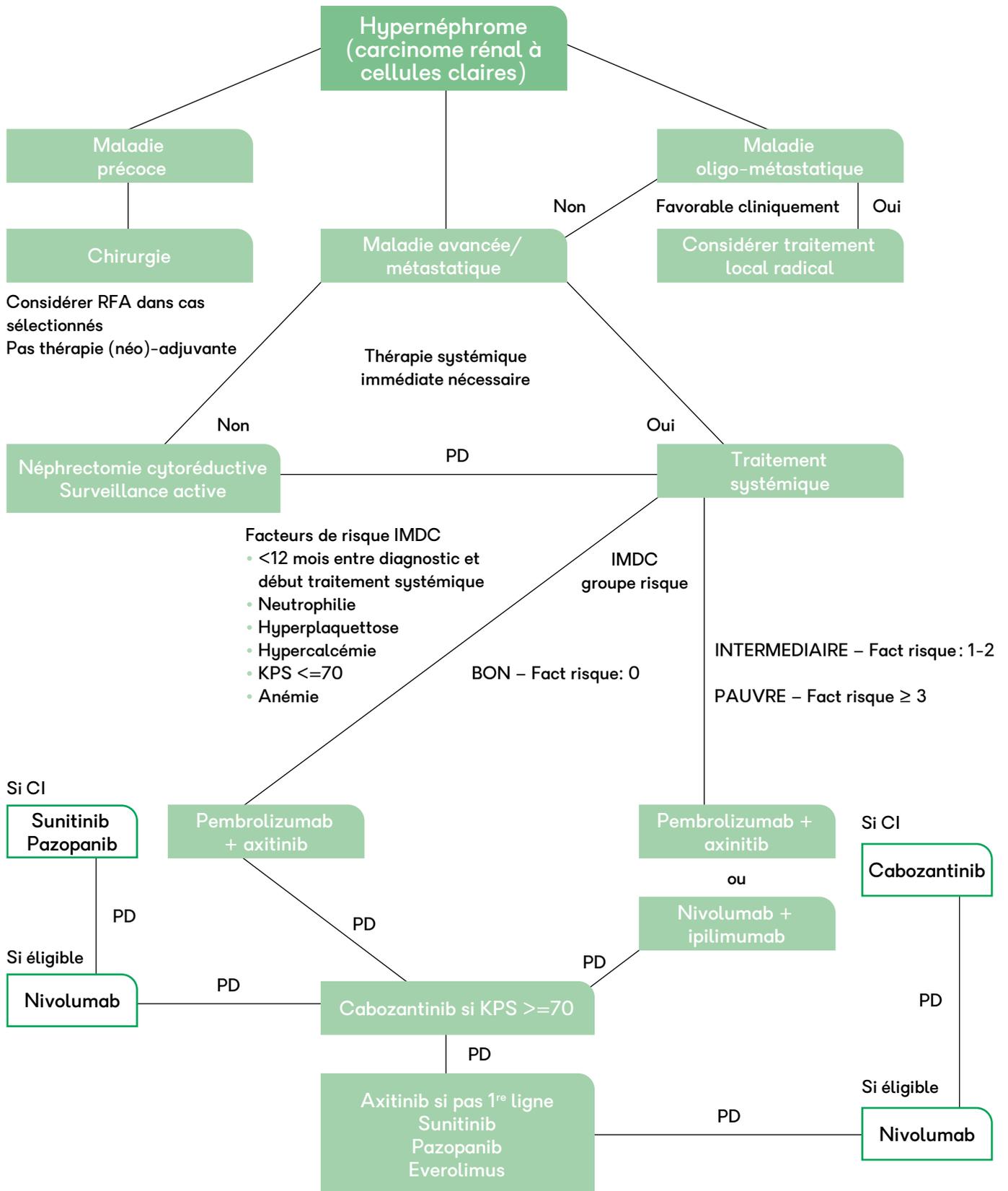
CHIRURGIE

Néphrectomie cytoréductrice chez les patients métastatiques

Existe-t-il une place pour la néphrectomie cytoréductrice chez les patients métastatiques⁽⁴⁾ ? Une revue récente appliquant ce principe de traitement dans la vraie vie, donc en dehors de tout essai clinique structuré, laisse cependant entrevoir une meilleure survie après néphrectomie cytoréductrice (HR-hazard ratio: 1.6) chez les sujets métastatiques⁽⁶⁾. L'algorithme de prise en charge défini par la BSMO (*Belgian Society of Medical Oncology*) considère d'ailleurs cette éventualité pour les sujets métastatiques dont l'état ne nécessite pas un traitement systémique immédiat (tableau 1).

**LE CARCINOME RÉNAL
(HYPERNÉPHROME),
9^E CANCER CHEZ
L'ADULTE, TOUCHE
PRÉFÉRENTIELLEMENT
L'HOMME.**

tableau 1 – **ALGORITHME DE TRAITEMENT PROPOSÉ PAR LA BSMO** (*Belgian Society of Medical Oncology*) **SUR LE NIVEAU D'ÉVIDENCE ET LES CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE** ⁽²¹⁾



PD: progressive disease (maladie en progression); KPS: Karnosky performance status (indice de Karnosky); IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium (données internationales du consortium hypernéphrome métastatique); CI: contre-indication; RFA: radio-fréquence.

Mais deux études randomisées récentes ayant inclus un grand nombre de sujets sont rentrées négatives sur ce point. Il faut cependant faire remarquer qu'actuellement et donc dans ces deux études, les patients reçoivent tous un traitement médical.

L'essai *Surtime* de phase III évalue le moment optimal de la néphrectomie cytoréductrice par rapport à la thérapie ciblée. Cent patients ont été randomisés entre une néphrectomie immédiate suivie par le Sunitinib versus 3 cycles de Sunitinib suivis d'une néphrectomie cytoréductrice plus Sunitinib. Avec un recul de 3,3 ans, aucune différence significative n'a été observée en termes de survie sans progression⁽⁷⁾.

Le deuxième essai *Carmena* inclut 450 patients randomisés entre une néphrectomie plus Sunitinib versus Sunitinib seul⁽⁸⁾. Avec un recul de 51 mois, la survie globale des sujets traités était similaire dans les deux groupes. La conclusion montre que la néphrectomie n'est plus recommandée chez les patients de pronostic intermédiaire ou mauvais non symptomatique de leur tumeur primitive, chez lesquels un traitement médical est indiqué. Une néphrectomie doit être envisagée essentiellement chez les patients symptomatiques ou chez les patients chez qui une stratégie d'exérèse complète de la tumeur primitive et de ses oligo-métastases apparaît possible⁽⁸⁾.

Chirurgie des métastases

Une revue systématique via une méta-analyse de 8 études qui comprenait 2.267 patients a montré une augmentation de survie spécifique après métastectomie de lésions pulmonaires, hépatiques ou pancréatiques⁽⁹⁾.

Il est donc recommandé de considérer un geste chirurgical sur les métastases en cas de lésion unique ou de maladie oligométastatique lorsque l'état général le permet. Les conditions idéales sont : un délai de plus de 2 ans entre le diagnostic et l'apparition des lésions secondaires, un grade de Fuhrman bas et si la résection peut être complète.

Radiothérapie

A l'ASCO 2020, on évoque la possibilité d'améliorer la survie globale chez les patients oligométastatiques, avec maladie à pronostic favorable ou intermédiaire, en associant à un inhibiteur de tyrosine kinase une radiothérapie stéréotaxique ou une radiothérapie classique à des doses relativement élevées ($\geq 8-10$ grays)⁽¹⁰⁾.

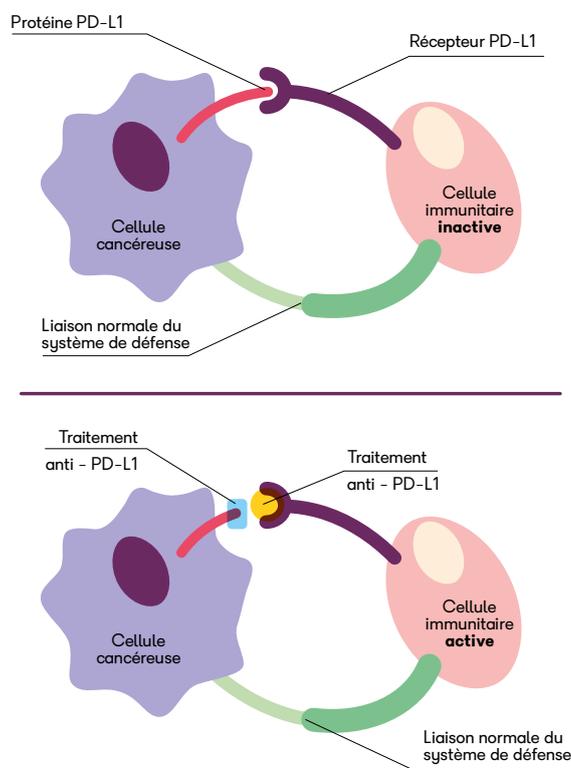
Traitement médical

Il conviendra de rappeler que le traitement adjuvant éventuel après chirurgie à visée curative n'a pas d'indication. Une indication néo-adjuvante selon les mêmes lignes que celles développées pour la maladie métastatique sera parfois considérée comme une maladie avancée locorégionale.

Maladie avancée ou métastatique

Jusqu'en 2005, le traitement médical du cancer du rein métastatique reposait sur les cytokines. De 2005 à 2015, les thérapies ciblées ont transformé les pratiques thérapeutiques soit par inhibition directe de l'action du *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF) sur les récepteurs (VEGFR; VEGF receptor), soit par inhibition des voies AKT/mTOR⁽¹¹⁾. En 2015, l'immunothérapie par inhibiteur du check-point immunitaire a représenté une avancée thérapeutique significative. Les molécules disponibles sont le Nivolumab (anti-PDL1), le Pembrolizumab (anti-PDL1) et l'Ipilimumab (anti-CTL A4)⁽¹²⁻¹⁵⁾ (figure 5).

figure 5. Exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab)



Les dernières études menées en **première ligne** dans le cancer du rein métastatique nous montrent (tableau 2) :

- L'étude CHECKMATE-214 comparant Nivolumab + Ipilimumab (bras immunothérapie) versus Sunitinib (tyrosine kinase inhibiteur). Avec un suivi de 32,4 mois, chez les patients de groupe intermédiaire et mauvais, le bras immunothérapie apparaît supérieur en termes de taux de réponses tumorales et de survie avec une survie médiane non atteinte versus 26 mois dans le bras Sunitinib⁽¹³⁾. Il est à noter également un taux de réponse complète de 11,3 % de la population chez les patients traités par double immunothérapie versus 1,8 % pour le bras Sunitinib (sachant que ce taux peut monter à 14 % chez les patients PDL1 positif)⁽¹³⁾.
- L'étude KEYNOTE-426 comparant le Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib avec un suivi de 12,8 mois. L'association immunothérapie plus TKI montre une survie sans progression de 15 versus 11 mois et un taux de réponse objectif de 59,3 % versus 35 %. Le taux de réponse complète est également meilleur (5,8 % versus 1,9 %)⁽¹⁴⁾.
- L'étude JAVELIN RENAL 101 comparant l'Avelumab plus Axitinib versus Axitinib versus Sunitinib. Chez les patients exprimant le PDL1, la survie sans progression était de 13,8 mois dans l'association immunothérapie plus TKI versus 11,1 mois dans le bras Sunitinib. Les taux de réponses objectives et de réponses complètes sont respectivement de 55,2 % et 4,4 % versus 25,5 % et 2 % dans le groupe Sunitinib⁽¹⁵⁾.
- Par ailleurs, aussi en première ligne, l'étude CABOSUN a montré la supériorité du Cabozantinib sur le Sunitinib⁽¹⁶⁾ (figure 6).

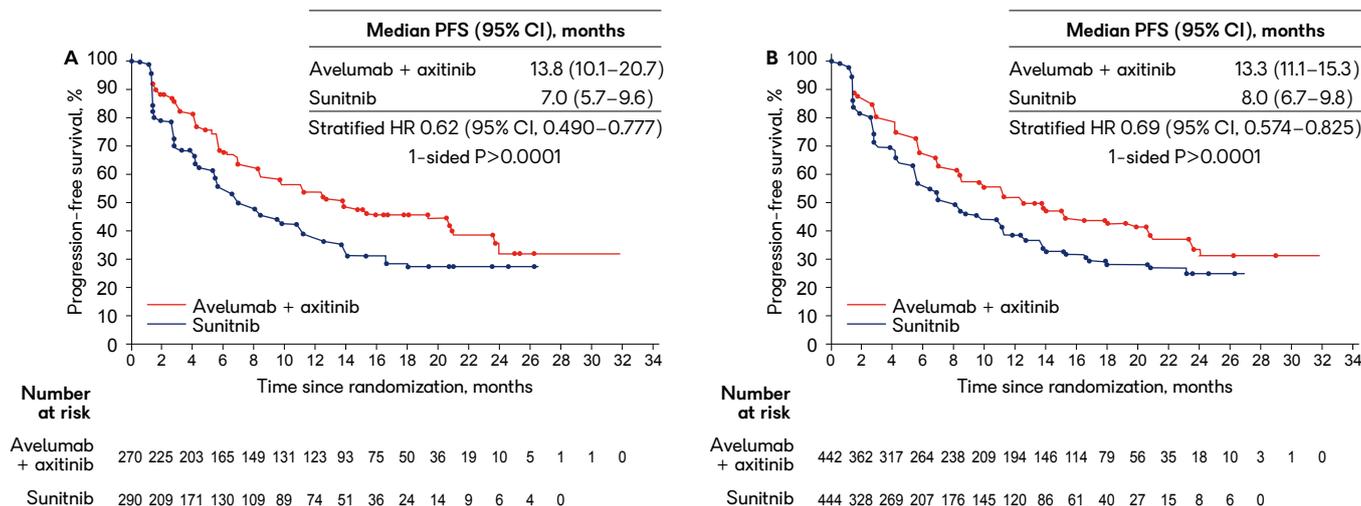
Dès lors, en **première ligne**, chez les patients de bon pronostic, il est recommandé d'utiliser une association Pembrolizumab – Axitinib ou l'association Avelumab – Axitinib. Chez les patients de pronostic intermédiaire ou mauvais, il est recommandé avec le même niveau de preuve, l'association Pembrolizumab – Axitinib, Avelumab – Axitinib ou Nivolumab – Ipilimumab.

Aussi, au vu du résultat d'essais tout récents publiés cette année, les associations Nivolumab-Cabozantinib⁽¹⁷⁾ ou Pembrolizumab-Levatinib⁽¹⁸⁾ pourront bientôt être proposées en première ligne. Ces travaux montrent que chez les patients en traitement pour un cancer rénal à cellules claires, l'association Nivolumab et Cabozantinib peut entraîner un bénéfice en termes de réponse tumorale, de survie et de qualité de vie, comparativement au Sunitinib seul⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Par ailleurs, un essai randomisé paru en février 2021 a montré qu'un traitement combiné par le Lenvatinib (inhibiteur du VEGF) plus Pembrolizumab est aussi associé à une survie globale significativement plus longue comparativement au Sunitinib seul⁽¹⁸⁾.

Pour la **deuxième ligne** de traitement, après progression sous immunothérapie ou TKI, le Cabozantinib, inhibiteur de tyrosine kinase, semble bien le traitement de choix. L'étude METEOR menée sur 658 sujets comparant le cabozantinib à l'everolimus a montré un bénéfice en survie globale, survie sans progression et taux de réponses⁽¹⁹⁾.

Pour la **troisième ligne**, en Belgique, nous avons la chance d'avoir le remboursement des molécules suivantes : axitinib ; cabozantinib ; everolimus ; pazopanib ; sorafenib et sunitinib.

figure 6. Etude Javelin. Survie sans progression (PFS; progression free survival) dans la population PD-L1 positive et dans la population globale



Le tableau 2 résume les possibilités de traitements remboursés en Belgique en fonction des lignes de traitement établies par le groupe de travail de la BSMO (*Task force RCC; Belgian Society of Medical Oncology*)⁽²¹⁾

tableau 2 – **DERNIÈRES DONNÉES D'EFFICACITÉ DES ASSOCIATIONS EN PREMIÈRE LIGNE DES TRAITEMENTS DU CANCER DU REIN MÉTASTATIQUE**

| TRAITEMENTS | TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE | TAUX DE RÉPONSE COMPLÈTE | SURVIE SANS PROGRESSION (MOIS) |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Nivolumab-Ipilimumab* | 42% | 11,3% | 8,2 |
| Pembrozilumab-Axitinib | 59,3% | 5,8% | 15,1 |
| Avelumab-Axitinib** | 55,2% | 4,4% | 13,8 |

* Patients des groupes avec pronostic intermédiaire et mauvais

** Dans le groupe PD-L1 positif

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le traitement du cancer rénal métastatique a évolué rapidement sur les dernières années⁽¹⁻²⁻²⁰⁻²¹⁾. Il y a quelques années encore, le seul traitement était les cytokines. Actuellement, le traitement par inhibiteur de TKI et les inhibiteurs de check-point sont leaders.

Un traitement personnalisé est probablement un choix optimal en fonction des différents facteurs de risque, de la vitesse d'évolution de la maladie et du volume tumoral. Il reste encore beaucoup d'inconnues sur la prise en charge des carcinomes rénaux «*non clear cell*».



CONTACT / RENDEZ-VOUS SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
 CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 00
 CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 35
 CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 41

RÉFÉRENCES

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F, Znaor A et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015 Mar; 67(3): 519-30.
2. Singh D, Singh D. Current updates and future perspectives on the management of renal cell carcinoma. *Life Sci*. 2021 Jan 1; 264:118632.
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982; 6: 655-663.
4. Jiang G, Chen S, Chen M. Exploration of IMDC model in patients with metastatic renal cell carcinoma using targeted agents: a meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2020 May-Jun; 46(3): 328-340.
5. Bersanelli M, Buti S, Rizzo M. The need for new algorithms of treatment sequencing in clear cell metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Apr; 21(4): 401-412.
6. Ljungberg B, Sundqvist P et al. Survival advantage of upfront cytoreductive nephrectomy in patients with primary metastatic renal cell carcinoma compared with systemic and palliative treatments in a real-world setting. *Scand J Urol* 2020 Dec; 54(6): 487-492.
7. Bex A, Mulders P, Jewett M et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019 Feb 1; 5(2): 164-170.
8. Grant M, Szabados B, Kuusk T, Powles T, Bex A. Cytoreductive nephrectomy: does CARMENA (Cancer du Rein Métastatique Néphrectomie et Antiangiogéniques) change everything? *Curr Opin Urol*. 2020 Jan; 30(1): 36-40.
9. Tenold M, Ravi P, Kumar M et al. Current Approaches to the Treatment of Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar; 40:1-10.
10. Siva S, Kothari G, Muacevic A et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: Renaissance of an overlooked approach. *Nature Reviews Urology* 2017; 14(9).
11. El Ali ZL, Van Brummelen D, Wolter P, Focan C, Matus G and the BSMO Renal Cancer Task Force Group. Management and systemic treatment of clear cell metastatic renal cell carcinoma: BSMO expert panel recommendations. *Belg J Med Oncol* 2015; 9(1): 16-24.
12. Hanna KS. A review of checkpoint inhibitors in the management of renal cell carcinoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Mar; 26(2): 445-458.
13. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O et al. CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Oct; 20(10): 1370-1385.
14. Powles T, Plimack ER, Soulières D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (12): 1563-1573.
15. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020 Aug; 31(8): 1030-1039.
16. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 591-597.
17. Stukalin I, Wells JC, Graham J et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol*. 2019 Apr; 26(2): e175-e179.
18. Motzer R, Alekseev B, Rha SY. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 Feb 13.
19. Choueiri TK, Escudier B, Thomas Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jul; 17(7): 917-927.
20. Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms *Curr Treat Options Oncol* 2017 Mar; 18(3): 18.
21. Delafontaine B, De Backer C, Beuselinck B et al. On behalf of the BSMO Uro-Oncology Task Force Group. An update on the management of metastatic clear-cell renal cell carcinoma: the BSMO expert panel recommendations. *Belg J Med Oncol* 2020; 14(2): 56-70.

Itinéraire clinique en oncologie « tête et cou » au Groupe santé CHC



Dr Stéphanie Maréchal

service d'hémo-oncologie

ITINÉRAIRE CLINIQUE : DÉFINITION

Selon la *European Pathway Association*, un itinéraire clinique (*clinical pathway*) est une intervention complexe destinée à réaliser une prise de décision collective et à organiser un processus de soins pour un groupe de patients bien défini durant une période de temps bien définie⁽¹⁾.

Les caractéristiques d'un itinéraire clinique idéal sont reprises ci-dessous :

1. déclaration explicite des objectifs et des éléments-clés des soins, en se basant sur les preuves, la « *best practice* » et les attentes ainsi que les caractéristiques des patients
2. facilitation de la **communication** entre les membres de l'équipe, ainsi qu'entre celle-ci et les patients
3. **coordination** du processus de soins, via la coordination des rôles et des activités de l'équipe multidisciplinaire
4. documentation, suivi et **analyse des résultats**
5. **identification des ressources** appropriées

Un IC (itinéraire clinique) est un processus centré sur le patient qui peut être mis en place au sein d'un établissement de santé, dans un réseau de soins ou encore dans le cadre de l'exercice libéral, lorsque les professionnels se coordonnent entre eux.

POURQUOI UN ITINÉRAIRE CLINIQUE ?

Il s'agit d'une méthode d'évaluation et d'amélioration des soins prodigués aux patients. Ainsi, l'objectif d'un IC est de proposer une **prise en charge optimale et efficiente** en respectant les règles de bonne pratique via la **planification**, la **rationalisation** et la **standardisation** de la prise en charge médicale et paramédicale, qui se voit ainsi simplifiée. La mise en œuvre d'un IC permet également de limiter la variabilité des pratiques (standardisation).

Le gain d'efficacité obtenu via ce processus se traduit en pratique par :

- des soins de **meilleure qualité** (plus de sécurité, moins de complications)
- un **gain de temps**
- une **réduction du stress** (pour le patient et les équipes)
- un **bénéfice économique**
- une plus grande **satisfaction** du patient

Les patients pris en charge dans le cadre d'une tumeur de la sphère ORL sont d'excellents candidats à l'utilisation d'un IC tant leur prise en charge est complexe et implique de nombreuses étapes et de multiples intervenants. En effet, il s'agit généralement d'individus présentant des facteurs de risque et autres comorbidités dont il faut tenir compte afin de leur proposer le traitement le plus adapté et de réduire au minimum le risque de complications. L'application d'un IC constitue donc un véritable atout dans la prise en charge globale de ces patients.

UN IC POUR ATTEINDRE LES « INDICATEURS DE QUALITÉ » DÉFINIS PAR LE KCE ?

Dans un rapport de 2019, le KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé) a établi, avec l'aide d'experts de terrain, une liste d'indicateurs de qualité et d'objectifs à atteindre pour prétendre à la bonne prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués avec une néoplasie « tête et cou »⁽²⁾. Au total, ce sont 12 indicateurs qui ont été énoncés, soit autant d'éléments, ou « domaines », pour lesquels une amélioration de la qualité des soins est souhaitable sur le plan national (tableau 1). Ils concernent les différentes étapes de la prise en charge que sont le diagnostic, la stadification et le traitement.

tableau 1 – **APERÇU DES 12 INDICATEURS DE QUALITÉ RELATIFS AU DIAGNOSTIC ET AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA TÊTE ET DU COU (DIAGNOSTIC ÉTABLI ENTRE 2009 ET 2014) ET RÉSULTATS SUR LE PLAN NATIONAL (KCE, 2019)**

| | INDICATEUR DE QUALITÉ | RÉSULTAT (%) | OBJECTIF (%) |
|----|--|---------------------|---------------------|
| 1 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou non métastatique chez qui un examen par IRM et/ou un CT-scan avec produit de contraste de la tumeur primaire et des ganglions lymphatiques de drainage a été effectué avant le traitement curatif | 82,5 | 90 |
| 2 | A. Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou dont le stade clinique (classification cTNMa) a été rapporté au Registre du cancer | 80,5 | 95 |
| | B. Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et traités par chirurgie, dont le stade pathologique (classification pTNMa) a été rapporté au Registre du cancer | 78,4 | 95 |
| 3 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou chez qui un examen par PET(/CT) au FDG a été effectué avant le début du traitement • stade clinique I/II • stade clinique III/IV | 22,9 | ≤ 5 |
| | | 47,6 | ≥ 90 |
| 4 | Délai médian entre le diagnostic et le début du premier traitement curatif | 32 jours | - |
| 5 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou de stade précoce (stade clinique I ou II) ayant bénéficié d'un traitement unimodal (par ex. uniquement radiothérapie ou uniquement chirurgie) | 78,1 | 80-85 |
| 6 | Proportion de patients atteints d'un cancer du larynx de stade T4a non métastatique chez qui une résection complète du larynx a été effectuée (laryngectomie totale) | 62,9 | ≥ 80 |
| 7 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou qui ont été traités par radiothérapie postopératoire et chez qui la radiothérapie a été complétée dans les treize semaines suivant l'intervention chirurgicale | 48,5 | ≥ 90 |
| 8 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé (stades III et IV) non métastatique, présentant un bon état général, ayant été simultanément traités par une radiothérapie primaire et une chimiothérapie à base de sels de platine (à l'exception des patients ayant un cancer du larynx de stade T4a) | 58,2 (≤ 70 ans) | 75-80 (≤ 70 ans) |
| 9 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou avec métastases localisées dans les ganglions lymphatiques, ayant été traités par une (chimio) radiothérapie primaire et ayant bénéficié d'une évaluation diagnostique du cou par PET/CT ou DW-MR réalisée dans les 10 à 16 semaines après la fin du premier traitement | 32,7 | 80 |
| 10 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou de stade cNOMO/x et de tout stade T (à l'exception d'un cancer glottique de stade T1), chez qui une dissection élective des ganglions lymphatiques du cou a été réalisée | 56,4 | ≥ 90 |
| 11 | Proportion de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou décédés au cours des 30 jours • suivant la chirurgie • suivant la radiothérapie | 2,2 | < 5 |
| | | 4,0 | < 5 |
| 12 | Survie absolue/relative à 5 ans après l'établissement du diagnostic | 49,2/55,0 | - |

IRM : imagerie par résonance magnétique ; CT scan : computed tomography, tomographie assistée par ordinateur ou tomodensitométrie ; PET(/CT) scan au FDG : tomographie par émission de positons/tomodensitométrie au fluorodésoxyglucose ; DW-MR : imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion

Les principaux points à améliorer semblent donc être les suivants :

- transmission des données au Registre du cancer (cTNM et pTNM)
- nécessité de réaliser davantage de bilans d'extension par PETscanner pour les stades III/IV et moins pour les stades I/II
- réduction du délai entre le diagnostic et le début du premier traitement à visée curative
- réduction du délai entre la chirurgie et la fin de la radiothérapie (idéalement inférieur à 13 semaines)
- amélioration du suivi des patients N+ (avec atteinte ganglionnaire) par la réalisation d'un bilan par PETscanner ou IRM dans les 10 à 16 semaines post-traitement

L'usage systématique d'un itinéraire clinique ne peut qu'aider à atteindre ces différents objectifs.

INTÉRÊTS DE L'IC EN ONCOLOGIE « TÊTE ET COU » : RAPIDE REVUE DE LA LITTÉRATURE

Une étude publiée en 2002 au sujet de 212 patients ayant subi une chirurgie lourde pour un cancer des voies aérodigestives supérieures a évalué l'évolution de différents paramètres avant ($n = 87$), pendant ($n = 43$) et après implémentation d'un itinéraire clinique ($n = 82$). Celui-ci a permis : **une réduction de la durée de séjour** de 13 à 8 jours (de 2,2 à 1,1 jours pour les séjours en soins intensifs), **une réduction du coût** de prise en charge pour l'hôpital de l'ordre de 40 %, **une réduction de l'incidence des pneumonies postopératoires** de 12 % à 1 % et enfin, une **diminution du taux de réadmission** de 18 % à 11 %⁽³⁾.

A la fin des années 2000, une étude rétrospective portant sur une cohorte de 127 patients (suivis de 2007 à 2009) ayant subi une reconstruction par lambeau libre, a étudié l'impact d'un IC sur le devenir postopératoire à court terme de ces patients. Une nette **réduction du taux de réintervention** a été constatée, celui-ci passant de 35,8 à 15,2 % ($p = 0.001$)⁽⁴⁾.

Dans une publication parue en 2017, Yetzer et al. ont montré que l'utilisation d'un IC chez 66 patients opérés par chirurgie microvasculaire avait permis de **réduire les durées de séjour** et d'augmenter les sorties d'hospitalisation endéans les 7 jours postopératoires. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes d'infections postopératoires, d'admissions en soins intensifs et de reprises chirurgicales urgentes⁽⁵⁾.

Plus récemment, en 2019, des paramètres similaires ont été évalués après mise en œuvre d'un IC auprès de patients ayant bénéficié d'une reconstruction par lambeau libre : **réduction des durées de séjour, du taux de réadmission, du taux d'admission en unité de soins intensifs**, stabilité du taux de complications. Le suivi à 2 ans a montré que ces résultats favorables se maintenaient au fil du temps⁽⁶⁾.

De nombreuses autres études vont globalement dans le même sens, tant dans le domaine de l'oncologie « tête et cou »⁽⁷⁻⁹⁾, que dans le cadre d'autres pathologies oncologiques⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

ITINÉRAIRE CLINIQUE « ONCO TÊTE ET COU » AU GROUPE SANTÉ CHC

Les étapes

L'IC utilisé au Groupe santé CHC pour les patients « tête et cou » comporte 2 grandes phases : la phase diagnostique (figure 1) et la phase chirurgicale.

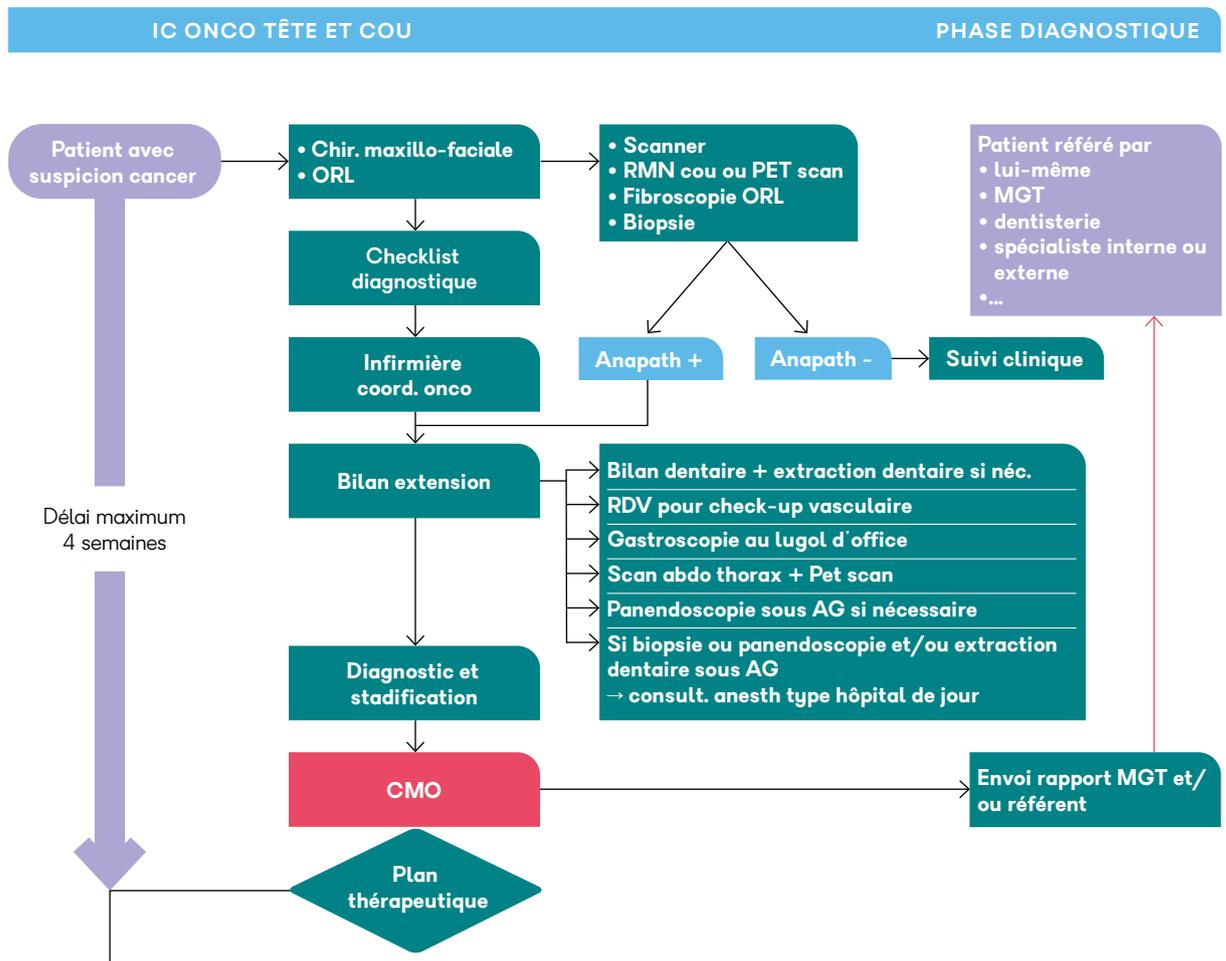
Le patient est généralement adressé en **consultation d'ORL ou de chirurgie maxillo-faciale** par son médecin traitant, son dentiste ou encore par un spécialiste intra- ou extrahospitalier. Le chirurgien examine le patient et réalise un **premier prélèvement biopsique**. Il établit ensuite, sur base de son examen clinique, la liste des examens à prévoir afin de compléter la mise au point (**bilan d'extension**, recherche de **lésions synchrones** éventuelles). L'infirmière coordinatrice dédiée à la pathologie « tête et cou » entre en scène à cette étape du processus et a pour mission d'**organiser le bilan dans les plus brefs délais**.

Notons qu'en plus des examens techniques, la check-list diagnostique permet d'envisager d'emblée un contact avec le service **diététique**, le **tabacologue** ou encore une prise en charge **psychologique** si cela semble indiqué et/ou si le patient le demande.

Une fois que le bilan a été effectué et que tous les éléments utiles au diagnostic et à la stadification sont disponibles, le dossier est discuté en **CMO** et un **plan thérapeutique** est défini. Celui-ci est transmis sous forme de courrier au médecin qui a initialement adressé le patient, mais également à tous les futurs intervenants concernés.

En fonction de la nature du plan de traitement, il est exposé au patient par le chirurgien (si chirurgie première) ou bien par l'oncologue (si chimiothérapie d'induction, radio-chimiothérapie exclusive ou traitement systémique à visée palliative en cas de maladie métastatique).

figure 1 – PHASE DIAGNOSTIQUE DE L'IC ONCO « TÊTE ET COU » DU GROUPE SANTÉ CHC



RMN : Résonance Magnétique Nucléaire ; MGT : Médecin Généraliste Traitant ; AG : Anesthésie Générale ; CMO : Concertation Multidisciplinaire d'Oncologie

Notons qu'en cas d'indication de radiothérapie au niveau de la cavité buccale, un **bilan dentaire** rapide est indiqué afin d'effectuer les soins nécessaires au préalable (cf. risque d'ostéonécrose de la mâchoire).

L'IC détaille également la **phase chirurgicale** de manière tout à fait exhaustive pour tout patient devant subir une intervention dans le cadre de son diagnostic oncologique: bilan préopératoire (consultation d'anesthésie et bilan cardiologique), mise au point vasculaire dans l'éventualité d'une reconstruction par lambeau, planification du séjour (en soins intensifs puis en salle banalisée), commande de sang, matériel à prévoir pour l'intervention en tant que telle, indication de trachéotomie, surveillance postopératoire à réaliser par le nursing (plaies, pansements, trachéotomie), prise en charge

postopératoire précoce par le service diététique, le kinésithérapeute, la logopède, le service social (convalescence ou revalidation)...

Ainsi, l'IC définit les rôles de chacun à chaque étape de la prise en charge du patient oncologique. Il peut être facilement retrouvé sur l'intranet du Groupe santé CHC et est accompagné d'un listing détaillé des intervenants de référence pour chaque service.

Les intervenants
voir tableau 2.

INFORMATIONS PRATIQUES ET CONTACTS

Les dossiers (nouveaux diagnostics, progression, récurrence) sont discutés en réunion pluridisciplinaire le lundi matin avec l'équipe reprise dans le tableau 2.

tableau 2 – **LISTING DES PARTICIPANTS À LA CMO « TÊTE ET COU »
DU GROUPE SANTÉ CHC**

| SERVICE / FONCTION | NOM | COORDONNÉES |
|--|---|---|
| Infirmière coordinatrice | Céline Dedeken | 04 355 42 39 |
| Anatomie pathologique | Dr Noëlla Blétard Dr Florence Dôme Dr Eric Lemaire Dr Brigitte Massart Dr Anne Servais | 04 355 66 00 |
| Chirurgie maxillo-faciale | Dr Pascal Paulus | |
| Chirurgie orthopédique | Dr Jean Rondia | |
| Chirurgie plastique et reconstructrice | Dr Julien Brilmaker | |
| Imagerie médicale | Dr Pascal Marchetti Dr Pierre Reginster | 04 355 61 00 |
| Médecine nucléaire | Dr Henri Lilet Dr Gauthier Namur | 04 355 62 00 |
| Oncologie médicale (médecin coordinateur) | Dr Stéphanie Maréchal (Dr Maryam Bourhaba) | 0493 40 59 76 |
| ORL | Dr Edward Ansari Dr Olivier Bouchain | |
| Radiothérapie | Dr Sarah Godin (« tête et cou ») Dr Nicolas Jansen (« sarcomes ») Dr Xavier Werenne (« tête et cou ») | 04 242 21 00 (site CURE) 04 366 75 96 (site CHU) 04 242 21 00 (site CURE) |

CONCLUSION

Depuis l'émergence du concept au milieu des années 1980, les itinéraires cliniques ont à maintes occasions prouvé leur utilité et surtout leur efficacité dans différents domaines de la médecine dans le but d'améliorer la qualité des soins de santé tout en réduisant leur coût.

Il semble évident que la population complexe des patients porteurs d'une néoplasie de la sphère ORL ne peut que bénéficier de l'implémentation d'un tel processus.

Nous pensons que l'utilisation systématique de l'itinéraire clinique présenté ci-dessus permettra d'atteindre les objectifs qualitatifs définis par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé et, ce dans l'intérêt des patients avant tout.

RÉFÉRENCES

1. Vanhaecht K, De Witte K, Sermeus W (2007). The impact of clinical pathways on the organisation of care processes. PhD dissertation KULeuven, 154pp, Katholieke Universiteit Leuven.
2. Leroy R, De Gendt C, Stordeur S et al. Indicateurs de qualité pour la prise en charge du cancer de la tête et du cou – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 305Bs. D/2019/10.273/02.
3. Gendron KM, Lai SY, Weinstein GS et al. Clinical care pathway for head and neck cancer : a valuable tool for decreasing resource utilization. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 ;128(3) :258–262.
4. Mhaweji R, Harmych B, Houlton J et al. The impact of a post-operative clinical care pathway on head and neck microvascular free tissue transfer outcomes. The Journal of Laryngology & Otology. 2020 ;134(2) :150–158.
5. Yetzer JG, Pargousis P, Li Z et al. Clinical Pathway Implementation Improves Efficiency of Care in a Maxillofacial Head and Neck Surgery Unit. J Oral Maxillofac Surg. 2017 ; 75(1) :190–196.
6. Morse E, Henderson C, Carafeno T et al. A Clinical Care Pathway to Reduce ICU Usage in Head and Neck Microvascular Reconstruction. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2019 ; 160(5) :783–790.
7. Gordon SA, Reiter ER. Effectiveness of critical care pathways for head and neck cancer surgery: A systematic review. Head Neck. 2016 Sep ;38(9) :1421–7.
8. Chen AY, Callender D, Mansyur C et al. The impact of clinical pathways on the practice of head and neck oncologic surgery : the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Mar ; 126(3) :322–6.
9. Husbands JM, Weber RS, Karpati RL et al. Clinical care pathways : decreasing resource utilization in head and neck surgical patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Dec ; 121(6) :755–9.
10. Jackman DM, Zhang Y, Dalby C et al. Cost and Survival Analysis Before and After Implementation of Dana-Farber Clinical Pathways for Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract. 2017 Apr ;13(4) :e346–e352.
11. Tastan S, Hatipoglu S, Iyigun E et al. Implementation of a clinical pathway in breast cancer patients undergoing breast surgery. Eur J Oncol Nurs. 2012 Sep ; 16(4) :368–74.



CONTACT / RENDEZ-VOUS SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE

| | |
|-------------------------------|---------------------|
| CLINIQUE CHC HERMALLE | 04 374 70 70 |
| CLINIQUE CHC HEUSY | 087 21 37 00 |
| CLINIQUE CHC MONTLÉGIA | 04 355 50 35 |
| CLINIQUE CHC WAREMME | 019 33 94 41 |

Le PET-CT PSMA dans le cancer prostatique



Dr Gauthier Namur

chef de service
service de médecine nucléaire

INTRODUCTION

Dans les pays occidentaux, l'adénocarcinome prostatique est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme et représente pour lui la 3^e cause de mortalité par cancer. Ces dernières années, l'imagerie par PET-CT PSMA (*prostate-specific membrane antigen*) est devenue un allié précieux pour l'équipe médicale en charge d'un patient. Face à lui, les questions sont souvent les mêmes : est-il possible de le traiter de manière curative ? Est-il possible de le traiter de manière minimalement invasive ? Existe-t-il une récurrence tumorale ? Si oui, quelle est la localisation de cette récurrence ?

PSMA est une enzyme transmembranaire de type II. Contrairement à ce que laisse entendre sa dénomination, son expression n'est pas spécifique aux tissus prostatiques et est retrouvée notamment dans le cerveau, les glandes salivaires, les reins et l'intestin grêle. Cependant, et bien que sa fonction y soit incomplètement élucidée, le PSMA est fortement surexprimé dans > 90 % des cellules prostatiques cancéreuses et, ce, d'autant plus que la tumeur est agressive. Son expression y est 100 à 1.000 fois supérieure à celle retrouvée dans d'autres tissus et cette différence permet d'imaginer un rapport tumeur / bruit de fond favorable à une imagerie par PET-CT ainsi que la possibilité d'une approche thérapeutique du PSMA, avec une irradiation acceptable des tissus sains et un bon ciblage de la tumeur. Les recherches ont ainsi permis

le développement de multiples ligands du PSMA qui se fixent avec une très forte affinité et une très forte spécificité sur le site catalytique qui est situé sur le domaine extramembranaire de l'enzyme. Ces « vecteurs » peuvent être marqués avec différents isotopes radioactifs pour former des couples radio-pharmaceutiques (radio-traceurs) adaptés soit à l'imagerie, soit à la thérapie. Le terme théranostique est employé pour décrire cette utilisation combinée d'un ligand du PSMA thérapeutique et d'un même ligand à usage diagnostique, l'imagerie PET-CT permettant d'identifier et de quantifier la présence de la cible, de suivre son évolution au cours du temps et éventuellement, d'adapter la dose du traitement (dosimétrie personnalisée).

PERFORMANCES ET INDICATIONS DU PET-CT PSMA

Stadification initiale avant traitement primaire (chirurgie ou radiothérapie) chez les patients avec maladie à haut risque

Lors de la stadification initiale, les patients avec maladie à haut risque (Gleason 7-10, PSA > 20 ng/ml, stade clinique \geq T3) ont une probabilité accrue de présenter des métastases ganglionnaires, souvent infra-radiologiques, et/ou des métastases osseuses. Actuellement, il n'existe pas de guidelines appuyant l'utilisation du PET-CT PSMA dans cette indication. Plusieurs études ont toutefois démontré la supériorité de cet examen par rapport à l'IRM, la TDM et la scintigraphie osseuse. Notamment, une étude prospective, randomisée et multicentrique a récemment démontré une fiabilité diagnostique du PET-CT PSMA de 27 % supérieure à celle de l'imagerie par TDM et scintigraphie osseuse pour la détection des lésions métastatiques lors du bilan de départ (92 % vs 65 % ; $p < 0.0001$)⁽¹⁾.

Le cancer de la prostate avec envahissement ganglionnaire a longtemps été considéré comme une maladie systémique, sans indication de traitement local. Cette stratégie est néanmoins remise en question depuis la démonstration d'un bénéfice en termes de contrôle local et régional de l'irradiation

**L'ADÉNOCARCINOME PROSTATIQUE
REPRÉSENTE LA 3^E CAUSE DE
MORTALITÉ PAR CANCER CHEZ
L'HOMME.**

de la prostate et des aires ganglionnaires en cas d'atteinte ganglionnaire au diagnostic⁽²⁾. De par ses performances en termes de stadification ganglionnaire, le PET-CT PSMA permettrait de sélectionner les patients ayant une atteinte ganglionnaire «N+» qui pourraient bénéficier d'une irradiation curative des aires ganglionnaires, en adaptant les volumes traités et la dose délivrée. Un bénéfice potentiel de cette approche en termes de survie globale reste toutefois non démontré.

Détection du ou des sites de récurrence après le traitement primaire (indication principale)

Chez les patients présentant une récurrence biochimique, le but du PET-CT PSMA est de guider les thérapies en fonction du ou des sites métastatiques. Ceci inclut une lymphadénectomie pelvienne et/ou une radiothérapie de rattrapage.

Il s'agit de la technique d'imagerie la plus performante pour la détection des récurrences métastatiques ganglionnaires et à distance. En cas de récurrence biochimique après prostatectomie radicale, chez les patients candidats à une radiothérapie de rattrapage, le PET-CT PSMA est l'examen de référence, avec une excellente valeur prédictive négative. Les patients avec un examen négatif, ou qui présentent des anomalies limitées au lit prostatique, ont une meilleure survie sans progression en dépit de traitements plus ciblés⁽³⁾.

Chez les patients avec cancer prostatique résistant à la castration, la TDM abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse sont actuellement les examens les plus utilisés pour distinguer les patients avec ou sans métastases, sachant que la stratégie thérapeutique diffère entre ces deux conditions. Or, le PET-CT PSMA détecte un ou plusieurs sites métastatiques chez de nombreux patients sans métastase documentée sur base du bilan d'imagerie conventionnelle⁽⁴⁾.

La sensibilité de l'examen est positivement corrélée au taux de PSA. La réalisation d'un PET-CT PSMA apparaît nécessaire en cas de taux de PSA > 2.0

ng/mL après prostatectomie radicale chez les patients candidats à une radiothérapie de rattrapage, avec un taux de détection du ou des foyers de rechute dans 95% des cas. Cette recommandation atteint un fort niveau d'évidence. Mais déjà à un taux de PSA compris entre 0.5 et < 2ng/mL, la réalisation d'un PET-CT PSMA entraîne des modifications majeures de la prise en charge chez plus de la moitié des patients. En cas de PSA bas, les facteurs prédictifs d'un PET-CT PSMA positif sont une vitesse élevée de la progression du PSA et l'administration d'une thérapie de déprivation androgénique au moment de l'examen⁽⁵⁾.

L'Association Européenne d'Urologie (AEU) recommande de réaliser un PET-CT PSMA dans tous les cas de récurrence biochimique – que ce soit après prostatectomie radicale ou radiothérapie primaire – ou en cas de persistance d'une positivité du PSA après chirurgie. De manière plus synthétique, l'AEU suggère de réaliser un PET-CT PSMA si le résultat est susceptible d'influencer la décision thérapeutique⁽⁶⁾.

SÉLECTION DE PATIENTS AVEC CANCER PROSTATIQUE MÉTASTATIQUE RÉSISTANT À LA CASTRATION POTENTIELLEMENT ÉLIGIBLES POUR UNE RADIOTHÉRAPIE VECTORISÉE PAR RADIOLIGAND DU PSMA (THÉRANOSTIQUE)

Les ligands du PSMA peuvent être associés à un radio-isotope émetteur β^- ou α et avoir dans ce cas un effet thérapeutique, ces particules étant très énergétiques et avec un parcours moyen faible dans les tissus biologiques. L'isotope le plus utilisé pour les applications thérapeutiques est le Lutétium 177 (¹⁷⁷Lu, émetteur β^-). Le second isotope le plus utilisé est l'Actinium 225 (²²⁵Ac, émetteur α).

Les modalités du traitement consistent en l'injection intraveineuse lente du radiopharmaceutique. Le nombre de cycles de traitement est de 3 ou 4, espacés de 6 à 8 semaines.

Les études disponibles ont systématiquement démontré un taux de réponse biochimique impres-

ACCESSIBILITÉ

Actuellement, l'imagerie par PET-CT PSMA est le plus souvent réalisée grâce à un marquage d'un ligand du PSMA avec le radio-isotope gallium 68 (^{68}Ga). Cette méthode présente plusieurs désavantages : disponibilité réduite, coûts élevés, faible production (peu d'exams réalisables), demi-vie courte du ^{68}Ga n'autorisant pas une livraison du radio-traceur pour un partage avec d'autres services de médecine nucléaire distants. Une alternative est, comme pour ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), de marquer un ligand du PSMA avec du fluor 18 (^{18}F). Il est probable que ce soit cette méthode qui se généralise à l'avenir. En effet, les radio-traceurs marqués au ^{18}F sont davantage propices à une production décentralisée à large échelle avec livraison vers des services de médecine nucléaire clients. Par ailleurs, les propriétés physiques du ^{18}F permettent d'obtenir une meilleure qualité des images que celles obtenues avec du ^{68}Ga (amélioration de la résolution).

Concernant la radiothérapie vectorisée par radioligand du PSMA, technique fort prometteuse, sa place exacte reste à définir. Elle n'est actuellement réalisée que dans deux centres en Belgique (Institut Jules Bordet et AZ Groeninge) mais une mise à disposition plus large apparaît plausible à l'horizon 2022.

CONCLUSIONS

La réalisation d'un PET-CT PSMA :

- est à proposer en cas de récurrence biochimique après traitement primaire par chirurgie ou radiothérapie dans tous les cas où cela est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique et certainement si le taux de PSA est > 2.0 ng/mL après prostatectomie radicale⁽⁹⁾
- peut être proposée lors du bilan d'extension initial chez les patients à haut risque – voire à risque intermédiaire – aux côtés de l'IRM multiparamétrique, compte tenu d'une meilleure stadification ganglionnaire avec impact sur la prise en charge

RÉFÉRENCES

1. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020 ; 395 (10231): 1208-1216.
2. James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 2016 ; 2 : 348.
3. Emmett L, Metser U, Bauman G et al. Prospective, Multisite, International Comparison of ^{18}F -Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and ^{68}Ga -HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* 2019 ; 60 (6) : 794-800.
4. EANM NucMed Clinical Decision support : <https://www.nucmed-cds.app/>
5. Perera M, Papa N, Christidis D et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (^{68}Ga)-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016 ; 70 (6) : 926-937.
6. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018 ; 4 (5) : 686-693.
7. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017 ; 58:85-90.
8. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with (^{177}Lu)-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology.* 2019 ; 75:920-6.
9. Irvani A, Violet J, Azad A, Hofman MS. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer and Prostatic H Dis.* 2020 ; 23(1) : 38-52.



**CONTACT / RENDEZ-VOUS
SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE**

**CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 50
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 62 00**

Le chirurgien plasticien dans la clinique du sein



Dr Xavier Nelissen

—
chef de service
service de chirurgie plastique,
reconstructrice et esthétique

INTRODUCTION

La chirurgie plastique est en constante évolution dans les différents domaines qui la constituent. La chirurgie du sein en fait partie intégrante et peut être déclinée par le chirurgien plasticien en acte esthétique avec des liftings de seins, des augmentations mammaires ou encore en chirurgie plastique fonctionnelle avec les réductions et enfin avec la reconstruction mammaire. Ces différentes indications nous amènent à réaliser plus de 800 chirurgies du sein dans notre service par an sur tous les sites du Groupe santé CHC.

La reconstruction du sein après cancer est une partie importante de notre activité. En effet, une femme sur huit développera un cancer du sein dans sa vie. En 2018, 10.905 cancers du sein ont été diagnostiqués, ce qui fait du cancer du sein le cancer le plus fréquent en Belgique. C'est pour cette raison que les chirurgiens du pool de chirurgie plastique du Groupe santé CHC ont suivi une formation universitaire internationale au Centre Léon Bérard à l'Université de Lyon en sénologie. Il nous paraissait indispensable d'acquiescer le titre de sénologue pour intégrer pleinement la clinique du sein du Groupe santé CHC.

La chirurgie de reconstruction du sein comporte plusieurs secteurs ⁽¹⁾:

1. La chirurgie de reconstruction différée après mastectomie
2. La chirurgie de reconstruction immédiate après mastectomie
3. L'oncoplastie
4. La chirurgie oncoprophylactique

Nous allons survoler les différents types de reconstruction du sein.

1. LA CHIRURGIE DE RECONSTRUCTION DIFFÉRÉE APRÈS MASTECTOMIE

Il s'agit d'une reconstruction après un geste de mastectomie radicale et traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie). La chirurgie de reconstruction peut être envisagée après un délai de 6 mois à 1 an post-radiothérapie. Avant ce délai, les tissus irradiés sont oedématisés et rendent toute chirurgie hasardeuse.

Les reconstructions de sein par prothèses conservent une place de plus en plus limitée. Elles sont contre-indiquées quand il y a une radiothérapie adjuvante, à cause du risque important d'infection et de formation de coques rétractiles. Ces coques représentent un véritable rejet de la prothèse et entraînent des anomalies de formes et des douleurs importantes. À ces inconvénients, s'ajoute une différence entre le sein restant et le sein mastectomisé. Même si une prothèse est souvent nécessaire pour augmenter le sein controlatéral, les deux seins ne seront que difficilement symétrisables dans leur forme et leur mouvement. La prothèse au niveau du sein mastectomisé sera localisée juste en dessous de la peau tandis que la prothèse dans le sein controlatéral sera placée sous la glande mammaire indemne, engendrant des évolutions aléatoires dans le temps. Plus de 70% des patientes avec reconstruction par prothèse devront être réopérées dans les 5 ans. Cette reconstruction, bien que classique, ne fait plus partie de nos priorités au Groupe santé CHC.

Les **reconstructions autologues**, c'est-à-dire les reconstructions sans prothèse avec des tissus de la patiente, ont une évolution beaucoup plus stable dans le temps. En effet, la reconstruction autologue pourra varier avec le poids de la patiente et pourra contrecarrer les effets secondaires de la radiothérapie comme la radiodermite.

Il existe deux grands types de reconstructions autologues : **le lambeau musculo-cutané de grand dorsal** permettant d'amener du volume sur le site

figure 1 – Carcinome canalaire invasif gauche – mastectomie – BRCA-2 positif
Reconstruction mammaire différée à gauche et immédiate à droite avec double DIEP



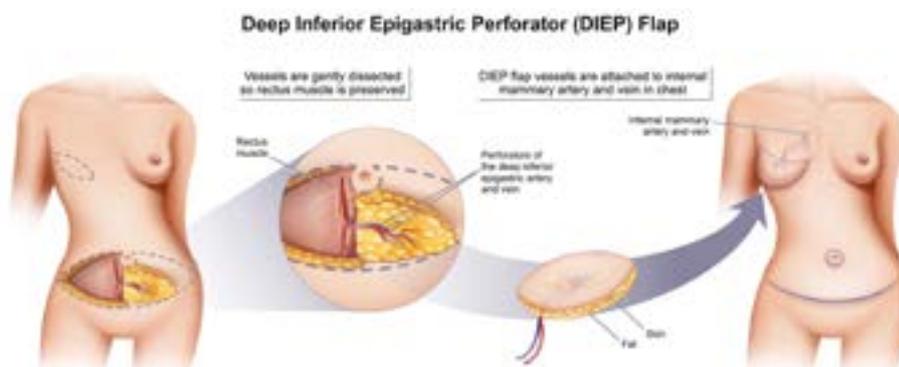
de la mastectomie ou le **DIEP** (*Deep Inferior Epigastric Perforator*; Perforante de l'artère épigastrique profonde intérieure) constitué du surplus cutanéograsseux périombilical.

Ces reconstructions autologues sont l'alternative pour la reconstruction de sein avec de la radiothérapie et ont toutes une évolution stable dans

le temps. Ces reconstructions se comportent comme le bon vin, elles bonifient avec le temps⁽²⁾.

Le DIEP est une reconstruction pratiquée plusieurs fois par semaine aux Cliniques CHC MontLégia et CHC Hermalle. Elle constitue un fer de lance de notre service et nous apporte une reconnaissance nationale et internationale.

figure 2 – DIEP



<https://centerforbreastreconstruction.com>

2. LA RECONSTRUCTION IMMÉDIATE APRÈS MASTECTOMIE

Les indications de reconstruction immédiate sont de plus en plus fréquentes et dépendent surtout du désir de la patiente. Il n'y a pratiquement plus de contre-indications majeures à une reconstruction immédiate. Comme la majorité de nos reconstructions mammaires sont autologues, la radiothérapie adjuvante (après la mastectomie et la reconstruction) sur le lambeau de reconstruction sera très bien tolérée, de même que la chimiothérapie adjuvante. Il est fréquent d'effectuer un DIEP ou un lambeau « grand dorsal » chez une patiente qui a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (avant la mastectomie). Le plus compliqué est de gérer l'agenda des différents acteurs (celui du chirurgien oncologue et celui du chirurgien plasticien) pour prendre les patientes en charge dans des délais brefs.

Les patientes doivent être rapidement vues par l'équipe de chirurgie plastique après l'annonce du diagnostic pour prendre leur décision. C'est une des raisons pour laquelle il y a une consultation de chirurgie plastique quotidienne à la Clinique CHC MontLégia ou sur les autres sites du Groupe santé CHC.

La reconstruction par DIEP étant relativement longue (4 à 6 h d'intervention), il est parfois difficile de tenir des délais raisonnables. Une alternative que nous pratiquons souvent au Groupe santé CHC est la reconstruction 'Delayed-immediate' décrite par Kronowitz en 2004. Elle permet de mettre un expenseur (càd une prothèse provisoire qui est remplie de liquide physiologique au bloc opératoire ou en consultation) dans le site de mastectomie, permettant de garder l'ensemble de la peau. Cette procédure est rapide et ne prolonge le geste de mastectomie que de 20 min. On peut, sans problème, l'exposer à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. Les expenseurs de dernière génération possèdent des patches permettant de les attacher au niveau du sillon sous-mammaire et éviter ainsi leur ascension à cause de la radiothérapie. Ils sont disposés principalement en position supra-pectorale et permettent donc d'effectuer les traitements adjuvants (chimiothérapie et/ou radiothérapie). La reconstruction définitive pourra être effectuée dans un délai de 6 mois à 1 an après la fin de la radiothérapie avec le même résultat esthétique puisque l'ensemble de l'étui cutané aura pu être préservé.

figure 3 – Reconstruction mammaire immédiate après double DIEP
Carcinome canalaire in situ dans les deux seins

avant



après



figure 4 – Delayed immediate reconstruction du sein droit
 Mise en place d'un extenseur sous-cutané, chimiothérapie néo-adjuvante
 Radiothérapie adjuvante sur l'extenseur



3. L'ONCOPLASTIE

Dans la majorité des cas de cancer du sein, un geste de tumorectomie seule peut être effectué sans devoir réaliser une mastectomie radicale, cela dépend évidemment de plusieurs facteurs (histologie du cancer, taille du sein et du cancer...).

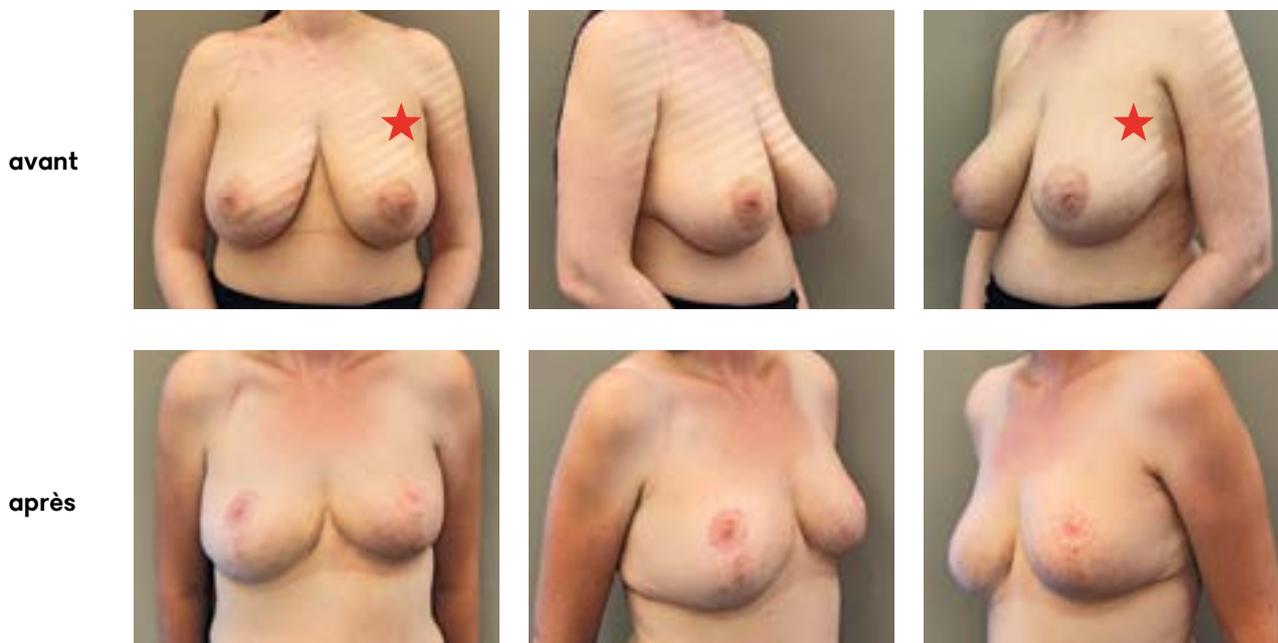
Dans le décours de la tumorectomie, une radiothérapie sera réalisée pour diminuer le risque de récives locale et régionale. Une chimiothérapie pourrait également être réalisée en néoadjuvant ou en adjuvant. Tout le plan de traitement sera décidé conjointement en consultation multidisciplinaire qui se tient de manière hebdomadaire sur les sites du Groupe santé CHC.

Malheureusement, la radiothérapie peut engendrer des rétractions du sein si la tumorectomie n'est pas comblée par une oncoplastie, c'est-à-dire par un apport de tissu mammaire sain au niveau du défaut. Il y a des oncoplasties simples réalisées par le chirurgien oncologue sous forme de lambeau local. Pour les seins de plus gros volume (qui sont souvent ptosés), la patiente est souvent demandeuse d'un geste de réduction mammaire. Il est alors opportun de réaliser une réduction mammaire permettant de retirer le cancer du sein avec une belle marge de sécurité en effectuant cette oncoplastie de réduction avec un geste de réduction

mammaire controlatéral. La patiente sortira, au final de l'intervention avec le même résultat esthétique qu'une réduction mammaire. La radiothérapie sera ensuite effectuée sur le sein réduit sans problème particulier. Encore une fois la collaboration du chirurgien plasticien avec le chirurgien oncologue est primordiale pour atteindre de bons résultats esthétiques. Dès que la radiothérapie sera effectuée sur un sein tumorectomisé, les gestes ultérieurs de pexie ou de réduction deviendront impossibles.

**PLUS DE 800
 CHIRURGIES DU
 SEIN PAR AN SONT
 PRATIQUÉES DANS
 NOTRE SERVICE
 SUR L'ENSEMBLE DES
 SITES DU GROUPE
 SANTÉ CHC.**

figure 5 – ★ = carcinome canalaire invasif SB3 4 cm N+
 Quadrantectomie supéro-externe (600g) + oncoplastie de réduction avec radiothérapie postopératoire



4. LA CHIRURGIE ONCO-PROPHYLACTIQUE DE RÉDUCTION DE RISQUE

Les progrès importants de la génétique ont permis de mettre en évidence des dizaines de mutations génétiques provoquant une augmentation importante de cancers dont celui du sein. Ces mutations se retrouvent dans les principaux gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein, à savoir BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2... Nous ne sommes probablement qu'au début de cette nouvelle ère qu'est la génétique onco-prophylactique. Certaines patientes ne peuvent pas supporter les examens radiologiques répétés tous les 6 mois, en « attendant leur tour ». Nous sommes donc amenés à réaliser, chez de jeunes patientes porteuses de mutation génétique, une chirurgie de réduction de risque de cancer du sein en leur proposant une mastectomie bilatérale prophylactique. Cette chirurgie ne permet qu'une réduction du risque.

La chirurgie plastique joue ici encore pleinement son rôle de reconstruction. Différentes techniques peuvent être proposées avec ou sans conservation de l'aréole suivant que le sein est ptosé ou pas. Une incision sous-mammaire (dans le sillon sous-mammaire) pourra être réalisée avec conservation de l'aréole ou une incision de type réduction mammaire (en ancre marine) sans conservation de l'aréole.

Ici les reconstructions peuvent être réalisées par tissus autologues (DIEP bilatéral ou double grand dorsal). Les reconstructions par prothèses gardent ici leur intérêt puisque lors de la mastectomie, une certaine épaisseur des tissus graisseux entourant le sein peut être préservée et que les deux seins présentent le même statut.

Les dernières techniques de chirurgie plastique permettent d'associer la reconstruction par prothèse et le lipofilling (c'est-à-dire prélèvement de graisse par lipo-aspiration et transfert de celle-ci autour de la prothèse) appelé **prothèse composite**.

En conclusion, le chirurgien plasticien occupe une place centrale dans la clinique du sein en permettant à la patiente d'appréhender plus sereinement la période après cancer. La chirurgie plastique est au service des patientes et des chirurgiens oncologues. La prise en charge des cancers du sein évolue rapidement, rendant indispensable une implication plus oncologique de la chirurgie plastique.

figure 6 – Mutation BRCA-1, mastectomie bilatérale et reconstruction immédiate par prothèses composites (prothèses et lipofilling)

avant



après



RÉFÉRENCES

1. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL et al. Oncoplastic breast surgery : comprehensive review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 ; 21(11):2572-2585.
2. Nelissen X, Lhoest F, Preud'Homme L. Refined Method of Lipofilling following DIEP Breast Reconstruction : 3D Analysis of Graft Survival. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015 25 ; 3(9):e526.



CONTACT / RENDEZ-VOUS
SERVICE DE CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 15

Adénopathies cervicales : une maladie à ne pas oublier dans le diagnostic différentiel



Dr Marie-Pascale Graas
service d'hémo-oncologie



Dr Noëlla Blétard
service d'anatomie pathologique



Dr François Dister
service d'imagerie médicale



Dr François Renier
service de médecine nucléaire



Dr Gauthier Namur
service de médecine nucléaire

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 21 ans remarque en septembre 2020 un gonflement au niveau cervical droit. Il consulte son médecin traitant qui diagnostique une adénopathie de 3 cm. Le patient n'a pas de plainte ORL mais décrit une aphtose récidivante. Il n'y a pas de notion de fièvre. Il signale juste une sensation de chaud-froid ainsi que des courbatures peu de temps avant l'apparition du ganglion. Ces symptômes ont toutefois disparu assez rapidement. Le patient garde un excellent état général. Il n'a pas fait de voyage à l'étranger durant les six derniers mois, a un chat depuis un an et demi, ne fume pas et consomme de l'alcool à l'occasion.

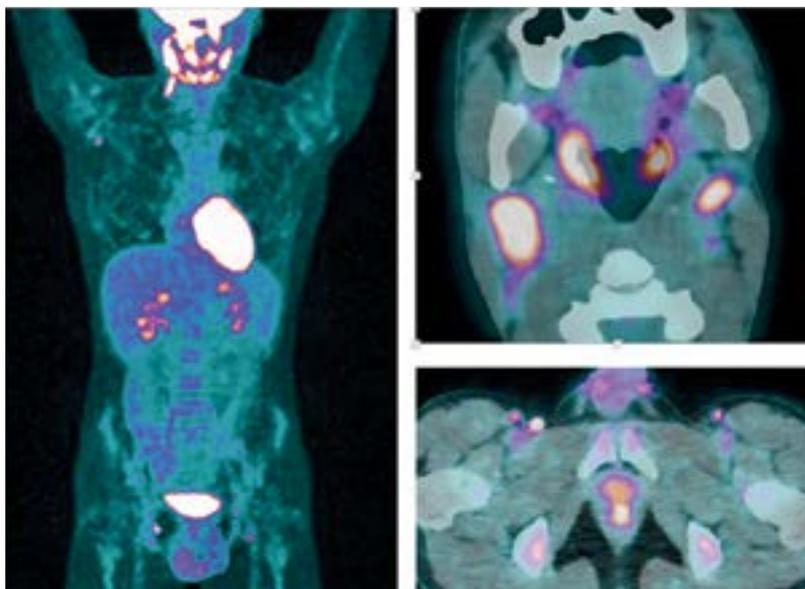
Une biologie est prélevée. Elle s'avère normale, en dehors des éléments suivants :

Le patient reçoit un antibiotique (azithromycine) pendant trois semaines à partir de début octobre.

Vu la persistance de l'adénopathie, le patient consulte en oncologie le 12 novembre 2020. Il reste asymptomatique et son état général est conservé. Il ne rapporte ni sudation profuse ni prurit. L'examen clinique confirme une volumineuse adénopathie de 3 cm ainsi que de petites adénopathies satellites. Une nouvelle biologie est réalisée avec des sérologies complémentaires dont la griffade de chat. Tout est normal en dehors d'un taux de CRP légèrement accru à 5.6 mg/L (nl < 5.0 mg/L).

| | | | | |
|----------------------------|--|----------------|-------|-------------|
| CRP | + | 9.3 | mg/L | < 5.0 |
| Vitesse sédimentation | + | 24 | mm/h | < 15 |
| Myc. pneumoniae IgG | + | 10.5 | UA/mL | Pos. si >10 |
| Myc. pneumoniae IgM | | POSITIF (15.0) | | Pos. si >10 |
| Myc. pneumoniae Conclusion | Compatible avec une infection récente ou une infection ancienne interférence sur les IgM. Confronter à la clinique et contrôler sur un second sérum 2 semaines après le premier prélèvement. | | | |
| CMV IgG (Liaison) | | 96 | U/mL | Pos. si >14 |
| CMV IgM (Liaison) | | POSITIF (28.5) | | Pos. si >22 |
| CMV Conclusion | Compatible avec une infection récente ou une infection ancienne interférence sur les IgM. Confronter à la clinique et contrôler sur un second sérum 2 semaines après le premier prélèvement. | | | |

figure 1 – PET-CT : Formations ganglionnaires hyper-métaboliques de distribution périphérique, principalement cervicales (surtout droites), mais également axillaire droite et inguinales bilatérales.



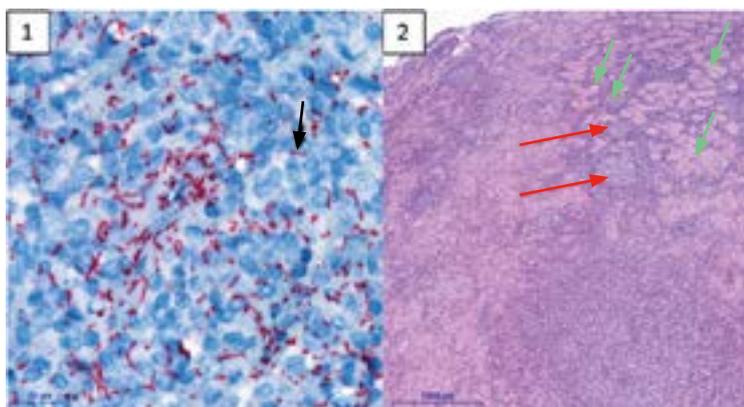
L'exérèse d'un ganglion cervical est programmée. Les analyses anatomopathologiques concluent à un tableau d'adénite réactionnelle avec infiltrat lympho-plasmocytaire et fibrose capsulaire évoquant en première intention une origine infectieuse. Après examen immunohistochimique mettant en évidence la présence de *Treponema pallidum*, le diagnostic d'adénopathie syphilitique est confirmé (figure 2).

Des sérologies complémentaires confirment le diagnostic de **syphilis**. Le patient est dès lors adressé en infectiologie.

A l'anamnèse complémentaire, le patient signale un rapport oral homosexuel non protégé en août 2020. De plus, depuis quelques semaines, des lésions non douloureuses sont apparues au niveau pénien. L'examen clinique confirme de multiples chancres de ± 5 mm de diamètre. Une antibiothérapie par pénicilline (Pénadur 2,4 MUI une fois par semaine pendant 3 semaines) est prescrite non seulement au patient mais également à son partenaire.

figure 2 – 1. Mise en évidence des spirochètes en immunohistochimie (immunohistochimie objectif 40x – *Treponema pallidum* – Ac polyclonal de lapin)

2. Adénite réactionnelle : accumulation d'histiocytes (vert) // follicules de taille variable mais bien organisés avec un centre germinatif correctement polarisé (flèches rouges)



Lors d'une visite de contrôle en février 2021, l'examen clinique confirme une évolution favorable sous traitement, avec la disparition des chancres et la régression des adénopathies.

Un contrôle sérologique sera réalisé à 3, 6 et 12 mois. Le VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*, test de laboratoire non spécifique détectant des anticorps dirigés contre des antigènes non tréponémiques appelés cardiolipines) doit diminuer d'un facteur 4 à 6 mois et se négativer un an après le traitement.

LA LYMPHADÉNOPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Introduction

La lymphadénopathie périphérique (LAP) est un motif fréquent de consultation. Les étiologies possibles sont multiples: infection, malignité, troubles auto-immuns, origine iatrogène ou encore médicamenteuse. L'origine est le plus souvent bénigne et localisée particulièrement en cas de localisation cervicale⁽¹⁻⁶⁾. En effet, 75% de toutes les LAP sont localisées et 50% sont situées dans la région tête et cou. Les patients âgés de plus de 40 ans ont un risque plus élevé (4%) d'avoir une LAP d'origine maligne que ceux de moins de 40 ans (0,4%)⁽¹⁻⁶⁾.

Bilan

Une **anamnèse détaillée** est essentielle afin de déterminer l'étiologie de la LAP. Elle est basée sur 6 éléments:

- **Chronicité**: >< 3 semaines? La disparition en moins de 2 semaines ou la présence depuis plus d'un an plaident en faveur d'une cause bénigne.
- **Localisation**: localisée ou généralisée (atteinte de deux zones non contiguës).
- **Caractéristiques du ganglion**: mobile, fixé, inflammatoire.
- **Symptômes concomitants**: fièvre, arthralgies, infection respiratoire supérieure récente, fatigue, perte de poids de plus de 10%, éruption cutanée, symptômes B.
- **Epidémiologie**: voyages à l'étranger, piqûres d'insectes, assuétudes (tabac, alcool), animaux domestiques, comportements sexuels à haut risque, profession.
- **Exposition pharmacologique**: médicaments, vaccination récente.

L'**examen biologique** et en particulier **sérologique** complet et systématique: NFS (numération de la formule sanguine), VS, tests sérologiques orientés par l'anamnèse: CMV, EBV, VIH, Bartonella, syphilis, herpès simplex, toxoplasmose, hépatite B et éventuellement une intradermo. Les anticorps anti-nucléaires doivent être recherchés aussi.

L'**exploration radiologique** des adénopathies cervicales⁽⁵⁻⁶⁾:

- L'**échographie** permet de déterminer le nombre de ganglions, leur taille, leur forme, leur structure interne ainsi que le site anatomique concerné.
- L'**échographie Doppler couleur** est utile pour distinguer le schéma vasculaire entre une lymphadénopathie ancienne et récente. Il est l'examen de choix chez les enfants de moins de 14 ans selon les recommandations de l'American College of Radiology.

- Le **scanner** doit être utilisé en cas de LAP cervical chez une personne de plus de 14 ans. Outre les éléments fournis par l'échographie, il permet également d'obtenir un bilan à distance au niveau thoracique et abdominal.
- Le **PET-scanner** n'est réalisé qu'en troisième intention, après avis onco- ou hématologique.

Le *gold standard* reste la **biopsie à l'aiguille guidée par l'imagerie**, voire une **exérèse ganglionnaire complète** en cas de suspicion de lymphome ou de métastase d'une tumeur solide afin d'avoir suffisamment de matériel pour les analyses immuno-histologiques et la recherche d'éventuelles mutations⁽⁵⁻⁶⁾.

Diagnostic différentiel

On peut utiliser le moyen mnémotechnique «**MIAMI**»: tumeurs **M**alignes, **I**nfections, maladies **A**uto-immunes, affections diverses et inhabituelles (**Miscellaneous**) et causes **I**atrogènes.

L'acronyme «**CHICAGO**» permet d'envisager les causes spécifiques en cas d'adénopathies cervicales, qu'elles soient localisées ou accompagnées d'autres localisations:

- «C» pour les **Cancers**: hémopathie maligne: lymphome de Hodgkin vs. lymphome non hodgkinien, leucémie, métastases de tumeur solide locale (ORL, thyroïde, mélanome) ou à distance.
- «H» pour les syndromes d'**Hypersensibilité**: origine médicamenteuse.
- «I» pour les **Infections**:
 - virales: CMV, HIV, Epstein-Barr, Herpès simplex, Coxsackie
 - bactériennes: Staphylocoques aureus, groupe A Stretocoques pyogènes, Syphilis
 - fongiques: Candida
 - parasitose: Toxoplasme
- «C» pour les troubles du tissu **Conjonctif**: lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose.
- «A» pour les troubles lymphoprolifératifs **A**typiques: maladie de Castleman, Wegener.
- «G» pour les pathologies **G**ranulomateuses: histoplasmose, mycobactéries (BK, la cause la plus fréquente en Afrique), griffade de chat.
- «O» pour les autres causes (**O**thers), soit des pathologies rares telles que la maladie de Kimura, la maladie de Kikuchi...

Pronostic et traitement

Le pronostic et le traitement dépendent bien sûr du diagnostic étiologique.

REMARQUE COMPLÉMENTAIRE CONCERNANT LE CAS CLINIQUE

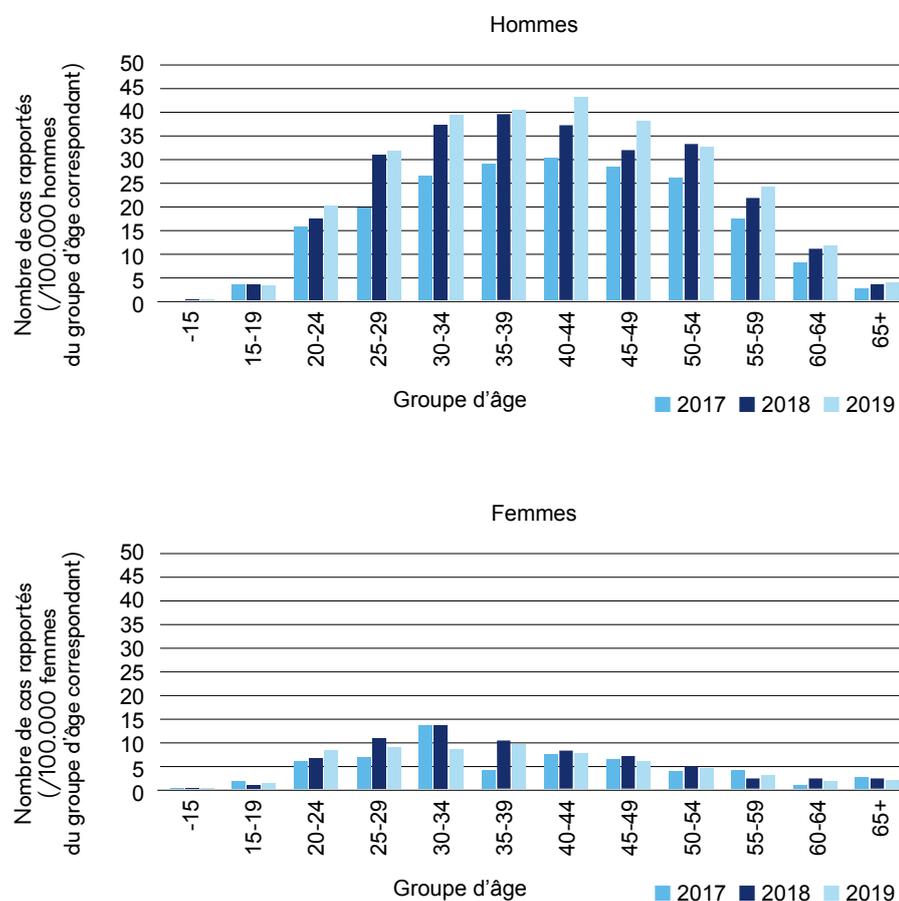
Le nombre de cas de MST (maladies sexuellement transmissibles) dont la syphilis a augmenté en Belgique ces trois dernières années, et ce dans les trois régions du pays. (tableau 1; figures 3) ⁽⁷⁾.

Sur les cas de syphilis rapportés, la majorité (85,4%) sont des hommes; 76,2% des patients ont eu des contacts bi- ou homosexuels. Le risque de réinfection est de l'ordre de 29%. Il s'agit donc bien d'un diagnostic qu'il ne faut plus négliger/oublier...

tableau 1 – Nombre de cas rapportés /100.000 hab. de la chlamydia, de la gonorrhée et de la syphilis, Belgique, 2017-2019 (Source: Laboratoires vigies pour la microbiologie – ⁽⁷⁾)

| ANNÉE DU DIAGNOSTIC | CAS RAPPORTÉS (/100 000 HAB.) | | |
|---------------------|-------------------------------|-----------|----------|
| | Chlamydia | Gonorrhée | Syphilis |
| 2017 | 68,6 | 17,7 | 16,3 |
| 2018 | 80,2 | 22,6 | 20,5 |
| 2019 | 77,0 | 26,0 | 21,6 |

figure 3 – Nombre de cas de syphilis rapportés par 100.000 habitants par âge et par sexe, Belgique 2017-2019 (Source: Laboratoires vigies pour la microbiologie – ⁽⁷⁾)



RÉFÉRENCES

1. Deschler DG & Zenga J. (2019). Evaluation of a neck mass in adults. October 11. UpToDate. [Online] [Accessed on 20th March 2021] <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-a-neck-mass-in-adults#H15>.
2. Emerick K. (2021). Differential diagnosis of a neck mass. January 4. UpToDate. [Online] [Accessed on 20th March 2021] <https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-a-neck-mass/print>.
3. Ferrer RL (2019). Evaluation of peripheral lymphadenopathy in adults. December 26. UpToDate. [Online] [Accessed on 20th March 2021] <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-peripheral-lymphadenopathy-in-adults>.
4. Gaddey HL & Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *American Family Physician* 2016 ; 94 (11): 896-903.
5. Matto P & Freeman AM. (2020) Adenopathy. North Carolina: StatPearls Publishing.
6. Mohseni S, Shojaiepard A, Khorgami Z et al. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iranian Journal Of Medical Sciences* 2014 ; 39 (2): 158-170.
7. Vanden Berghe W, Lecompte A, Bensemmane S et al. (2020) Surveillance des infections sexuelles transmissibles – Données pour la Période 2017 -2019. *Sciensano, D/2020.14.440/84* : 10 -13.

ALLTogether : de nouvelles perspectives dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aigües de l'enfant



Dr Christophe Chantrain

service d'hémo-oncologie et d'immunologie pédiatriques



Morgan Collin

data manager en oncologie (adulte et pédiatrique)



Dr Lucie Rouffiange

service d'hémo-oncologie et d'immunologie pédiatriques



Dr Stefan Schifflers

service d'hémo-oncologie et d'immunologie pédiatriques



Dr Pierre Philippet

service d'hémo-oncologie et d'immunologie pédiatriques

INTRODUCTION

Les leucémies sont les cancers les plus fréquents de l'enfant. Elles représentent 25-30% de tous les cancers pédiatriques et correspondent à environ 110 nouveaux diagnostics par an en Belgique⁽¹⁾. La plupart de ces maladies (70%) sont des leucémies lymphoblastiques aigües (LLA) pour lesquelles les traitements ont énormément progressé ces 40-50 dernières années. On estime aujourd'hui que plus de 90% des enfants qui présentent une LLA pourront être guéris.

Ces progrès thérapeutiques ont été possibles grâce à une collaboration internationale précoce des centres d'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques. Très récemment cette collaboration s'est encore renforcée par le développement d'un nouveau consortium ALLTogether regroupant les centres du Royaume-Uni, des Pays-Bas, des pays nordiques (Suède, Danemark, Norvège, Finlande, Islande, Lituanie et Estonie), d'Irlande, de France, d'une partie de l'Allemagne, du Portugal, de l'Espagne, Chypre et de la Belgique (figure 1). Depuis novembre 2020, ce consortium a mis en route un nouveau protocole de traitement auquel participe le service d'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques de la Clinique CHC MontLégia. Pour les patients, la participation à ce type d'étude garantit une prise en charge de qualité et donne accès aux traitements les plus récents. Sur le plan scientifique, la constitution d'une base de données d'une telle importance – on estime qu'environ 1.700 patients seront inclus chaque année – permettra

d'évaluer rapidement la pertinence de nouvelles stratégies thérapeutiques. Plusieurs sous-études visent à renforcer l'approche individualisée pour laquelle l'intensité des traitements est adaptée au risque de chaque patient. L'efficacité de nouvelles thérapeutiques, notamment en immunothérapie, sera aussi évaluée comme traitement de première ligne chez les patients à haut risque.

Voici quelques exemples très concrets des objectifs du protocole ALLTogether.

figure 1 – Carte des pays ayant rejoint le consortium ALLTogether



1. STRATIFICATION DYNAMIQUE

Les progrès thérapeutiques réalisés dans la lutte contre la LLA de l'enfant ont consisté historiquement à des intensifications successives des traitements cytotoxiques. L'identification de facteurs de risque cliniques et génétiques a aussi permis d'adapter ces traitements selon le risque des patients et selon leur réponse aux chimiothérapies (corticostéroïdes, maladie résiduelle minimale). Le protocole ALLTogether continue cette approche « adaptée au risque ». Sur base de paramètres cliniques et biologiques (critères NCI, envahissement méningé) et d'anomalies génétiques retrouvées dans les cellules tumorales, les patients sont stratifiés en groupe *standard risk*, *intermediate risk* ou *high risk*.

La démarche va encore plus loin avec une réévaluation dynamique reposant sur la réponse aux phases thérapeutiques successives. La maladie résiduelle minimale, qui correspond à la détection et à la quantification de cellules leucémiques persistantes dans la moelle osseuse des patients, est analysée après chaque phase du traitement. Des techniques de biologie moléculaire et de cytométrie en flux centralisées ont été définies pour permettre une analyse rapide tout au long de la maladie et du traitement. Des sous-groupes sont ainsi définis au fur et à mesure du traitement. En cas de persistance ou de réapparition de cellules leucémiques, par exemple, le traitement du patient est intensifié ou réorienté vers de nouvelles approches.

2. OPTIMALISATION DES TRAITEMENTS EXISTANTS

Le consortium ALLTogether vise aussi à optimiser les traitements actuellement disponibles. Un exemple concret est celui de l'asparaginase. Ce médicament est une molécule essentielle dans la prise en charge des LLA de l'enfant. Il a toutefois l'inconvénient de pouvoir induire des réactions immunitaires responsables de manifestations anaphylactiques ou de la production d'anticorps qui neutralisent l'effet anti-leucémique. Le développement de l'asparaginase pegylée a déjà permis de réduire ces effets secondaires⁽²⁾. Aujourd'hui, la collaboration multicentrique et le recours à des laboratoires de référence permettent de vérifier, à chaque administration, que l'asparaginase a bien l'action escomptée et que les dosages sont adéquats.

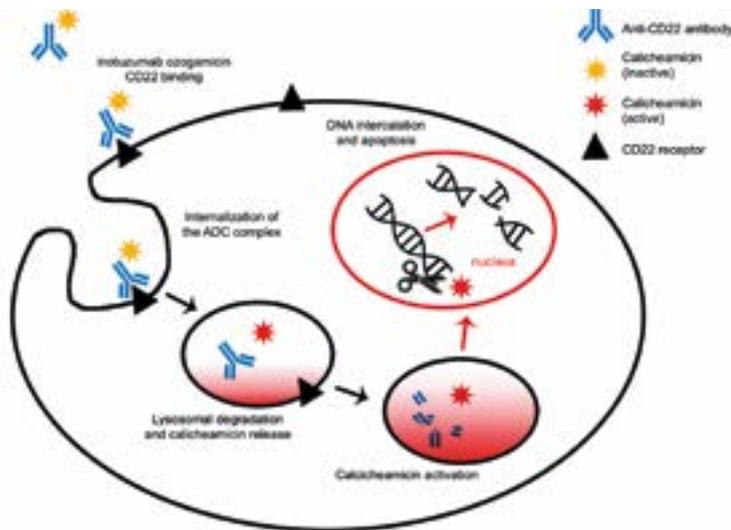
3. DÉSESCALADE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS DE BON PRONOSTIC

Avec la combinaison des différents agents de chimiothérapies et l'identification de facteurs de bon pronostic, il est évident que certains patients reçoivent aujourd'hui des traitements dont l'intensité pourrait être réduite. Ces traitements sont responsables de toxicités à court terme (neutropénie fébrile, mucite...) mais aussi d'effets secondaires à moyen et long termes (neuro-toxicité, nécrose aseptique osseuse, cardiotoxicité...). Au final, ces complications péjorent la qualité de vie des enfants guéris de leur leucémie. Une désescalade a déjà été entamée dans de nombreux protocoles. Les dernières études de l'*European Organisation for Research and Treatment for Cancer* (EORTC) ont ainsi démontré que l'irradiation crano-spinale pouvait être remplacée avec succès par l'administration de méthotrexate haute-dose et d'injections répétées de chimiothérapies intrathécales⁽³⁾. Un des objectifs du protocole ALLTogether est de déterminer si les chimiothérapies de type anthracycline peuvent être retirées, en toute sécurité, du traitement des groupes *standard risk* et *intermediate risk*. Dans une autre partie de l'étude, le maintien des pulses de vincristine et dexaméthasone administrés de façon répétée pendant le traitement d'entretien sera évalué. Ces pulses sont associés à des ostéonécroses aseptiques invalidantes qui pourraient être évitées chez certains patients bien identifiés du groupe *intermediate risk*.

4. UTILISATION DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE POUR IDENTIFIER DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

L'étude systématique des cellules leucémiques par plusieurs techniques de biologie moléculaire a permis d'identifier de nouvelles anomalies génétiques, d'évaluer leur impact pronostique et, dans certains cas, de développer des médicaments ciblés pour interférer avec la prolifération tumorale. Dans plusieurs leucémies, ces anomalies génétiques résultent en une activation anormale de protéines tyrosine-kinase pour lesquelles des inhibiteurs synthétiques sont maintenant disponibles. Certaines leucémies – 10-15% des LLA B – ont un profil d'expression similaire aux leucémies *Phi+* sans toutefois montrer de translocation⁽⁹⁻²²⁾. Ces maladies sont regroupées sous le terme *BCR-ABL1-like*. Des gènes de fusions impliquant les gènes *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB* et *CSF1R* (ABL-classe fusions) y sont souvent retrouvés. Elles sont associées à un taux de rechute significativement plus élevé et des études préliminaires suggèrent que les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) comme l'imatinib ou le dasatinib pourraient les bloquer⁽⁴⁾. Ce point sera donc investigué à plus grande échelle par le protocole ALLTogether.

figure 2 : Mode d'action de l'inotuzumab : le CD22 est exprimé à la surface de la majorité des cellules leucémiques B de l'enfant et du jeune adulte. Ce complexe va donc se lier préférentiellement aux cellules tumorales et, une fois internalisé, il va libérer l'agent cytotoxique qui pourra agir de façon plus ciblée (illustration reprise de Uy et al. ⁽⁵⁾).



5. ÉVALUATION DE NOUVELLES APPROCHES POUR LES MALADIES RÉSISTANTES OU RÉCIDIVANTES

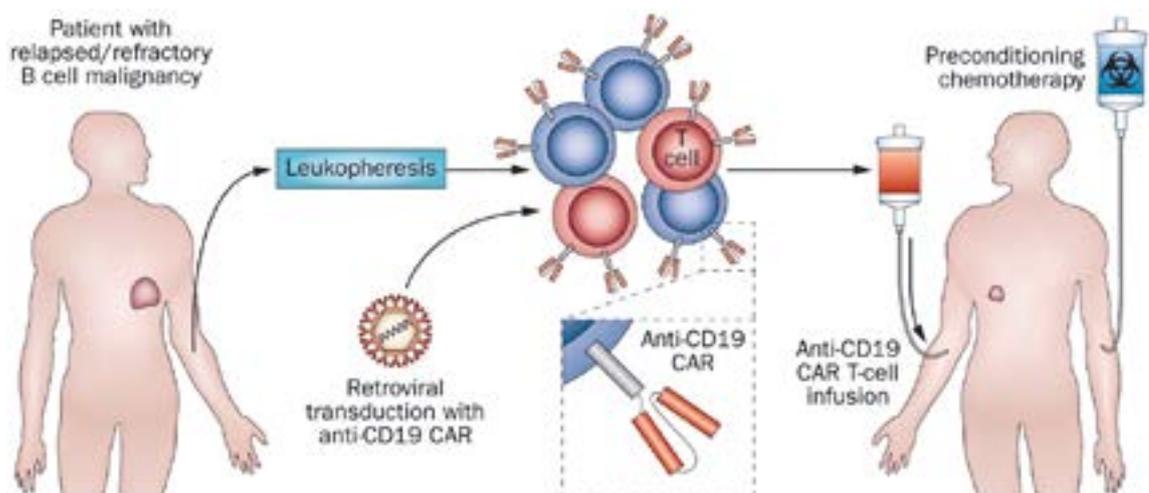
Les traitements de première ligne actuels sont efficaces sur la majorité des patients. Mais de nouvelles stratégies doivent encore être développées pour les patients avec des maladies résistantes ou récidivantes. On estime que 10% des enfants et 20-30% des patients adultes atteints d'une LLA ne peuvent être guéris avec les traitements dont nous disposons aujourd'hui. Parmi les approches innovantes, l'inotuzumab/ozogamicine est une piste prometteuse. L'originalité de ce traitement est d'associer une chimiothérapie, la calicheamycine, à un anticorps anti-CD22 (figure 2) ⁽⁵⁾. Des résultats

préliminaires chez l'adulte ou sur des petits nombres d'enfants ont montré des résultats intéressants sur des maladies résistantes ⁽⁶⁾. Dans le cadre du protocole ALLTogether, le traitement par inotuzumab/ozogamicine sera évalué chez les patients du groupe *intermediate risk* qui ne répondent pas suffisamment aux traitements initiaux ou qui ont des facteurs génétiques défavorables.

6. UTILISATION PLUS PRÉCOCE DES TECHNIQUES D'IMMUNOTHÉRAPIE

Plusieurs études ont montré que les patients qui ne répondent pas aux chimiothérapies d'induction ou qui ont une maladie résiduelle persistante après les premiers traitements de consolidation ont un mauvais pronostic. A l'heure actuelle, ces patients sont traités par chimiothérapies intensives et allo-greffe médullaire. Le consortium ALLTogether va donc étudier l'intérêt des CAR-T cell chez ces patients. Cette technique est illustrée en figure 3 ⁽⁷⁾. L'utilisation de cette nouvelle approche devrait améliorer le pronostic des patients à haut risque tout en diminuant la toxicité liée aux traitements.

figure 3 : Principes des CAR-T cell dans le traitement des LLA B : des lymphocytes T du patient sont collectés et modifiés génétiquement pour les sensibiliser au CD19 exprimé par les cellules leucémiques B. Une fois réinfusés, ces lymphocytes peuvent avoir un effet cytotoxique prolongé et ciblé sur les cellules tumorales (illustration reprise du blog Creative-Biorray.com).



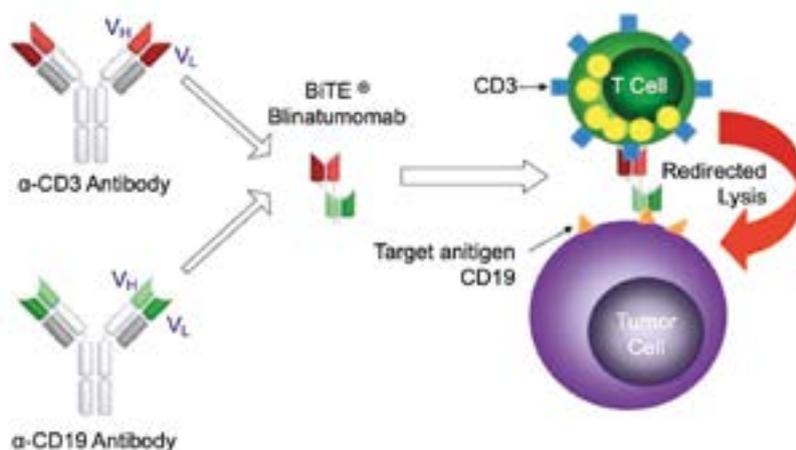


figure 4 : Mode d'action du blinatumomab : l'anticorps chimérique antiCD3/antiCD19 active les lymphocytes T exprimant le CD3 et induit ainsi une lyse des cellules tumorales exprimant le CD19 (illustration reprise de Hathaway et al. ⁽⁶⁾)

Cet avantage de l'immunothérapie sera aussi évalué chez les enfants avec un syndrome de Down. Ces enfants ont un risque accru de leucémie et une grande chimiosensibilité responsable de nombreux effets secondaires. Le blinatumomab, un anticorps monoclonal chimérique, ciblant le CD19 des LLA B et le CD3 des lymphocytes T cytotoxiques sera proposé chez ces enfants (figure 4). Son efficacité a déjà été démontrée chez des enfants avec maladie récidivante ⁽⁶⁾. Son utilisation en première ligne devrait permettre d'améliorer le pronostic et la tolérance au traitement des enfants trisomiques 21.

En conclusion, l'activation du protocole ALLTogether à la Clinique CHC MontLégia est une avancée pour l'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques en région liégeoise. Elle permet l'accès aux traitements les plus récents et contribuera à améliorer davantage le pronostic et la qualité de vie des enfants et adolescents atteints de leucémie.

RÉFÉRENCES

1. Registry BC. Cancer in Children and Adolescents in Belgium 2004-2016. 2019.
2. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016 ;101(3) :279-85.
3. Uyttebroeck A, Suciu S, Laureys G et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer*. 2008 ;44(6) :840-6.
4. Schwab C, Ryan SL, Chilton L et al. EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): genetic profile and clinical implications. *Blood*. 2016 ;127(18) :2214-8.
5. Uy N, Nadeau M, Stahl M, Zeidan AM. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. *J Blood Med*. 2018 ;9:67-74.
6. Brivio E, Chantrain CF, Gruber TA et al. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. *Br J Haematol*. 2021.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 ;378(5) :439-48.
8. Hathaway L, Sen JM, Keng M. Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018 ;9:329-37.



**CONTACT / RENDEZ-VOUS
SERVICE D'HÉMATO-
ONCOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE
PÉDIATRIQUES**

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 20

Rester les mêmes, regard d'adolescents sur la maladie grave

Réalisation d'un film sur le vécu des adolescents traités dans le service d'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques de la Clinique CHC MontLégia.



Marie Lacasse
psychologue



Maud Jaspard
psychologue



Jennifer Marini
psychologue



Julie Garcia
infirmière
service d'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques

Chaque année en Belgique, environ 350 enfants et 180 adolescents développent un cancer. Le Groupe santé CHC, par son service d'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques, est un centre de référence dans la prise en charge de ces jeunes patients et de leur famille. A la Clinique CHC MontLégia, une équipe pluridisciplinaire prête une attention particulière aux adolescents touchés par ces maladies. L'objectif est de leur fournir des soins médicaux de qualité tout en veillant aux aspects éducatifs et relationnels.

En septembre 2020, l'équipe composée de psychologues, d'un médecin et d'une infirmière a organisé un week-end pour permettre à ces jeunes d'échanger sur leur vécu de la maladie, de créer du lien, de se poser et s'amuser.

Camera-Etc. a participé au week-end pour capter ces moments d'échanges et réaliser un film. Ce film *Rester les mêmes, regard d'adolescents sur la maladie grave* sera diffusé dans les écoles des adolescents pour aider leurs amis à mieux comprendre leur parcours.



LA PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE ET LE TRAVAIL DE PSYCHOLOGUE DANS LE SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE ET IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUES

Dans son parcours, en parallèle de son suivi médical, le jeune rencontrera l'assistante sociale, la diététicienne, l'équipe de l'école à l'hôpital, une kinésithérapeute, un professeur de gymnastique, une esthéticienne sociale et l'équipe de psychologues.

En tant que psychologues, nous sommes en soutien dès l'annonce du diagnostic et tout au long de la prise en charge. Nous sommes attentives à faciliter la communication entre les parents, les enfants et les soignants et tentons de créer un espace où l'expression des émotions et besoins de chacun est favorisée. Notre prise en charge se veut souple, flexible, souvent créative et globale. Nos entretiens avec les ados sont rarement un moment de consultation classique mais plus souvent une rencontre autour d'un jeu ou d'une activité.

Nous prenons le temps de créer une relation suffisamment rassurante pour permettre l'alliance et l'échange.

L'ADOLESCENT FACE À LA MALADIE

Les mots « cancer » et « adolescence » renvoient à des images que tout oppose. L'adolescence marquée par l'exploration du monde, de soi-même et des relations va être entravée par la maladie, son impact sur le corps et le processus identitaire et d'individuation.

Oppenheim⁽¹⁾ explique cette double tâche de l'adolescent atteint d'une maladie grave: *Traverser*



la maladie et traverser l'adolescence. Le cancer chez l'adolescent constitue une épreuve doublement difficile. L'enjeu est qu'il guérisse, mais aussi qu'il devienne un adulte à l'aise dans sa vie. L'adolescent est fragile et le cancer augmente cette fragilité : le doute sur sa valeur, la révolte contre ses parents, la fascination de la mort, la fragilité identitaire, les bouleversements du corps et des désirs, l'écartèlement entre sa famille et ses copains, entre sentiment d'impuissance et de toute-puissance...⁽²⁾.

LE DOUBLE OBJECTIF DU SÉJOUR : UN MOMENT DE RÉPIT ET LA RÉALISATION D'UN FILM

Les adolescents du service sortent rarement de leur chambre pour se rencontrer – phénomène observé plus souvent chez les petits pour qui les contacts sont plus spontanés.

Or, nous avons eu des retours très positifs des rencontres entre ados lors d'activités comme le camp en Suisse, la randonnée en Aubrac, les voyages du Rêve bleu... Petit à petit est née l'idée de donner la parole aux ados, de créer du lien entre eux, de rompre cet isolement et de leur offrir un moment de répit en dehors de l'hôpital et de leur quotidien.

Nous avons également un autre projet, celui de capter ces échanges et d'en faire un film. Ce film deviendrait un média permettant la discussion avec l'adolescent au début de sa prise en charge et serait utilisé lors de nos visites dans les écoles.

LE SÉJOUR AU CHÂTEAU COUSIN DE ROCHEFORT

Sept adolescents nous ont accompagnés au Château Cousin de Rochefort (un lieu de répit pour les familles dont un enfant est malade). Entre les animations (défis, jeux de rôles, séance d'animation avec l'équipe de tournage de Camera-Etc.) et les moments de détente, nous leur avons proposé des activités créatives en groupe afin d'échanger sur le vécu de la maladie. La créativité permet de faciliter le partage d'expériences.

Un mot qui peut résumer leur communication lors de ce week-end : bienveillance. Nous avons été touchés par leur facilité d'entrer en relation et par le respect des limites, des défenses de chacun. Une adolescente nous confie : *Quand je suis avec eux, je me sens normale. C'est quand je suis avec d'autres adolescents pas malades que je me sens extraterrestre !*

LES ÉCHANGES ET THÈMES ABORDÉS

L'annonce du diagnostic est colorée d'un vécu émotionnel très différent d'un jeune à l'autre. Ainsi une ado explique : *J'ai vécu ce moment-là comme si ce n'était pas réel*, un autre ado : *Je ne voulais pas entendre ce qu'ils avaient à dire, ou encore Je m'en foutais parce que je ne pouvais rien y changer mais aussi Quand on m'a dit cancer, j'ai tout de suite dit : est-ce que je vais mourir ?*

Les émotions ressenties fluctuent au cours de la prise en charge, souvent en lien avec **les effets du traitement sur le corps**. *C'était comme si je n'étais pas dans mon corps... Je ne savais plus rien faire seule, trop fatiguée même pour aller à table.* La perte des cheveux, la prise ou la perte de poids, les cicatrices, la fatigue, les nausées sont autant de choses encore plus difficiles à accepter.

L'équipe soignante doit être attentive à ces vécus émotionnels différents pour adapter sa prise en charge au rythme du jeune. Il faudra parfois réexpliquer plusieurs fois les mêmes choses, accepter aussi que certains sujets ne puissent être entendus à ce moment-là. Le respect du rythme de l'adolescent et de sa famille dans une prise en charge globale doit retenir une attention particulière. L'équipe soignante devient alors une ressource supplémentaire pour l'adolescent. Les adolescents nous expliquent que la convivialité du service leur a permis de traverser cette épreuve plus sereinement : *Les activités proposées, les petites attentions, les rires, les blagues de l'équipe faisaient que les journées étaient moins difficiles et faisaient passer le temps.*

Pour certains, la maladie consolide et renforce les liens familiaux: *Il y avait beaucoup plus d'émotions qui étaient partagées, c'était plus facile de communiquer.* Pour d'autres, c'est une difficulté supplémentaire de voir leurs parents inquiets ou de sentir leur vigilance constante: *Ça pouvait être étouffant, ils étaient tout le temps là.* **Les relations au sein de la famille** sont bouleversées par l'annonce de la maladie. Notre équipe porte une attention toute particulière à la fratrie.

Les modes de pensées (le rapport à la vie, à la mort) sont évoqués par les jeunes comme ayant été changés par cette traversée de la maladie – une prise de conscience renforcée de la fragilité de la vie. *La maladie a changé ma manière de voir la vie, je profite plus des petites choses de tous les jours. On change de caractère, on voit la vie tellement autrement. Quand j'étais en traitement, je pouvais ne pas me réveiller le lendemain, je m'en foutais!*

Préserver **ses relations avec les autres adolescents et le monde de l'école** est une bataille supplémentaire. La mise entre parenthèse de leurs activités et de leur scolarité est une préoccupation tout au long de la maladie.

Dans nos échanges, nous avons pointé l'ambivalence des émotions ressenties: d'une part, l'envie que la maladie passe incognito, d'autre part, un besoin de soutien des autres comme étant la ressource principale dans le combat contre la maladie. Comme si les pairs devaient réussir à trouver la bonne place entre le fait de soutenir l'adolescent malade et en même temps ne pas en faire trop au risque de leur coller l'étiquette de malade. *Tout le monde me connaissait parce que j'étais malade et pas parce que j'étais moi.*

Ils nous expliquent cette crainte d'être vu différemment, d'attirer la pitié, la curiosité, le rejet ou l'incompréhension. Le choix du titre du film est là, comme message aux autres adolescents: **Rester les mêmes.** Ils sont restés les mêmes malgré la maladie et veulent que nous restions les mêmes avec eux. Avec leurs mots, ce film nous aidera à mieux transmettre leur message aux autres adolescents.



RÉFÉRENCES

1. Oppenheim D. Grandir avec un cancer, l'expérience vécue par l'enfant et l'adolescent, De Boeck, Paris, 2009, p 40.
2. Oppenheim D. L'adolescent et ses parents confrontés à un cancer, correspondances en oncohématologie – Vol VII- n°3- Juillet- août- septembre 2012

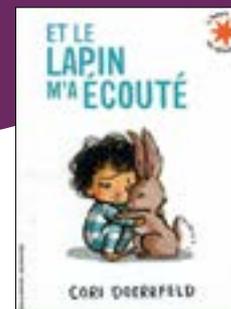
Et si je te racontais

Cinq histoires à découvrir en vidéo



Amélie Javaux

psychologue
Espace enfants-adolescents



Et si je te racontais est né durant la crise sanitaire et découle d'un autre projet *Le conte qui parle*, initié par la Clinique CHC Heusy il y a plusieurs années. Pour rappel, *Le conte qui parle* réunit les enfants dont un proche est gravement malade pour découvrir ensemble un livre sélectionné avec soin. Quatre fois par an, avec une collègue psychologue, nous accueillons enfants et parents, lisons un conte, échangeons sur les vécus de chacun et réalisons une activité créative. L'après-midi se termine autour d'un goûter. Comme à l'espace enfants, enfants et parents y trouvent un lieu de partage là où la maladie a parfois fait place au choc, au désarroi et au silence pour éviter la souffrance.

Suite aux restrictions et aux mesures liées à la crise sanitaire, chaque visiteur a repensé sa venue à l'hôpital pour la réduire au nécessaire. Comme un membre de la famille est fragilisé par la maladie, l'accompagnement psychologique de l'enfant n'a pas été considéré comme urgent ou nécessaire. *Le conte qui parle*, qui est une activité de groupe, a été suspendu. J'ai cependant voulu réinventer le projet pour créer ou garder un lien entre les enfants et les psychologues de l'hôpital. L'idée m'est alors venue de proposer certains livres à thème sous forme de vidéos. En filmant le visage du psychologue, un contact se crée avec l'enfant et la fonction se démystifie. Alors que l'enfant est limité dans ses visites à l'hôpital, à l'espace enfants ou au *Conte qui parle*, c'est le psychologue qui vient à lui, dans son foyer familial à travers deux médias très appréciés : le livre et l'écran !

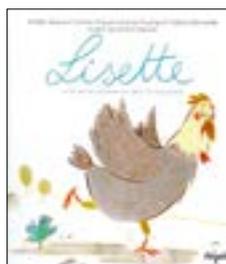
Le conte a de multiples avantages. Il **permet une utilisation ludique du langage**, ce qui peut redonner du plaisir à l'enfant lorsqu'il n'y en a plus, par exemple lors de difficultés scolaires ou d'épreuves de vie. Il peut servir de refuge pour s'évader. Il permet de comprendre la temporalité et les liens de cause à effet. L'enfant peut donc devenir acteur dans sa vie car il peut comprendre les liens entre passé, présent et avenir et anticiper certains événements du quotidien.

Le conte permet de **mettre des mots sur des émotions brutes**. Il permet un apaisement des tensions et une résolution des conflits internes. Il aide l'enfant à mieux se comprendre et comprendre ses pulsions agressives, ses peurs, des cauchemars, etc. Il donne un sens à la vie et aide l'enfant à trouver des solutions, grâce à la restructuration de l'imagination.

La fiction permet à l'enfant **de se projeter et s'identifier aux personnages**. Cela lui permet de se confronter à des émotions qu'il n'est pas capable de « gérer » dans la réalité. Le conte permet de se détacher de la souffrance et d'une réalité parfois douloureuse, tout en restant en lien avec celle-ci. Cela permet de mettre de l'ordre en soi.

De plus, le conte peut donner des permissions que l'enfant ne reçoit pas spécialement de ses parents : réfléchir, être optimiste, agir, contrôler sa peur, être un enfant, avoir du plaisir, faire confiance et grandir.

Afin que le projet puisse toucher le plus grand nombre possible d'enfants concernés par la maladie grave, j'en ai parlé à la psychologue de l'espace enfants de l'unité de soins palliatifs de la Clinique CHC Hermalle, Caroline Olivier ainsi qu'aux psychologues d'hémo-oncologie et immunologie pédiatriques, Maud Jaspard, Marie Lacasse et Jennifer Marini, qui ont tout de suite embrayé. Les maisons d'édition des différents livres ont bien compris notre démarche et nous ont autorisées à les utiliser. La Fondation contre le cancer a également soutenu le financement de notre démarche.



Nous avons sélectionné cinq livres lus et présentés par chacune d'entre nous et qui rencontrent chacun un besoin différent :

- *Et le lapin m'a écouté*, de Cori Doerrfeld : pour comprendre le métier de psychologue, l'importance de parler et d'être écouté, la multitude des émotions ressenties pour un même événement.
- *Pas de panique Belette*, de Ciara Gavin et Tim Warnes : pour comprendre ce qui inquiète et ce qui rassure, pour appréhender les secousses de la vie autrement.
- *Grand Arbre est malade*, de Nathalie Slosse et Rocio Del Moral : pour parler de la maladie grave et du cancer.
- *Lisette*, d'Amélie Javaux, Corinne Huque, Aurore Poumay, Charline Waxweiler et Annick Masson : pour parler de la fin de la vie et des soins palliatifs.
- *Pourquoi c'est comme ça?*, de Caroline Cols, Brigitte de Terwagne, Muriel Freson-Mévisse et Diane Le Clercq : pour parler de la mort et des liens qui persistent après la disparition des proches.

En parallèle à tous les bénéfices du conte, *Et si je te racontais* rencontre les objectifs suivants :

- L'enfant met un visage sur la psychologue qu'il pourrait rencontrer (masquée) à l'hôpital.
- L'enfant est reconnu dans son vécu, ses questions et ses besoins.
- La famille aborde un sujet délicat avec un support tiers qui se veut ludique.
- Le temps d'échange et l'activité proposés permettent de relancer la communication intrafamiliale, là où l'annonce, le choc et la souffrance ont un retentissement sur les échanges avec les plus jeunes.

Au-delà de la crise Covid, ces capsules vidéo resteront attractives et intéressantes pour mettre du lien entre l'enfant et l'hôpital; entre l'enfant et le psychologue; entre l'enfant et le proche malade ainsi qu'entre l'enfant et son propre vécu.

Le projet et les vidéos sont disponibles sur le site internet du Groupe santé CHC et s'affichent dans plusieurs menus : Espace +, pédiatrie, hématologie et immunologie pédiatriques.

<https://www.chc.be/Services/Espaceplus/Pour-les-enfants/Et-si-je-te-racontais>



**CONTACT / RENDEZ-VOUS
ESPACE ENFANTS – ADOLESCENTS**

CLINIQUE CHC HERMALLE 0479 22 82 67
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 0486 24 89 48

Consultation en oncosexologie



Maude Vanderveken

psychologue sexologue

Le cancer et ses traitements altèrent fortement les sphères relationnelle et sexuelle des patients, que la pathologie oncologique soit reliée ou non à la sphère génitale.

L'étude VICAN5⁽¹⁾ attire notre attention sur le fait que lors d'un cancer, les troubles sexuels tendent à s'installer dans la durée. Ainsi, 5 ans après le diagnostic, 56,8% des patients interrogés témoignent d'une diminution du désir sexuel, 64,8% indiquent une réduction de la fréquence de leurs rapports intimes et 53,8% rencontrent des difficultés à avoir un orgasme. L'AFSOS⁽²⁾ estime qu'un tiers des patients en oncologie est en réelle demande d'information, et un tiers supplémentaire en attente d'un suivi spécialisé au niveau de la sexualité.

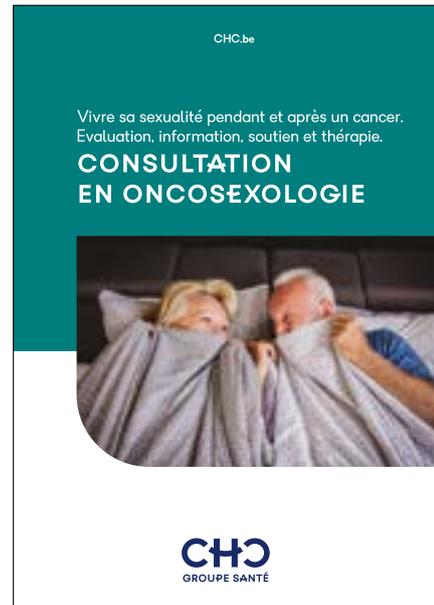
Dans le souci d'une prise en charge globale en vue d'améliorer la qualité de vie du patient, une consultation en oncosexologie est proposée au Groupe santé CHC. Celle-ci est reprise au niveau des soins de support. Subsidiée par le Plan cancer, la consultation n'engendre aucun frais supplémentaire.

L'idée première de cette consultation est d'aider les patients à préserver leur potentiel érotique et sexuel avec leur partenaire. En effet, la sexualité ne se limite pas à l'acte sexuel, mais reprend les dimensions interpersonnelles de l'intimité (tendresse, toucher, etc.).

La consultation en oncosexologie favorise également les capacités d'adaptation et de résilience des patients ainsi que leur adhésion aux traitements.

En bref, cette consultation permet :

- d'évaluer les difficultés intimes et sexuelles présentes depuis l'apparition du cancer ou les débuts des traitements
- d'apporter des informations relatives à l'impact du cancer et de ses traitements sur la vie intime et sexuelle
- de soutenir les patients et leur partenaire dans l'adaptation de leur vie intime au cancer et à ses conséquences
- de favoriser une prise en charge multidisciplinaire



CONTACT / RENDEZ-VOUS

sexologie@chc.be
0486 24 89 42

RÉFÉRENCES

1. La vie cinq ans après un diagnostic de cancer – Rapport. Collection État des lieux et des connaissances / Recherche. Juin 2018. URL : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport>
2. Association Française des Soins Oncologiques de Support – référentiels dédiés « Cancer et sexualité » (accessibles sur afsos.org et sfpo.fr).

Relais pour la vie... A vos baskets et votre bonne humeur !



Céline Gathy

psychologue
service de psychologie clinique

Peut-être avez-vous déjà entendu parler du Relais pour la vie ? Cet événement convivial et solidaire couvre symboliquement durant 24 heures le combat mené par les patients et leurs proches contre le cancer. L'objectif est de récolter des fonds en faveur de la Fondation contre le cancer (www.cancer.be) dont la mission principale est de soutenir financièrement la recherche scientifique, encourager la prévention et fournir un accompagnement psychosocial aux personnes touchées par la maladie ainsi qu'à leurs proches.

Durant ces 24 heures, les membres de chaque équipe se relayent afin qu'à chaque instant, au moins une personne de chaque team soit présente sur la piste. Chaque équipe dispose également d'un stand où des activités sont proposées simultanément afin de récolter des dons et continuer à faire grimper le compteur final.

L'événement est ponctué par trois moments forts.

- La **cérémonie d'ouverture** durant laquelle les battants sont mis à l'honneur. Ceux-ci effectuent le premier tour du relais, soutenus par l'ensemble des participants.
- Vient ensuite la **cérémonie des bougies** pendant laquelle l'ensemble de la piste est éclairé par des bougies pour rendre hommage symboliquement aux personnes décédées et soutenir celles qui ont lutté ou luttent encore contre la maladie.
- Pour terminer, la **cérémonie de clôture** réunit l'ensemble des participants ayant contribué au relais afin de conclure celui-ci de manière festive.

Le Groupe santé CHC soutient le Relais pour la vie depuis 2013 notamment à Verviers (Clinique CHC Heusy), à Visé (Clinique CHC Hermalle) et à Liège (Cliniques CHC MontLégia et Waremme). Malheureusement, Covid oblige, les Relais 2020 ont dû être annulés.

C'est par le biais d'activités organisées par les collaborateurs au sein de l'hôpital ou bien à l'extérieur de celui-ci que les bénéficiaires sont récoltés et ensuite reversés à la Fondation contre le cancer. Néanmoins en 2020, quelques récoltes de fonds ont pu être menées ainsi que quelques actions symboliques aux Cliniques CHC MontLégia et Hermalle.

De cette récolte finale, la Fondation contre le cancer utilisera une partie afin de soutenir des projets locaux des villes organisatrices des Relais pour la vie. Ces grants « Relais pour la vie » permettent de valoriser les besoins locaux ainsi que les efforts d'organisation des communautés organisatrices.

Le Groupe santé CHC compte pas moins de cinq grants à son actif.

En 2018, la mise en place d'un groupe de marche nordique a été financée. Ce grant a permis d'acheter du matériel et d'assurer la rémunération des moniteurs. Un groupe devrait de nouveau voir le jour au printemps 2021.

En 2019, c'est l'achat de lunettes PSIO – combinant relaxation et luminothérapie – qui a été soutenu. Chaque site du Groupe santé CHC dispose d'une paire de lunettes qui sera bientôt mise à la disposition des patients en traitement par chimiothérapie et/ou fréquentant l'Espace +. Dans le décours de la même année, un espace « Snoezelen » a pu également voir le jour au sein de l'Espace +. Au sein de cet espace de détente basé sur une stimulation multi-sensorielle, des séances de relaxation seront proposées à nos patients d'oncologie.

Un accompagnement proposant des activités bien-être par jeux ou ateliers a été financé au profit des enfants et/ou des fratries des patients suivis en oncologie. Il émane de la collaboration entre la psychologie adulte et pédiatrique. Pour finir, des journées combinant activité artistique et activité bien-être ont été proposées aux patients.

Quand et où y a-t-il un relais organisé près de chez vous ?

Les relais sont organisés dans toute la Belgique. Afin de trouver toutes les informations nécessaires (dates et lieux), rendez-vous sur le site officiel www.relaispourlavie.be. C'est sur ce site qu'il vous sera possible de vous inscrire en tant que capitaine d'équipe ou membre d'une équipe déjà existante. Les frais d'inscription (10 euros) seront entièrement et directement reversés à la Fondation contre le cancer.

Vous l'aurez compris, le Relais pour la vie, c'est de la bonne humeur, un esprit d'entraide et de solidarité accompagné de courage et de générosité. Chaque contribution a son importance : du capitaine d'équipe aux différents membres de celle-ci, des dons quel qu'en soit le montant, des bénévoles aux messages de soutien reçus...

Alors, à vos baskets et à votre bonne humeur !

Le bénévolat à l'Espace +

Soyez les bienvenu(e)s à l'Espace+ ! C'est une nouvelle et jeune équipe de 25 bénévoles dynamiques et motivés qui depuis le 1^{er} mars 2021 aide et participe à l'encadrement des activités adultes de l'Espace+, notre espace bien-être dédié aux patient(e)s oncologiques.

Trois fonctions composent notre mission au quotidien :

- l'accueil et l'accompagnement des patient(e)s et visiteurs fréquentant l'Espace+. C'est une priorité.
- une gestion logistique des lieux et du matériel.
- une gestion plus administrative, à savoir répondre au téléphone et prendre les rendez-vous aux différentes activités offertes à l'Espace+.

En binôme, par prestation de 4 heures et suivant un planning établi en fonction de nos disponibilités, nous assurons du lundi au vendredi une permanence de 9h à 17h. Nous collaborons selon leurs besoins et souhaits avec les différents intervenants qui animent au quotidien les diverses activités.

Notre sourire, notre empathie, notre écoute, notre disponibilité, notre convivialité... sont nos plus importants outils de travail ! Notre plus grande compétence est l'écoute et la considération des personnes !

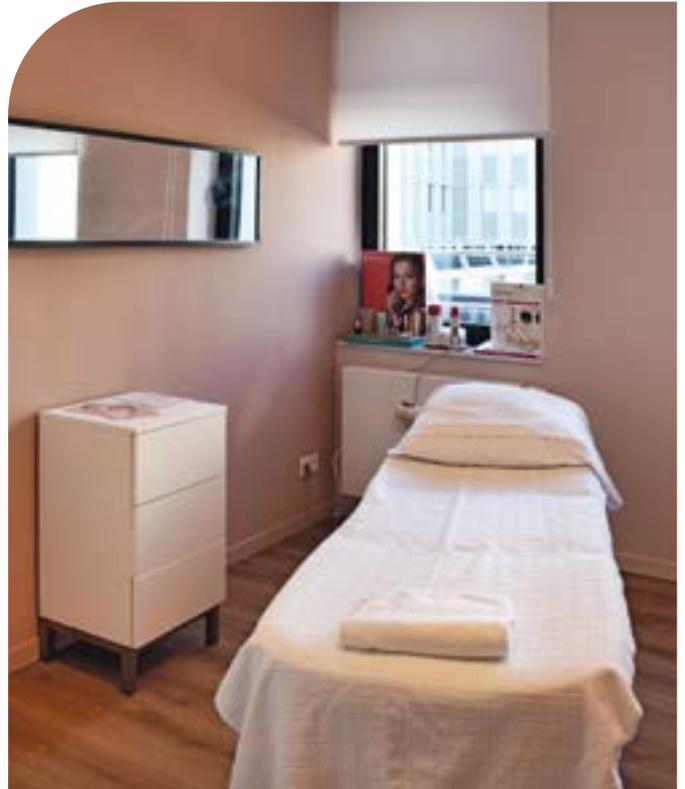
Vous avez envie de nous rencontrer, d'en savoir plus, vous savez où nous trouver !

Vous souhaitez plus d'informations ? 04 355 75 90

Vous souhaitez postuler comme bénévole ?

emmanuel.legrand@chc.be

Pour l'équipe de bénévoles de l'Espace +
Anna Addoniso, Michel Lombard et Liliane Pleyers





Après la vente d'œufs de Pâques, les volontaires de l'Espace + ont vendu du muguet à la veille du 1^{er} mai.



Un mercredi sur deux, une consultation de diététique est proposée aux patients d'oncologie (traitements toujours en cours ou non) par le biais de l'Espace +.



La RTBF a suivi Bénédicte Voncken, une de nos esthéticiennes sociales. Un reportage qui rend hommage à ce métier mais aussi aux patients, à retrouver sur [RTBF.be/auvio](https://www.rtbf.be/auvio) et sur [Facebook.com/rtbf](https://www.facebook.com/rtbf).



Les enfants hospitalisés à la Clinique CHC MontLégia, élèves à l'Ecole en couleurs, ont confectionné de très nombreux origamis pour rendre hommage à toutes les personnes qui nous ont quittés en 2020 et pour soutenir leurs proches (#accrochetorigami).



IN MEMORIAM

Stefano Mazzonis di Pralafra, directeur général et artistique de l'Opéra Royal de Wallonie, nous a quittés le 7 février 2021. Nous remercions très sincèrement cet homme sensible qui, par deux fois, a mis tout son cœur et toute son énergie dans l'organisation de représentations en avant-première au profit de notre Espace +. Nous lui en serons éternellement reconnaissants et nous associons à la douleur de sa famille et de ses proches.

L'équipe d'hémo-oncologie du Groupe santé CHC

NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



Clinique CHC Hermalle
rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau
04 374 73 37
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)



Clinique CHC MontLégia
bd Patience et Beaujonc 2
4000 Liège
04 355 50 00
(central téléphonique*)



Clinique CHC Heusy
rue du Naimeux 17
4802 Heusy
087 21 31 11
(central téléphonique*)



Clinique CHC Waremme
rue E. de Sélys-Longchamps 47
4300 Waremme
019 32 97 00
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)

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

CHC.be

CHO
GROUPE SANTÉ