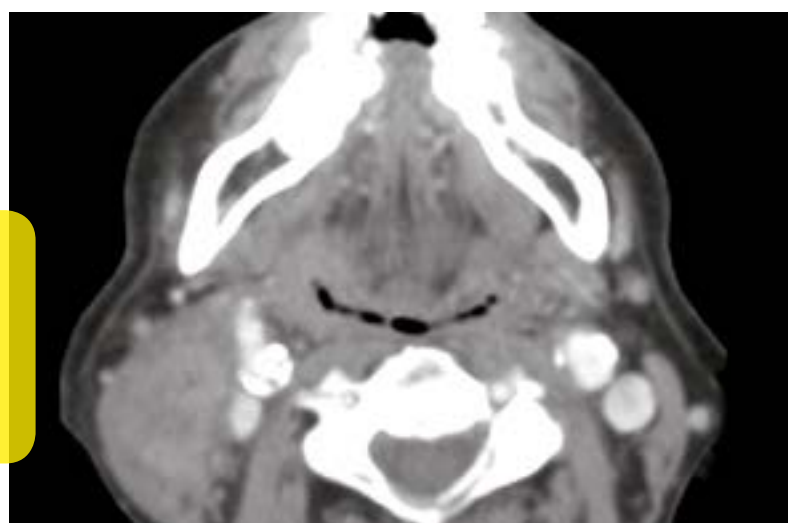
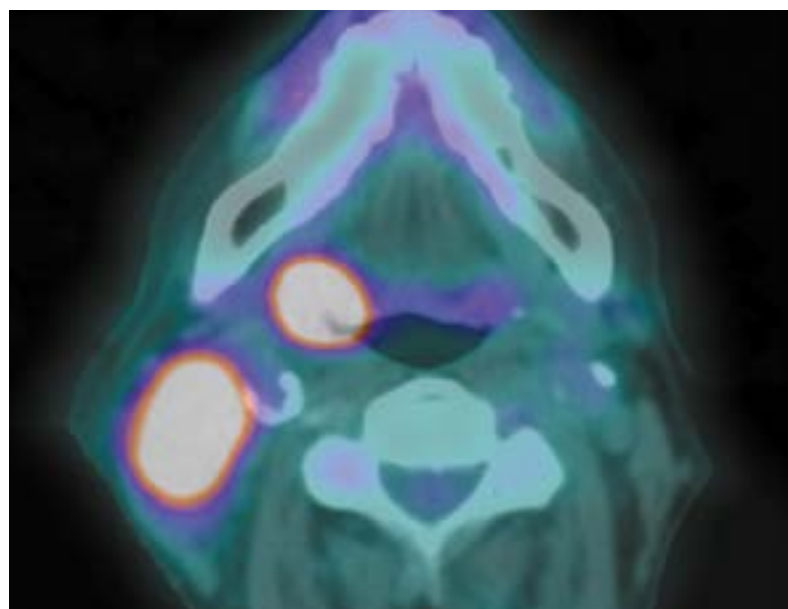
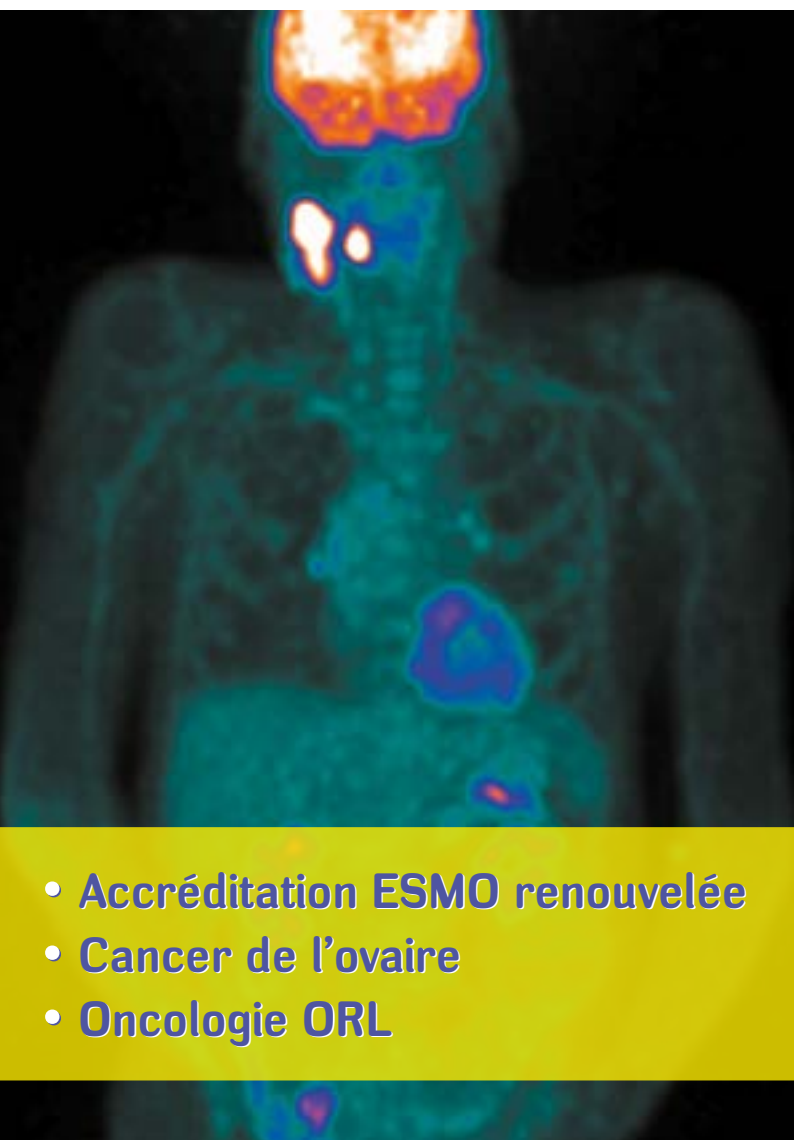


Actualités oncohématologiques du CHC



n° 6 – décembre 2019



- **Accréditation ESMO renouvelée**
- **Cancer de l'ovaire**
- **Oncologie ORL**

Sommaire

4

Le cancer de la vessie en 2019 : aspects chirurgicaux

Dr Olivier Reul – service d'urologie

9

La prise en charge médicale du cancer de la vessie en 2019 : espoir lié à l'immunothérapie

Dr Geoffrey Matus – service d'oncologie

12

Le cancer de l'ovaire en 2019 : aspects chirurgicaux

Dr Stéphanie Tock – service de gynécologie-obstétrique

16

Actualités dans la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé

Dr Maryam Bourhaba et Dr Marie-Pascale Graas – service d'oncologie

20

Les cancers de la sphère ORL : le point sur les traitements systémiques et la prise en charge au CHC

Dr Stéphanie Maréchal – service d'oncologie médicale

26

Gym and Joy : une approche innovante pour encourager les activités physiques et le sport en oncologie pédiatrique

Pr Christophe Chantraine, Dr Stefan Schifflers et al. – services d'hémo-oncologie pédiatrique et de médecine de l'appareil locomoteur

29

Clinique du sein : itinéraire clinique

Marie Stevens – coordinatrice itinéraires cliniques

32

Rate accessoire : un challenge diagnostique Présentation d'un cas clinique et revue de la littérature concernant les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

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

40

Bientôt une nouvelle caméra PET-CT à la clinique du MontLégia

Dr François Renier – service de médecine nucléaire

42

La réinsertion professionnelle après traitement d'un cancer : quel cheminement ?

Laurie Marchal – psychologue du travail et psychothérapeute – service de psychologie clinique

44

News

Quelques nouvelles d'oncopédiatrie
L'Espace + soutenu par l'Opéra Royal de Wallonie
Octobre contre le cancer du sein

→ Dr Christian Focan – ONCOLOGUE

Dr Ferdinand Herman – GASTROENTÉROLOGUE,
CHEF DE SERVICE DES SOINS PALLIATIFS

Ré-accréditation du CHC en tant que Centre intégré d'Oncologie et de Soins palliatifs



Fin septembre 2019, le CHC a été ré-accrédité pour 3 ans et pour la troisième fois en tant que «ESMO designated Centre of Integrated Oncology and Palliative Care» (ESMO – European Society of Medical Oncology – Centre intégré d'Oncologie et de Soins palliatifs).

Cette reconnaissance internationale peu attribuée (180 centres au niveau mondial, seulement 9 en Belgique dont 2 en région francophone) s'inscrit dans le cadre du travail pluridisciplinaire médico-paramédical rigoureux proposé aux patients cancéreux, en particulier en accompagnement de leur fin de vie.

Le CHC accueille en moyenne 2.000 nouveaux patients cancéreux par an. Les soins continus permettent un suivi du patient tout au long de son cheminement dans la maladie jusqu'à sa phase ultime éventuelle. Le service de soins palliatifs prend en charge chaque année plus de 550 patients, soit en hospitalisation dans l'unité spécialisée à la clinique Notre-Dame Hermalle (24% des cas), soit en équipe mobile (76%), équipe prestant sur 5 des sites actuels de notre groupe hospitalier.

L'organisation de la prise en charge en soins palliatifs vient de donner naissance à trois itinéraires cliniques, avalisés par tous les intervenants concernés d'oncologie clinique ou/et de soins palliatifs. Ces trois itinéraires, réalisés sous la houlette de Marie Stevens, coordinatrice en itinéraires cliniques, concernent les soins adultes, l'équipe mobile de soins palliatifs et la demande d'euthanasie. Ils feront l'objet d'une prochaine publication dans notre revue.



Comité de rédaction

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

Coordination scientifique

Dr Christian Focan

Réalisation

service communication du CHC

Illustrations

CHC, GE, internet, Sabine Masciarelli, ORW, Karine Zibaut-Cécile Reboul-Cleach

Editeur responsable

Dr Marie-Pascale Graas
Rue de Hesbaye 75
4000 Liège

ISSN: 2593-0532

Tiré à 4.200 exemplaires

Encre végétale

Graphisme stereotype



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

Editorial

Nous voici déjà arrivés au sixième opus de notre revue d'oncohématologie du CHC... La prochaine publication est prévue pour mi-2020. A ce moment-là, une étape décisive dans la vie de notre groupe hospitalier aura été franchie : le transfert de nos 3 cliniques liégeoises vers le nouvel hôpital du CHC.

Les patients pourront bénéficier dès l'ouverture de la clinique du MontLégia en février 2020, d'une nouvelle caméra PET-CT de toute dernière génération, avec un passage à une technologie numérique dont va s'équiper l'association PET-Scan CHC-CHR de la Citadelle.

En face de MontLégia, le nouvel Espace + offrira des soins de bien-être aux patients oncologiques. Les oncologues pédiatres et adultes se réjouissent déjà de les y accueillir. En juin dernier, l'Opéra Royal de Wallonie a une nouvelle fois offert à l'Espace + les bénéfices d'une soirée exceptionnelle, lesquels permettront d'avancer dans la finalisation des locaux.

Dans ce nouveau numéro, diverses mises au point et actualisations 2019 sont consacrées aux cancers de la vessie, de l'ovaire et de la tête et du cou. Suite au récent congrès ESMO (European Society for Medical Oncology – septembre 2019), nous verrons combien le paradigme de prise en charge des cancers de l'ovaire pourrait être fondamentalement revisité.

L'itinéraire clinique maintenant bien rodé dont bénéficient les patientes souffrant d'un cancer du sein est rappelé en détail.

Pour toutes les tumeurs, la multidisciplinarité dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique reste fondamentale. Elle s'exprime quotidiennement au sein des multiples concertations oncologiques pluridisciplinaires impliquant tous les acteurs de terrain ainsi que les intervenants en soutien des patients (diététiciennes, infirmières coordinatrices, psychologues, kinésithérapeutes, assistantes sociales, sophrologues...).

Aussi, le pendant et l'après traitement passent idéalement par une revalidation assurant le maintien d'une activité physique significative et un mental positif. L'activité physique avant, pendant et après un cancer est un gage non seulement de prévention de la maladie mais aussi de ses récurrences, donc de meilleur pronostic.

Précisément, des programmes de revalidation oncologique sont activés au CHC depuis plusieurs années, impliquant la collaboration des oncologues, des kinésithérapeutes, des psychologues... Le service de pédiatrie a récemment développé un programme adapté aux capacités des enfants malades (programme *Gym and Joy*) qui vient de recevoir un prix de la Fondation contre le cancer.

On insiste de plus en plus sur l'importance de la remise au travail le plus tôt possible après les soins chez les sujets jeunes ou suffisamment « vaillants ». Le bénéfice est évident en termes de psychologie positive, de dynamisme général voire de pronostic; aussi cette remise au travail permet des économies substantielles auprès de la sécurité sociale.

Depuis quelques temps, nous proposons une rubrique « Présentation d'un cas clinique avec un intérêt sémiologique particulier ». Dans ce numéro, nous verrons combien les examens les plus sophistiqués tels que plusieurs scanners, PET-scans à visée diagnostique particulière, IRM... ne permettent pas toujours de proposer un diagnostic correct; en l'occurrence ici dans le cadre d'une potentielle tumeur neuro-endocrine de la queue du pancréas... Le bon sens clinique doit parfois primer dans la réflexion diagnostique...

Nous vous souhaitons une bonne lecture. Nous vous retrouverons donc en 2020 pour de nouvelles aventures en un lieu que nous avons hâte de découvrir tous ensemble, patients et soignants...



Le cancer de la vessie en 2019

Aspects chirurgicaux

Introduction

En 2016, selon les chiffres du Registre belge du cancer, 2.347 nouveaux diagnostics de cancer de la vessie ont été posés chez 506 femmes et 1.841 hommes. Ce cancer touche 4 fois plus les hommes que les femmes, principalement après 60 ans ⁽¹⁾.

Il existe différents types de cancer de la vessie. Le plus fréquent (90 %) provient de l'urothélium et est susceptible de toucher la muqueuse de l'ensemble des voies urinaires. Une tumeur dans le haut appareil urinaire est découverte simultanément chez environ 10 % des patients atteints d'une lésion de la vessie.

Il y a d'autres formes plus rares de cancer de la vessie qui sont principalement des carcinomes épidermoïdes (6 %) et plus rarement des adénocarcinomes, des carcinomes neuroendocrines ou des sarcomes.

Les tumeurs urothéliales peuvent commencer à croître de manière superficielle. Elles peuvent se multiplier et devenir multifocales puis continuer à progresser dans l'épaisseur du muscle vésical et devenir infiltrantes. A ce moment, il y a un risque de dissémination des cellules tumorales dans l'ensemble du corps par voie lymphatique ou vasculaire.

Il y a aussi une variante à croissance superficielle (plane et non exophytique) : le carcinome in situ (CIS). Il est plus difficile à diagnostiquer car il n'est pas visible sur les examens d'imagerie (échographie ou CT scanner). Il peut également apparaître en même temps que d'autres formes de tumeur de la vessie.

On considère actuellement qu'un fumeur a 5,5 fois plus de risque d'être victime d'un cancer de la vessie qu'un non-fumeur. Et ce d'autant plus qu'il aura commencé à fumer plus jeune et que sa consommation sera plus élevée. Il est probable que les fumeurs passifs voient leur risque également augmenter. Quant au cannabis, son principe actif pourrait être également nocif pour l'épithélium de la vessie ⁽²⁾.

Lors du bilan initial, 75 % des patients sont porteurs d'une lésion superficielle et 25 % d'une lésion tumorale envahissant déjà le muscle vésical.

1. Diagnostic

Au stade initial, l'**hématurie macroscopique** est présente dans plus de 80 % des cas et est le signe clinique le plus fréquent. «Une hématurie macroscopique monosymptomatique est une manifestation d'un cancer de vessie jusqu'à preuve du contraire». Il faut donc toujours réaliser une exploration lorsqu'un patient présente ce symptôme.

A un stade plus avancé, des signes irritatifs vésicaux peuvent survenir (pollakiurie, impériosités ou brûlures mictionnelles) avant d'autres symptômes qui sont liés à l'extension tumorale en dehors de la vessie (douleurs pelviennes, douleurs lombaires en cas d'hydronéphrose, une altération de l'état général ou des douleurs osseuses en cas de métastases).

2. Examen clinique

Il est peu contributif en cas de tumeur limitée à la vessie. Il peut devenir utile en cas de lésion plus étendue avec une induration ou un blindage pelvien perçu lors du toucher rectal ou vaginal.

3. Bilan complémentaire

Le bilan diagnostique initial repose sur 3 examens : l'échographie urinaire, la cytologie urinaire et la cystoscopie.

- **L'échographie** (vessie remplie) permet d'apprécier un éventuel épaississement pariétal vésical, l'existence de lésions exophytiques (en précisant la localisation et les dimensions) ou une répercussion sur le haut appareil urinaire (urétéro-hydronéphrose).
- **La cytologie**, à la recherche des cellules tumorales dans les urines idéalement recueillies lors de la 2^e miction de la journée. Il s'agit d'un examen anatomopathologique au microscope de la morphologie des cellules. Sa négativité est fréquente en cas de lésion de bas grade. Sa positivité traduit la présence d'une tumeur n'importe où dans les voies excrétrices urinaires. Son intérêt est primordial dans le suivi du carcinome in situ.
- **La cystoscopie** diagnostique au cabinet sous anesthésie locale permet de visualiser et de décrire les lésions vésicales (nombre, taille, localisation, aspect). Elle est surtout utile dans le suivi de polypes vésicaux déjà traités ou lors d'une hématurie avec exploration échographique normale à la recherche de CIS.

Le **CT scanner** des voies urinaires avec injection de produit de contraste et clichés tardifs doit être réalisé avant la prise en charge chirurgicale. Il permet de rechercher une tumeur concomitante du haut appareil et d'évaluer l'extension loco-régionale et à distance de la lésion vésicale (épaississement de la paroi vésicale, envahissement de la graisse péri-vésicale ou des organes de voisinage, urétérohydronéphrose, adénomégalies pelviennes ou abdominales, métastases).

4. Prise en charge chirurgicale : la cystoscopie avec résection transurétrale de la tumeur (RTUV)

Ce geste est programmé au bloc opératoire sous narcose afin de réaliser une résection de la tumeur. Elle doit être macroscopiquement complète et suffisamment profonde et comporter un fragment de muscle vésical.

Cette résection est à la fois un geste diagnostique (afin d'obtenir un examen anatomopathologique de la tumeur) mais aussi thérapeutique en cas de lésion superficielle. La qualité de cette cystoscopie et de la résection en termes de diminution de risque de récurrence peut être améliorée par l'utilisation :

- de la fluorescence à l'hexyl-aminolévulinate (Hexvix®) qui augmente le contraste visuel entre les tissus bénins et malins dans la vessie. Le but de la fluorescence est de rendre « visible » ce qui échappe à la cystoscopie standard ⁽³⁾.
- de l'imagerie en bande étroite NBI (Narrow Band Imaging), qui renforce le contraste entre le tissu sain et le tissu tumoral plus vascularisé ⁽⁴⁾.

5. Anatomopathologie et staging (grade et stade TNM)

- **Grade** : Dans 90% des cas, l'histologie confirme un carcinome de type urothélial; rarement on trouvera un carcinome épidermoïde, un adénocarcinome ou un carcinome neuro-endocrine à petites cellules. Les tumeurs sont classées en tumeurs de bas grade et de haut grade.

Les cancers de **bas grade** sont formés de cellules cancéreuses bien différenciées qui sont disposées de façon très semblable aux cellules normales et qui ont tendance à se développer lentement et risquent moins de se propager à distance.

Les cancers de **haut grade** sont formés de cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées qui ont tendance à se développer rapidement et sont plus susceptibles de se propager en dehors de la vessie (métastases).

- **Stade tumoral (TNM)** : l'aspect macroscopique de la tumeur de la vessie en cystoscopie permet souvent d'orienter vers une tumeur superficielle ou infiltrante mais seul l'examen anatomopathologique confirme le stade de la tumeur (Ta, T1 ou au moins T2). La résection ne permet pas de préciser un stade T2, T3 ou T4. Seule la pièce opératoire de cystectomie permettra une stadification définitive de la tumeur.

T (Tumeur)	
• Tx	tumeur primitive ne pouvant être classée
• T0	pas de tumeur primitive décelable
• Ta	tumeur papillaire non invasive
• Tis	carcinome <i>in situ</i> : tumeur plane
• T1	tumeur envahissant le chorio
• T2	tumeur envahissant la musculature • T2a tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne) • T2b tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
• T3	tumeur envahissant le tissu périvésical • T3a envahissement microscopique • T3b envahissement macroscopique (masse extravésicale)
• T4	envahissement d'un organe périvésical ou de la paroi • T4a prostate, utérus ou vagin • T4b paroi pelvienne ou paroi abdominale
N (Adénopathies régionales)	
• Nx	ganglions non évaluable
• N0	pas de métastase ganglionnaire
• Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou présacrés	
• N1	un seul ganglion atteint
• N2	plusieurs ganglions atteints. Atteinte des ganglions de l'iliaque commune
• N3	un ou plusieurs ganglions
M (Métastases à distance)	
• M0	Pas de métastase à distance
• M1	Présence de métastases à distance

Cancer

6. Bilan d'extension

En cas de tumeur non infiltrante ayant bénéficié d'un uro-scanner dans la mise au point initiale (avant la résection cystoscopique), aucun bilan d'extension complémentaire n'est nécessaire.

L'IRM pelvienne est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste.

En cas de tumeur de la vessie envahissant le muscle, un scanner thoracique supplémentaire et une scintigraphie osseuse permettent d'exclure la présence de lésions métastatiques.

Pour les tumeurs infiltrantes, les performances du PET-CT ne sont pas supérieures au scanner avec contraste pour la caractérisation de la tumeur primitive et pour la stadification ganglionnaire. En revanche, le PET-CT est plus performant que l'imagerie conventionnelle pour la recherche de métastases à distance et il peut donc être proposé avant cystectomie chez les patients à risque métastatique significatif.

7. Traitements des tumeurs superficielles

Le traitement de référence est la résection transurétrale de la vessie (RTUV). Elle doit être complète et emporter du muscle vésical pour pouvoir apprécier une éventuelle infiltration du détrusor.

La résection «en bloc» permet de récupérer la lésion en une seule pièce et non en de multiples fragments pour faciliter l'analyse anatomopathologique.

En cas de tumeur de stade T1 ou de haut grade, de résection incomplète ou d'absence de muscle sur la résection initiale, une seconde résection est recommandée dans un délai de 4 à 6 semaines ⁽⁶⁾. Le but est de ne pas sous-estimer une éventuelle infiltration de la tumeur afin de pouvoir sélectionner au mieux les patients à qui proposer des instillations endovésicales. Ce traitement par des instillations endovésicales vise à réduire la fréquence des récurrences et à éviter la progression vers une tumeur infiltrante.

On classe les tumeurs non infiltrantes en 3 catégories de risque de progression ou de récurrence :

- faible (première tumeur pTa, unique, < 3 cm, et de bas grade)
- intermédiaire (le reste)
- élevé (pT1, récidivante ou haut grade, CIS)

Deux types d'instillation peuvent être utilisés :

- soit la chimiothérapie intravésicale par mitomycine C (MMC)
- soit l'immunothérapie par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) (Immucyst®, Oncotice®)

La mitomycine C peut être administrée :

- soit immédiatement après la RTUV (instillation postopératoire précoce = IPOP) à condition d'être certain de l'absence de perforation vésicale
- soit de manière adjuvante (4 semaines après la résection) : la fréquence d'instillation est de 8 instillations hebdomadaires suivies ou non d'instillations mensuelles pendant 1 an maximum (traitement d'entretien)

Ce traitement est proposé en cas de tumeur non infiltrante de risque intermédiaire. Des études sont en cours pour essayer d'augmenter l'efficacité de ce traitement en réalisant des instillations avec hyperthermie intravésicale ⁽⁷⁾.

Le BCG est administré uniquement un mois après la résection de manière adjuvante. Il consiste en 6 instillations hebdomadaires (traitement d'induction) avec des instillations ultérieures de rappel (traitement d'entretien). Il existe un net avantage en faveur du traitement d'entretien (jusqu'à un an) pour diminuer le risque de récurrence par rapport au seul traitement d'induction. Vu la pénurie mondiale actuelle de BCG, des schémas thérapeutiques avec réduction au tiers de la dose ont été validés ⁽⁷⁾. Ce traitement par BCG n'est cependant pas dénué d'effets secondaires.

Une étude récente portant sur plus de 1.000 patients a conclu à une supériorité du traitement par chimio-hyperthermie sur le traitement par BCG en termes de taux de récurrence à 2 ans (82 vs 65 % de survie sans récurrence) ⁽⁸⁾.

8. Surveillance

La surveillance est principalement basée sur la cystoscopie. La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques sont recommandées à 3 mois lorsque du CIS était présent lors du diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG.

La durée et la fréquence des surveillances varient en fonction de la catégorie de risques de récurrence de la tumeur initiale (faible, intermédiaire ou élevée).

de la vessie

9. Traitement chirurgical des tumeurs infiltrantes sans métastases

A. Cystectomie

Le traitement de référence est la chirurgie (cystectomie). Il s'agira de réaliser :

- une cystectomie radicale pour les hommes en emportant la prostate, les vésicules séminales et les extrémités des uretères et parfois une partie de l'urètre (une préservation des bandelettes neurovasculaires ne peut être envisagée qu'en cas de lésion de stade cT2)
- ou une pelvectomie antérieure pour les femmes (exérèse en bloc de la vessie et de l'urètre en emportant l'utérus, les ovaires et un patch de la paroi antérieure du vagin)

La cystectomie partielle consiste à enlever seulement la partie de la vessie comportant la tumeur (chirurgie de conservation). On y a recours quand il s'agit d'un cancer invasif très localisé, que la tumeur se trouve dans un diverticule ou qu'il s'agit d'un cancer de l'ouraue.

Le curage ganglionnaire pelvien est pratiqué après la cystectomie pour enlever les ganglions lymphatiques du bassin. Le curage ganglionnaire étendu (qui remonte au-dessus de la division iliaque, jusqu'au croisement des uretères) montre une supériorité par rapport au curage ilio-obturateur.

Le pronostic des tumeurs urothéliales de la vessie est lié au nombre de ganglions prélevés et à l'étendue du curage, qui améliore la survie. Il permet de mieux définir le stade en vue d'un éventuel traitement adjuvant. L'impact du curage sur la survie pour les tumeurs urothéliales du haut appareil urinaire est suggéré ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

B. Dérivations urinaires

• Dérivation incontinente

La dérivation selon Bricker est l'opération de référence, connue de longue date avec une prise en charge et une convalescence simples. Elle nécessite l'utilisation d'une poche collectrice fixée à la peau dans laquelle s'écoulent en permanence les urines (figure 1).

L'inconvénient principal est la nécessité de porter en permanence cette poche en fosse iliaque, ce qui altère l'image corporelle.



figure 1: Urostomie de type Bricker (source: e-cancer.fr)

• Dérivation continente

Pour réaliser un réservoir urinaire continente (réservoir Kock - figure 2), il faut utiliser une cinquantaine de centimètres de l'iléon ou du côlon pour fabriquer un réservoir dans lequel les deux uretères sont raccordés en créant un système de valve antireflux. Ce réservoir est relié à la peau de l'abdomen par un conduit avec une valve qui empêche l'urine de couler spontanément vers l'extérieur.

La vidange du réservoir est effectuée par des sondages itératifs (au moins 4 fois par jour). L'avantage de ce réservoir est de ne pas devoir utiliser de poche collectrice fixée à l'abdomen. Ce traitement ne peut pas être proposé à tous les patients.



figure 2: Réservoir de Kock (source: e-cancer.fr)

• Néo vessie orthotopique

Cette néo vessie orthotopique est confectionnée à l'aide de 50 cm d'iléon détubulisé qui permettent de créer un réservoir qui sera positionné à la place de la vessie initiale et relié à l'urètre et au sphincter. Cette dérivation est indiquée lorsque l'urètre est oncologiquement sain et que le sphincter fonctionne normalement. Les uretères sont implantés sur un court segment non détubulisé de l'anse iléale, qui fait office de système antireflux.

La miction s'effectue par les voies naturelles. La récupération de la continence peut être laborieuse et peut nécessiter une rééducation kinésithérapique. Ce type de chirurgie est plus difficile que les autres dérivations urinaires et le risque de complications y est plus élevé. On y recourt essentiellement chez les hommes les plus jeunes en cas de maladie peu avancée.

Elle est peu recommandée chez la femme car les troubles de continence ou de rétention sont très fréquents. Dans ce cas, il faut que la lésion soit limitée et que l'on puisse conserver l'utérus et la paroi antérieure du vagin.

Références

1. Cancer Fact Sheets, Registre du Cancer, Année d'incidence 2016, Bruxelles 2019.
2. Dossier Cancer de la vessie et tabac, Urofrance.org, 5 octobre 2016.
3. Burger M, Grossman HB, Droller M et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013; 64: 846-854.
4. Kang W, Cui Z, Chen Q et al. Narrow Band Imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 23880-23889.
5. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y et al. Les membres du CCAFU. Recommandations en onco-urologie 2013: Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2013; 23 (Suppl. 2) : S126-S132.
6. Naselli A, Hurle R, Paparella et al. Role of restaging transurethral resection for T1 Non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018; 4: 558-567.
7. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk TaT1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462-472.
8. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C vs. bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 1046-1052.
9. Larré S, Quintens H, Houédé N et al. Intérêt du curage ganglionnaire dans les tumeurs urothéliales infiltrantes de la vessie (TVIM) et de la voie excrétrice supérieure (TVES): article de revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012; 22: 380-387.
10. Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66: 1065-1077.

Rendez-vous

	Urologie
• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 95
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremmes	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Tous les rendez-vous à MontLégia: voir www.chc.be



La prise en charge médicale du cancer de la vessie en 2019 : espoir lié à l'immunothérapie

Quelques chiffres introductifs

En Belgique, plus de 200 nouveaux cas de cancer de la vessie sont enregistrés chaque année dont 80 % chez les hommes. Ce cancer survient chez des personnes de plus de 60 ans. Il représente le 4^e cancer en fréquence chez l'homme (9^e chez la femme) et se trouve au 7^e rang pour la mortalité. Lié essentiellement au tabagisme (et dans une moindre mesure aux expositions professionnelles à certains toxiques comme les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques), son incidence est en hausse.

Les hématuries macroscopiques sont le principal signe d'alerte. La présence de sang dans les urines se retrouve chez 90 % des patients victimes de cancer de la vessie. Les saignements apparaissent souvent à la fin de la miction. D'autres signes, moins spécifiques, peuvent également être associés : envies plus fréquentes, brûlures ou douleurs lors de la miction...

En fonction du bilan réalisé, les cancers seront classés selon leur stade TNM (Tumeur ; Nodes/ganglions ; Métastases) (voir tableau TNM dans l'article du Dr Reul, page 5).

Vingt-cinq pour cent des cancers sont d'emblée infiltrants, c'est-à-dire qu'ils ont envahi le muscle. Pour ces cancers de plus mauvais pronostic, la cystectomie précédée par une chimiothérapie néo-adjuvante est d'habitude recommandée si l'état du patient l'autorise⁽¹⁾. Viendra ensuite l'étape de la reconstruction. Cette reconstruction peut être continente ou non continente.

L'immunothérapie porteuse d'espoir ?

Durant plusieurs décennies, la prise en charge des patients n'a pas connu de grands bouleversements. Certes, les chimiothérapies systémiques ont défini leur place surtout en phase néo-adjuvante et métastatique⁽¹⁾.

Pour ces tumeurs de très mauvais pronostic, l'arsenal thérapeutique est réduit et essentiellement fondé sur le cisplatine, une chimiothérapie efficace mais dotée d'importants effets secondaires au point que la moitié des patients ne peuvent en bénéficier et demeurent donc sans traitement⁽¹⁾. Cependant, quelques avancées récentes permettraient de mieux choisir ces traitements en fonction de biomarqueurs tumoraux prédictifs récemment explorés⁽²⁾.

L'immunothérapie, qui consiste à stimuler le système immunitaire du patient afin qu'il détruise lui-même les cellules cancéreuses, est pratiquée de longue date dans le cancer de la vessie. Une première forme d'immunothérapie recourt au bacille de Calmette-Guérin (BCG), la bactérie présente dans le vaccin contre la tuberculose. Instillées à l'intérieur même de la vessie (immunothérapie intravésicale) à l'aide d'une sonde, les bactéries viennent stimuler localement la réponse immunitaire. Cette immunothérapie « à l'ancienne » est proposée après une chirurgie conservatrice pour les tumeurs non infiltrantes à risque de récurrence^(3,4). Un traitement de 3 ans au lieu d'un an réduit le taux de récurrences chez les sujets à haut risque, mais non celui de progression, ni de décès. Le bénéfice de ces 2 années additionnelles de maintenance doit être bien pesé par rapport aux coûts et inconvénients additionnels⁽³⁾. Son efficacité serait un peu inférieure à celle d'une chimiohyperthermie avec la mitomycine C plus délicate à administrer (82 % de non récurrence à 2 ans vs 65 %)⁽⁴⁾.

De nouvelles approches en immunothérapie ont été développées récemment⁽⁵⁻⁸⁾. Elles ciblent spécifiquement des mécanismes mis en place par les tumeurs pour se rendre furtives et invisibles au système immunitaire. Le plus connu est le checkpoint inhibiteur PD1-PDL1 (figure 1). Des anticorps monoclonaux anti-PD1 et anti-PDL1 ont été mis au point, en particulier le pembrolizumab et le nivolumab (anti-PD1) et l'atezolizumab (anti-PDL1)⁽⁵⁻⁸⁾. Administrés en courtes perfusions intraveineuses, ces anticorps suppriment le « leurre » mis en place par les cellules cancéreuses. Dès lors, les lymphocytes reconnaissent à nouveau les cellules tumorales comme étrangères.

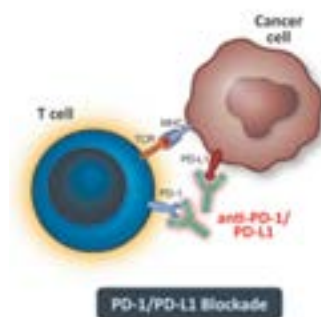


figure 1: Le blocage PD-1/PD-L1 prévient leur fixation sur le lymphocyte et/ou la cellule tumorale, restaurant la reconnaissance immunitaire des cellules cancéreuses.

Les premières immunothérapies dirigées contre ces check-points ont été testées sur le cancer du poumon métastatique et le mélanome métastatique avec des résultats qui ont surpris par leur ampleur : un pourcentage non négligeable de patients a eu, grâce à ces traitements, des régressions importantes. Chez certains, la rémission est durable.

Le cancer vésical étant lui aussi très immunogène, il semblait logique de tester ces immunothérapies dans les tumeurs métastatiques de la vessie. Les premiers essais d'immunothérapie appliquée au cancer vésical métastatique ont, eux aussi, été très prometteurs : dans les premiers essais cliniques, près de 25% des patients, en échec de traitement par cisplatine, se sont révélés répondeurs à l'atezolizumab⁽⁵⁻⁸⁾. Au congrès mondial de cancérologie de l'ASCO (American society of clinical oncology) à Chicago en juin 2017, 10% des présentations concernaient la sphère urinaire, en particulier la vessie, un organe qui n'avait plus été, depuis longtemps, sous les feux de l'actualité.

Un avantage de ces médicaments est leur bon profil de tolérance. Les effets indésirables, lorsqu'ils surviennent (10 à 15% des cas), sont en général facilement contrôlables.

Proposés pour des patients à des stades avancés en échec thérapeutique après une chimiothérapie à base de platine, ou pour des patients « unfit » pour bénéficier d'une chimiothérapie classique, les immunothérapies sont aujourd'hui en test à des phases plus précoces :

- cancer infiltrant dont la pièce anatomique a révélé qu'il était de mauvais pronostic (situation adjuvante)
- cancer infiltrant avant chirurgie si la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas réalisable⁽⁶⁾
- cancer non infiltrant à haut risque de récurrence

Autres pistes :

- Combiner les molécules. Avec une immunothérapie, seuls 20-25% des patients répondent ; avec 2 molécules associées, on espère atteindre un taux plus élevé de répondeurs. Plusieurs essais sont en cours...
- Associer l'immunothérapie avec la chimiothérapie en première ligne métastatique ; aussi plusieurs travaux en cours.

Conclusion

Depuis 40 ans, aucun progrès important n'avait été observé dans le cancer de la vessie. L'apparition récente de l'immunothérapie pourrait constituer une révolution pour de nombreux patients en modifiant profondément le pronostic de la maladie.

Reste à résoudre une énigme : certains patients répondent très bien au traitement, d'autres pas du tout. Il est essentiel de trouver des biomarqueurs permettant de faire une sélection appropriée des patients susceptibles de bénéficier de ces nouvelles immunothérapies.

Références

1. Goel S, Sinha RJ, Bhaskar V et al. Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: Experience over the last decade. *Asian J Urol*. 2019 6(3):222-229. doi: 10.1016/j.ajur.2018.06.006. Epub 2018 Jun 25.
2. Yoshida T, Kates M, Fujita K et al. Predictive biomarkers for drug response in bladder cancer. *Int J Urol*. 2019 Aug 1. doi: 10.1111/iju.14082. [Epub ahead of print].
3. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk TaT1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462-472.
4. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C vs. bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 1046-1052.
5. Grimm MO, Bex A, De Santis M. Safe Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Multidisciplinary Management of Urological Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 2019 Jun 21. pii: S0302-2838(19)30448-8. doi: 10.1016/j.eururo.2019.05.041. [Epub ahead of print]
6. Pignot G, Loriot Y, Kamat AM et al.. Effect of Immunotherapy on Local Treatment of Genitourinary Malignancies. *Eur Urol Oncol*. 2019 (4):355-364. doi: 10.1016/j.euo.2019.01.002.
7. Ghandour R, Singla N, Lotan Y. Treatment Options and Outcomes in Nonmetastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. *Trends Cancer*. 2019 (7):426-439. doi: 10.1016/j.trecan.2019.05.011.
8. Grivas P, Yu EY. Role of Targeted Therapies in Management of Metastatic Urothelial Cancer in the Era of Immunotherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 20(8):67. doi: 10.1007/s11864-019-0665-y.

Rendez-vous

Oncohématologie

• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 90
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremmes	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Tous les rendez-vous à MontLégia : voir www.chc.be



Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous

PERJETA®
pertuzumab

Kadcyla® ▼
trastuzumab emtansine

ALECENSA® ▼
alectinib

TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

AVASTIN®
bevacizumab

Erivedge® ▼
vismodegib

Zelboraf®
vemurafenib

COTELLIC® ▼
cobimetinib

Tarceva®
erlotinib

MabThera® SC
Rituximab Subcutaneous

GAZYVARO® ▼
obinutuzumab

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



Le cancer de l'ovaire en 2019 : aspects chirurgicaux

Introduction

Le cancer de l'ovaire est en fréquence le 7^e cancer chez la femme et la 8^e cause de décès par cancer avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 45%. Le nombre de cas diagnostiqués chaque année augmente ⁽¹⁾. Le cancer de l'ovaire est rare chez les femmes de moins de 40 ans et dans cette tranche d'âge, l'histologie la plus fréquente est le cancer des cellules germinales. Les trois sous-types histologiques sont : les cellules épithéliales (90 %), les cellules germinales (5 %) et les cellules stromales du cordon sexuel (5 %).

Facteurs de risques

Les patientes ayant une histoire familiale sont à risque de maladie. Celles qui ont un antécédent au premier degré ont trois fois plus de risques de développer un cancer de l'ovaire. En cas de mutation du gène BRCA, le risque augmente également. En cas de gène BRCA1 muté, le risque de développer un cancer à l'âge de 70 ans est estimé à 40-50 % comparé à 10-20 % pour la mutation du gène BRCA2 ⁽²⁾.

Dépistage

Le cancer de l'ovaire est un cancer assez silencieux et est découvert souvent à un stade avancé ou de manière fortuite lors d'une chirurgie. Il n'y a en effet aucun examen de dépistage. Les études ont montré que le screening par échographie transvaginale seule, par dosage du CA125 seul ou par une combinaison des deux, ne permet pas de réduire la mortalité par cancer ovarien.

Stadification et prise en charge thérapeutique

Le stade va être défini par l'imagerie et la chirurgie selon la classification FIGO 2014 et la 7^e édition de classification TNM (tableau 1).

Tableau 1: Stadification des cancers de l'ovaire selon la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Oncologique)

Stades précoces	
Stade IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellule tumorale en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
Stade IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellule tumorale en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
Stade IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
Stade IC1	Rupture chirurgicale
Stade IC2	Rupture préopératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
Stade IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompes) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
Stades avancés	
Stade IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
Stade IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
Stade IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i < 10mm; IIIA1ii > 10mm)
Stade IIIA2	Atteinte microscopique abdominale ± ganglionnaire
Stade IIIB	Atteinte abdominale < 2cm ± ganglionnaire
Stade IIIC	Atteinte abdominale > 2cm ± ganglionnaire
Stade IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
Stade IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale



figure 1: Calcul de l'index péritonéal selon Sugarbaker (PCI; Peritoneal Carcinosis Index)

L'abdomen est divisé en 13 régions; un score de 1 à 3 est attribué à chaque région en fonction de la taille des nodules de carcinose. Le score maximal est de 39.

La prise en charge découlera de la stadification précise obtenue ⁽³⁻⁷⁾. Pour la mise au point d'une suspicion d'un cancer ovarien, le bilan minimal comprend d'abord un examen clinique incluant la palpation de l'abdomen, un toucher vaginal et rectal, un examen des seins, des aires ganglionnaires axillaires et supraclaviculaires ainsi qu'une auscultation pulmonaire. Le marqueur tumoral est le CA 125, les autres marqueurs tels que l'AFP, l'hCG, le CEA, le CA19-9, l'inhibine B ou encore l'AMH; l'oestradiol et la testostérone ne seront dosés que dans certaines circonstances spécifiques suggérant la présence d'une histologie plus rare comme un carcinome mucineux ou une tumeur non-épithéliale.

Concernant la mise au point par imagerie, une résonance magnétique pelvienne avec séquence en diffusion et un scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou un PET CT) seront réalisés.

Il est toujours préférable de commencer la mise au point par une coelioscopie d'opérabilité et de stadification avec score de Sugarbaker (figure 1), cytologie péritonéale et biopsies étagées. Celle-ci permettra d'obtenir un diagnostic histologique.

Les métastases à distance, suspectées au bilan par imagerie, feront l'objet d'une biopsie afin de confirmer l'origine ovarienne primitive. Celle-ci sera ajoutée à la coelioscopie de faisabilité. En effet, même si l'histologie nous est apportée par la biopsie des métastases à distance, il est important d'avoir une idée sur la résectabilité des lésions abdomino-pelviennes. Afin de diminuer le risque de métastases sur orifices de trocart, nous préférons un abord coelioscopique par monotrocart.

Une fois ce bilan initial réalisé, la concertation multidisciplinaire doit décider si la patiente est opérable en première intention. Les critères de non-opérabilité sont: une maladie de stade IV d'emblée, une infiltration diffuse et profonde du mésentère ou du duodénum ou de l'estomac, une infiltration de l'intestin grêle impliquant de multiples résections ou encore une infiltration de la tête du pancréas ou du pancréas moyen. Il n'y a pas de seuil prédéfini dans la littérature pour classer le score de Sugarbaker comme irrésécable mais de manière générale, un score supérieur à 24/39 sera souvent un facteur limitant pour permettre une résection complète.

Afin de prendre la meilleure décision, il est impératif que le protocole opératoire du chirurgien réalisant la coelioscopie exploratrice soit précis et détaillé.

L'élément déterminant dans la chirurgie du cancer de l'ovaire est d'être en résidu tumoral nul. C'est donc pour permettre une chirurgie de cytoréduction complète que le bilan initial doit être réalisé de manière minutieuse et précise. Une chirurgie de cytoréduction complète (résidu macroscopique inférieur à 1 cm) est associée à une augmentation de la survie. De plus, les agents chimiothérapeutiques ont une action plus efficace sur les petites lésions tumorales car mieux vascularisées que les lésions plus larges ⁽³⁾.

La chirurgie de cytoréduction sera pratiquée soit en première ligne, soit après 3 (intervallaire) ou 6 cures de chimiothérapie ⁽³⁻⁵⁾.

Cancer de l'

Prise en charge chirurgicale des stades précoces

Une laparotomie médiane xypho-pubienne est l'incision recommandée pour la chirurgie du cancer de l'ovaire au stade précoce (stades I-II). La rupture de la tumeur primaire doit être évitée car cette contamination augmente le stade de la maladie ⁽⁴⁾.

La chirurgie «minimale» doit comprendre l'hystérectomie totale, l'annexectomie bilatérale, l'omentectomie (infra-colique au minimum), des biopsies péritonéales étagées ainsi que les curages lombo-aortique (infrarénal) et pelvien (sauf pour les tumeurs mucineuses expansives).

Si l'analyse extemporanée ne permet pas de conclure avec certitude à une maladie invasive, une chirurgie en 2 temps devra être réalisée.

En cas de découverte fortuite après une chirurgie réalisée pour lésion bénigne présumée, une chirurgie de restadification doit être réalisée. Celle-ci peut être réalisée éventuellement par laparoscopie.

Un traitement complémentaire par chimiothérapie n'est pas recommandé pour les stades IA et IB. Pour les stades au-delà du stade IB, 6 cures de carboplatine-taxol seront administrées en traitement adjuvant.

Prise en charge chirurgicale des stades III et IV

La résection complète chirurgicale (debulking) de toutes les lésions macroscopiquement visibles est la clef d'une possible guérison dans le cancer de l'ovaire avancé (avec la chimiothérapie) ^(4,5). Une chirurgie volontairement incomplète est proscrite. Les critères plaçant contre un debulking optimal sont les suivants :

- une infiltration profonde et diffuse de mésentère
- une carcinomatose diffuse de l'intestin grêle impliquant de multiples résections et le risque de syndrome du grêle court
- une infiltration profonde et diffuse du duodénum ou de l'estomac

Certaines métastases à distance, si elles sont isolées, peuvent être réséquées. Une chirurgie intervalaire sera proposée aux patientes qui répondent bien à la chimiothérapie néo-adjuvante. La seule condition est que la maladie soit devenue résécable. C'est pour ce critère important de résécabilité que certaines patientes devront être opérées seulement après 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante. Il faut savoir que si la chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire la morbi-mortalité peropératoire et de faciliter la résection tumorale complète, elle n'améliore pas globalement la survie sans progression ni la survie globale ^(6,7).

Un séjour dans une unité de soins intensifs est recommandé en postopératoire. L'essai LION récemment publié a permis de montrer que la survie globale et la survie sans récurrence ne sont pas améliorées par la lymphadénectomie chez les patientes présentant un cancer ovarien avancé ⁽⁸⁾. En effet, le but étant un résidu macroscopique nul, seuls les ganglions suspects à l'imagerie ou à la palpation peropératoire doivent être réséqués. Cette étude permet également de confirmer un plus haut taux de complications postopératoires (infections traitées par antibiotiques, reprise chirurgicale et lymphocèles) en cas de lymphadénectomie.

Concernant la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) intercalée, même si une étude récente a montré un bénéfice significatif pour les stades III en termes de survie globale et de survie sans récurrence avec un rapport surcoût-efficacité acceptable pour la sécurité sociale hollandaise ⁽⁹⁾, celle-ci reste encore controversée notamment en raison des effets indésirables. D'autres méta-analyses ont montré qu'en cas de récurrence, la CHIP améliore la survie globale mais pas la survie sans progression ⁽¹⁰⁾. Cependant pour les cancers ovariens primitifs, le pronostic clinique serait globalement amélioré ⁽¹⁰⁾. D'autres études idéalement randomisées sont nécessaires et sont d'ailleurs en cours (essai CHIPPI) ⁽¹¹⁾. Dès lors, la CHIP ne fait pas encore partie des recommandations actuelles dans la prise en charge du cancer de l'ovaire.

Ovaire en 2019

Références

1. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 41:3-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.
2. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002; 14(1):19-26.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5):1248-59.
4. DiSilvestro PA. Shaping the standard of care in ovarian cancer management: A review of Gynecologic Oncology Group (GOG)/NRG oncology clinical trials of the past twenty years. *Gynecol Oncol.* 2019; 153(3):479-486. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.02.020.
5. Ferron G, Narducci F, Pouget N et al. Surgery for advanced stage ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019; (2):197-213. doi: 10.1016/j.gofs.2019.01.003.
6. Bartels HC, Rogers AC, McSharry V. A meta-analysis of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery compared to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian malignancy. *Gynecol Oncol.* 2019; 154 (3): 622-630. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.011.
7. Chiofalo B, Bruni S, Certelli C. Primary debulking surgery vs. interval debulking surgery for advanced ovarian cancer: review of the literature and meta-analysis. *Minerva Med.* 2019; 110(4):330-340. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06078-6.
8. Harter P, Sehouli J, Lorusso D. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019; 380(9):822-832. doi: 10.1056/NEJMoa1808424.
9. Koole SN, van Lieshout C, van Driel WJ. Cost Effectiveness of Interval Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer on the Basis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(23):2041-2050. doi: 10.1200/JCO.19.00594. Epub 2019 Jun 28.
10. Zhang G, Zhu Y, Liu C. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2019; 12(1):33. doi: 10.1186/s13048-019-0509-1.
11. Lécure F, Bakrin N, Classe JM et al. CHIP and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019; 47 (9): 617-618. doi: 10.1016/j.gofs.2019.06.007.

Rendez-vous

	Gynécologie-obstétrique
• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 80
• Clinique de l'Espérance	04 224 98 60
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremme	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Tous les rendez-vous à MontLégia: voir www.chc.be



Actualités dans la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé

Paradigme habituel de prise en charge

La question fondamentale dans la prise en charge des cancers de l'ovaire de stade III et IV concernera avant tout la possibilité d'une résécabilité en résidu tumoral nul. Toute indication de chimiothérapie néo-adjuvante sera discutée en réunion multidisciplinaire. Elle sera proposée s'il existe des contre-indications médicales ou anesthésiques à une chirurgie de debulking immédiate ou si l'extension de la maladie ne permet pas une résection complète d'emblée, cette évaluation ayant été faite par des équipes expérimentées. Il faut en effet se rappeler que deux études randomisées, menées chez des patientes potentiellement résécables complètement, ont comparé la chirurgie première suivie du traitement chimiothérapique à une chimiothérapie première suivie de la chirurgie intervalaire et n'ont pas montré de différence tant en survie globale qu'en survie sans progression ^(1,2).

La chimiothérapie comprendra un sel de platine, le carboplatine (AUC 5) et un taxane, le paclitaxel (175 mg/m²). Elle s'administre en intraveineux en hôpital de jour toutes les trois semaines. Le schéma alternatif est l'administration hebdomadaire. En ce qui concerne le nombre de cures :

- après une chirurgie complète initiale, la chimiothérapie doit débuter endéans 4 à 6 semaines pour 6 cycles au total.
- après une chirurgie complète d'intervalle après 3 ou 4 cycles, le total ne dépassera pas 6 à 8 cycles.

Dans les stades IV (pas de remboursement en Belgique dans les stades III B), au schéma de chimiothérapie s'ajoute le traitement anti-angiogénique, le bévécizumab (Avastin®). L'utilisation du bévécizumab ne contre-indique pas la réalisation d'une chirurgie mais le délai entre la dernière injection de bévécizumab et la chirurgie devra être de 8 semaines.

Le bévécizumab peut être administré pour une durée de 15 mois, soit 22 cycles au total, à la dose standard de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. La dose diminuée à 7,5 mg/kg est également efficace ⁽³⁾.

Nouvelles données 2019 modifiant le paradigme de prise en charge

Parmi les nouveautés actuelles, les **inhibiteurs PARP** se positionnent dorénavant dans la prise en charge des cancers de l'ovaire portant une mutation BRCA1 ou BRCA2. La poly(ADP-ribosyl)ation est une modification post-traductionnelle de protéines nucléaires médiée par les poly(ADP-ribose) polymérases (PARP). En réponse aux agents génotoxiques, PARP-1 détecte les cassures dans l'ADN et, par la synthèse de poly(ADP-ribose), restaure l'intégrité génomique en activant un système de réparation des cassures simple-brin et des bases endommagées.

En cas de mutation, la réparation devient défectueuse et des mutations cancérogènes peuvent survenir. Les cellules mutées survivent en réparant leur ADN à travers des mécanismes alternatifs, moins efficaces, notamment la voie de la poly-ADP-ribose-polymérase (PARP). Il en résulte une fragilité des cellules mutées aux chimiothérapies qui ciblent l'ADN, telles que les sels de platine, et une sensibilité aux traitements inhibiteurs de PARP. L'inhibition PARP des cellules BRCA mutées empêche la réparation de leur ADN et induit la mort cellulaire par un mécanisme appelé létalité synthétique.

De telles molécules forment une classe de médicaments anticancéreux ciblant les cancers caractérisés par une surexpression des enzymes de type PARP, notamment la **PARP-1**.

Cette voie de recherche apparaît comme l'une des plus prometteuses actuellement pour augmenter la cytotoxicité des chimio- ou radiothérapies et en monothérapie pour cibler des cancers (sein, ovaire, prostate) portant une mutation BRCA1 ou BRCA2. Ces inhibiteurs sont indiqués désormais en maintenance en première ligne au vu des résultats de l'**étude SOLO 1**, étude comparant une maintenance par **olaparib (Lynparza®)** à la dose de 300 mg 2 x/j versus placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de type séreux de haut grade ou endométrioïde de stade III-IV, présentant une mutation BRCA soit germinale (constitutionnelle), soit somatique (tumorale), et ayant pu bénéficier d'une cytoréduction complète et d'une réponse partielle ou complète au traitement de chimiothérapie à base de platine. Les résultats de PFS (PFS – progression free survival) démontrent une survie sans progression à 3 ans de 60,4% dans le bras olaparib versus 26,9% dans le groupe placebo ⁽⁴⁾.

er de l'ovaire

Désormais, pour les patientes avec les mêmes caractéristiques que celles de l'étude, le statut BRCA doit être connu au primo diagnostic, dans un délai rapide. Toute mutation BRCA germinale négative doit impliquer la recherche de la mutation au niveau tumoral. Pour les patientes mutées BRCA germinale ou somatique, un traitement de maintenance par olaparib sera proposé pour une durée maximale de 2 ans.

Mais l'utilisation des inhibiteurs PARP en maintenance va s'étendre à une plus large population au vu des résultats de l'étude **PAOLA-1** qui a été présentée à l'ESMO (European Society of Medical Oncology) en septembre 2019. L'étude PAOLA-1/ENGOT-ov25 est la première étude de phase III qui examine l'efficacité de l'utilisation d'un inhibiteur PARP (olaparib) associé à un anti-angiogénique (bévacizumab) en maintenance en première ligne auprès de patientes avec un cancer de l'ovaire avec et sans mutation BRCA. L'étude a enrôlé 806 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade III/IV en réponse partielle ou complète après un traitement de première ligne de chimiothérapie.

La médiane de survie sans progression est de 22,1 mois dans le bras olaparib versus 16,6 mois dans le groupe placebo (HR : 0,59; $P < 0,0001$) (tableau 1) ⁽⁵⁾.

L'intérêt majeur de cette étude porte sur l'absence de sélection des patientes qui représentent la population générale des patientes atteintes par un cancer de l'ovaire indépendamment des résultats de la chirurgie de debulking ou du statut BRCA. L'ajout de l'olaparib au bévacizumab n'a pas majoré les effets secondaires par rapport au groupe placebo.

Dans les analyses de sous-groupes, on remarque bien sûr une plus grande efficacité chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA et celles avec une déficience de recombinaison homologue (HRD - homologous recombination deficiency), leur médiane de survie sans progression avec l'olaparib atteignant 37,2 mois! (HR : 0,31 et 0,33 respectivement).

L'acronyme HRD, utilisé dans cette étude, soulignait la présence d'une multitude de gènes (signature génomique) appelée HRD (homologous recombination deficiency) constituant du mécanisme de recombinaison homologue, dont le BRCA fait partie, impliqués dans la réparation de l'ADN. Des mutations d'un ou plusieurs de ces gènes rendaient le mécanisme déficient et provoquaient l'expression d'un profil BRCA-like, susceptible de répondre au traitement par inhibiteur PARP.

D'autres études ont également démontré l'importance des inhibiteurs PARP comme arme thérapeutique et ont été présentées lors de l'ESMO 2019 :

- **L'étude PRIMA**, la maintenance par **niraparib** après une première ligne de chimiothérapie augmente la survie sans progression.

Dans la population globale, elle est de 13,8 mois versus 8,2 mois (HR : 0,62; $P < 0,001$) (figure 1) ⁽⁶⁾.

**Tableau 1: Etude PAOLA1-ENGOT-ov25-ESMO 2019
Olaparib versus Placebo**

	Médiane / mois		HR (95 % CI) P
	Bras Olaparib	Bras Placebo	
PFS (n = 806)	22,1	16,6	0,59 (0,49-0,72) $P < 0,0001$
PFS selon statut tBCRAm (n = 237)	37,2	21,7	0,31 (0,20-0,47)
Non tBCRAm (n = 569)	18,9	16,0	0,71 (0,58-0,88)
PFS selon statut HRD positif (n = 387)	37,2	17,7	0,33 (0,25-0,45)
HRD positif, non tBCRA (n = 152)	28,1	16,6	0,43 (0,28-0,66)
HRD négatif/inconnu (n = 419)	16,9	16,0	0,92 (0,72-1,17)

Légende :

PFS: Progression Free Survival - Survie Sans Progression

HR: Hazard Ratio

HRD: Homologous Recombination Deficiency - Déficience de Recombinaison Homologue

tBCRAm: Tumor BCRA1/2 mutation – mutation tumorale BCRA1/2

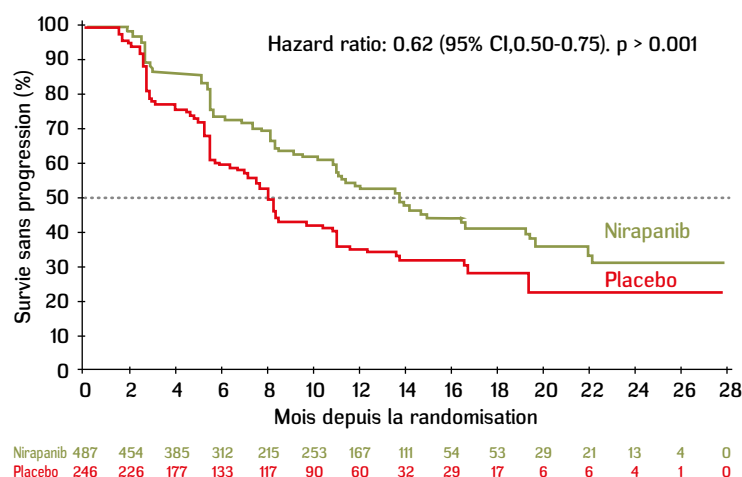


figure 1: Etude PRIMA – ESMO 2019
vs Placebo - Survie sans progression – entière population

Dans la population HRD, la médiane de survie sans progression est de 21,9 mois versus 10,4 mois (HR: 0,43; P > 0.001). Précisément la FDA vient tout juste d'approuver le remboursement pour ce type de patients.

- Dans l'étude **VELIA/GOG-3005**, l'ajout du **veliparib** au traitement de première ligne de chimiothérapie, suivi d'une maintenance, augmente significativement la survie sans progression (figure 2).

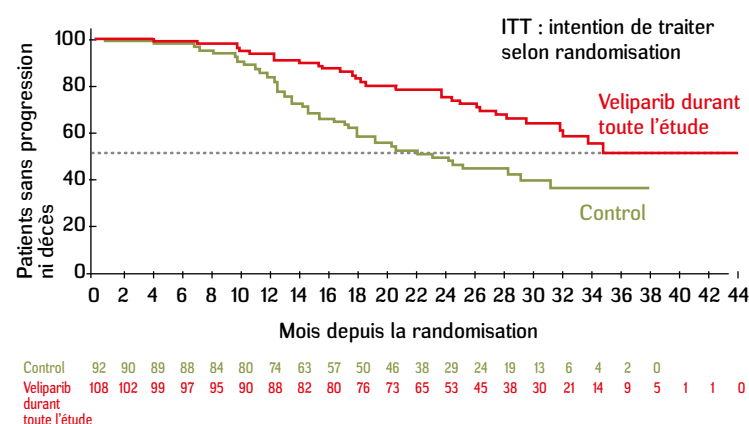


figure 2: Etude VELIA-GOG3005-ESMO 2019
Veliparib vs Placebo - Survie sans progression ni décès - population randomisée globale

Dans la population BRCA mutée, la médiane de survie sans progression est de 34,7 mois versus 22 mois dans le groupe contrôle (HR: 0,44; P < 0.001). Dans la population HRD, elle est de 31,9 mois versus 20,5 mois (HR: 0,57; P < 0.001) et dans la population en « intention-to-treat », elle est de 23,5 mois versus 17,3 mois (HR: 0,68; P < 0.001) ⁽⁷⁾.

Les inhibiteurs PARP deviennent donc incontournables dans la prise en charge des cancers de l'ovaire. Les futures stratégies qui nous permettront d'augmenter encore la survie globale de nos patientes passeront probablement par l'ajout de l'immunothérapie dès la première ligne thérapeutique. Des études en cours dont les résultats sont attendus dans 2 à 3 ans devraient confirmer ce nouveau paradigme.

Références

1. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-53.
2. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *The Lancet* 2015; 386 (9990): 249-57.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
4. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505.
5. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. *Annals of Oncology* 2019; 30 (sup 5).
6. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; Sep 28. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. [Epub ahead of print].
7. Coleman RL et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019; Sep 28. doi: 10.1056/NEJMoa1909707. [Epub ahead of print].

Rendez-vous

	Oncohématologie
• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 90
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremmes	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Tous les rendez-vous à MontLégia: voir www.chc.be

AstraZeneca

What science can do





Les cancers de la sphère ORL : le point sur les traitements systémiques et la prise en charge au CHC

Épidémiologie et facteurs de risques

Les cancers de la sphère ORL constituent un groupe hétérogène de néoplasies trouvant leur origine au niveau des voies aéro-digestives supérieures : cavité orale, oropharynx, hypopharynx, larynx, mais encore d'autres localisations, toutefois beaucoup plus rarement impliquées dans nos contrées (nasopharynx, sinus paranasaux, glandes salivaires...).

En Belgique, il s'agit du 4^e cancer le plus fréquent chez l'homme (± 2.000 nouveaux cas en 2016), après les cancers de la prostate (± 9.000), broncho-pulmonaire (± 5.500) et colorectal (± 4.700). Il arrive par contre en 11^e position chez la femme. À l'échelle européenne, la Belgique occupe la 2^e place du «podium» après la France chez les hommes, et la 4^e chez les femmes ⁽¹⁾. À l'échelle mondiale, les cancers «head and neck» arrivent en 7^e position en termes d'incidence, avec environ 600.000 nouveaux cas par an. On retrouve un pic d'incidence vers la soixantaine et le sex ratio H/F est de l'ordre de 3,7. La figure 1 présente les nouveaux diagnostics par groupe d'âge en Belgique en 2016.

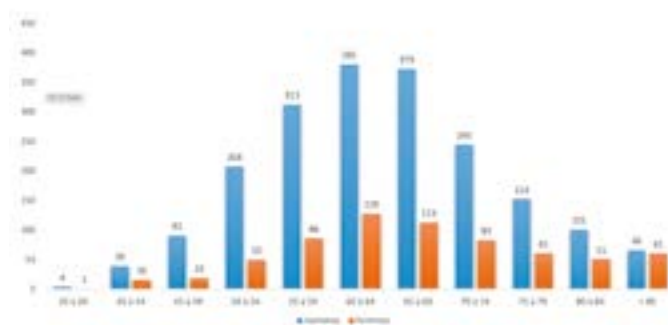


figure 1: nouveaux diagnostics de cancers de la sphère ORL selon l'âge en Belgique en 2016 (N)

Les facteurs de risques varient selon l'histologie :

- **SCC** = squamous cell carcinoma = carcinome **épidermoïde** (> 90 %)
 - **Tabac** : risque x 20. Notons qu'il existerait des éléments en faveur d'une prédisposition génétique aux effets carcinogènes du tabac.
 - **Alcool** : risque x 5
→ Effet synergique de l'association «**tabac + alcool**» : **risque x 50**
 - Infection à **HPV** : elle est responsable d'une augmentation de l'incidence des SCC oropharyngés (+ 5 % par an depuis 1990) chez des patients plus jeunes, moins exposés au tabac ; leur pronostic est meilleur
→ impact du statut HPV sur le staging (TNM, cf. infra).
 - Chique de bétel (Inde, Asie du Sud-Est) : SCC de la cavité buccale.
- Autres (adénocarcinome, adénoïde kystique, SNUC...)
 - Infection à EBV et consommation de poissons fumés riches en nitrosamines : proportion plus importante de néoplasies du nasopharynx en Asie du Sud-Est.
 - Néoplasies des sinus paranasaux, des glandes salivaires : exposition à des facteurs environnementaux et/ou professionnels.

Diagnostic et staging

Douleur, amaigrissement, dysphagie, dysphonie, adénopathie cervicale... sont autant de signes cliniques pouvant mener au diagnostic de néoplasie de la sphère ORL. Il est alors important d'adresser le patient sans plus attendre vers une équipe spécialisée afin d'effectuer une mise au point rapide (examen clinique, fibroscopie nasopharyngée, biopsie et/ou exérèse en cas d'adénopathie cervicale) ainsi qu'un bilan d'extension locorégional (scanner et IRM) et à distance (PET-scanner). La réalisation d'une panendoscopie sous anesthésie générale permet un examen préopératoire plus approfondi, indispensable pour apprécier les rapports entre les structures anatomiques pour certaines localisations moins accessibles, mais aussi la mise en évidence d'éventuelles lésions synchrones chez les patients à risque. C'est aussi dans ce contexte qu'une oesogastroskopie est également réalisée, afin de ne pas méconnaître une néoplasie oesophagienne concomitante.

Tableau 1a : évaluation clinique de l'extension ganglionnaire (cN) des tumeurs oropharyngées selon le statut HPV (p16)

cN	Tumeur oropharyngée p16 -	Tumeur oropharyngée p16 +
NX	Pas d'évaluation possible des ganglions locorégionaux	
N0	Pas de métastase ganglionnaire locorégionale	
N1	Une seule adénopathie, ≤ 3 cm de plus grand axe, sans extension extranodale (EEN)	≥ 1 adénopathie ipsilatérale, ≤ 6 cm
N2a	Une seule adénopathie ipsilatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm de plus grand axe, sans EEN	Adénopathies bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm
N2b	Adénopathies ipsilatérales multiples, ≤ 6 cm de plus grand axe, sans EEN	
N2c	Adénopathies bilatérales ou controlatérales, < 6 cm de plus grand axe, sans EEN	
N3a	Une adénopathie > 6 cm de plus grand axe, sans EEN	Adénopathie(s) > 6 cm
N3b	Adénopathie(s) avec EEN	

Légende: cN: évaluation **clinique** de l'extension ganglionnaire («N» de «TNM»); EEN = extension extranodale

TNM

Il s'agit bien sûr du système de classification des tumeurs selon les trois critères déterminant l'extension de la maladie: T = taille de la Tumeur primaire; N = atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques («Nodes»); M = présence éventuelle de Métastases (tableaux 1a, 1b).

La 8^e édition du cancer staging de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2016) pour les «head and neck cancers» diffère de la précédente sur 3 points (tableaux 1a, 1b):

1. Pour les tumeurs de la cavité orale, il faut maintenant tenir compte de la profondeur d'invasion pour la détermination du «T»
2. Un nouveau système de staging a été introduit pour les cancers oropharyngés (OPC) associés à l'HPV à haut risque (tableaux 1a, 1b). Ainsi, pour une tumeur oropharyngée T2 associée à une adénopathie ipsilatérale de moins de 6 cm de plus grand axe, il s'agira, selon le statut HPV, soit d'un T2N1 et donc d'un stade I (p16+), soit d'un T2N2a et donc d'un stade IVa (p16-), avec tout ce que cela implique en termes pronostiques.
3. L'extension extracapsulaire est prise en compte pour toutes les pathologies sauf le nasopharynx et les cancers oropharyngés liés à l'HPV à haut risque.

Ces changements reflètent une meilleure compréhension de la biologie tumorale et du comportement clinique, de meilleurs résultats associés aux progrès techniques en matière de diagnostic et de traitement, des connaissances en évolution sur des facteurs pronostiques supplémentaires et une stratification du risque résultant de la recherche et de l'observation ⁽²⁾.

Tableau 1b : stadification TNM des tumeurs oropharyngées selon le statut HPV (p16)

Tumeur oropharyngée p16 -				
	N			
	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
I		III	IVa	IVb
II		III	IVa	IVb
III		III	IVa	IVb
IVa		IVa	IVa	IVb
IVb		IVb	IVb	IVb
Tumeur oropharyngée p16 + (staging clinique)				
	N			
T	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III
Tumeur oropharyngée p16 + (staging pathologique)				
	N			
T	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	II
T1	I	I	II	II
T2	I	I	II	II
T3	II	II	II	III
T4	II	II	II	III

Impact du stade sur le pronostic et les modalités thérapeutiques (HNSCC)

En Belgique, la survie à 5 ans est de l'ordre de 50 % pour les hommes et 57 % pour les femmes. La plupart des décès liés aux cancers de la sphère ORL surviennent dans les 3 ans qui suivent le diagnostic. Le pronostic est directement lié au stade TNM (tumor, node, metastases) de départ et à la présence éventuelle du virus HPV. Le pronostic est d'autant meilleur que le stade de départ est bas et que la présence de virus HPV (p16) est détectée.

Pour la prise en charge des **stades précoces** (I et II, représentant $\pm$ 40 % des patients au diagnostic), le choix se portera sur une **modalité thérapeutique unique** : chirurgie, laser ou radiothérapie exclusive. La survie à 5 ans de ces patients est de l'ordre de 60 à 90 %.

Pour les pathologies d'emblée plus étendues (**stades III et IV**, soit environ 60 % des patients au diagnostic), c'est un **traitement multimodal** qui sera appliqué, incluant chirurgie et/ou radio (chimio/bio) thérapie. La survie de ces patients avoisine les 40-50 % à 5 ans (plutôt 30-35 % pour les stades IV). En cas de maladie opérable, 50 % des patients rechuteront au niveau locorégional, 20 % développeront des métastases à distance et 10 à 40 % un second primitif. Pour les stades III et IV inopérables, la survie à 5 ans est inférieure à 10 %.

Les traitements

La prise en charge de tout patient implique une concertation multidisciplinaire oncologique (CMO) engageant tous les intervenants en soins aigus et soins de soutien (tableau 2). De cette concertation découle un plan de traitement séquentiel précis.

Un récent rapport du KCE constate que les patients traités dans les hôpitaux qui reçoivent plus de 20 cancers de la tête ou du cou par an ont de meilleures chances de survie : 5,1 années contre 4 années dans les hôpitaux qui traitent moins de 20 patients par an ⁽³⁾. Le KCE préconise donc de centraliser l'approche de ces cancers dans des centres de référence, c'est-à-dire des hôpitaux dotés d'une équipe multidisciplinaire disposant d'une expertise suffisante en la matière, ce qui est le cas au CHC. Dès lors, les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou bénéficieraient ainsi de chances optimales de survie.

En tant qu'oncologues, nous nous attarderons surtout sur les différents types de traitements systémiques et leurs indications. Les techniques chirurgicales ainsi que les principes du traitement radiothérapeutique, qui sont autant de piliers fondamentaux du traitement curatif en oncologie ORL, feront l'objet d'un prochain opus de cette revue.

Tableau 2 : composition de la CMO ORL au CHC (participants listés par ordre alphabétique).

Selon les intervenants, les réunions ont lieu les mardis ou jeudis, à raison de 3 réunions par mois environ. En pratique, en cas de suspicion de néoplasie ORL, le plus simple est de contacter M^{me} C. Dedeken, infirmière coordinatrice, qui organisera la mise au point en concertation avec l'oncologue et inscrira le patient en CMO. Le patient peut également être adressé à la consultation d'ORL (secrétariat : 04 224 89 40) ou encore en oncologie médicale (04 224 89 90).

Nom	Service	Coordonnées
Dr N. Bletard	Anatomopathologie	04 224 88 70
Dr O. Bouchain	Oto-rhino-laryngologie	04 224 89 40
M ^{me} C. Dedeken	Oncologie médicale (infirmière coordinatrice)	04 224 85 85 0492 97 76 12
Dr P. Gomez	Médecine nucléaire	04 224 88 36
Dr H. Lilet	Médecine nucléaire	04 224 88 36
Dr S. Maréchal	Oncologie médicale	04 224 89 90 0493 40 59 76
Dr B. Massart	Anatomopathologie	04 224 88 70
Dr G. Matus	Oncologie médicale	04 224 89 90
Dr P. Paulus	Chirurgie maxillo-faciale	04 224 98 66
Dr P. Reginster	Imagerie médicale	04 224 88 00
Dr A. Servais	Anatomopathologie	04 224 88 70
Dr J. Vanderick	Radiothérapie	04 224 86 50

Les grandes indications des traitements systémiques sont au nombre de trois :

1. Chimiothérapie d'induction (préservation d'organe)
2. Potentialisation de la radiothérapie, adjuvante ou exclusive (chimiothérapie et biothérapie)
3. Prise en charge palliative en cas de récurrence inopérable ou de situation métastatique (chimiothérapie, biothérapie, immunothérapie)

1. Chimiothérapie d'induction

L'objectif est ici la préservation laryngée. Il s'agit d'ailleurs de la seule indication retenue. Dans les autres localisations/situations (cavité buccale, oropharynx, tumeurs inopérables), les études de phase III se sont avérées discordantes, raison pour laquelle le bénéfice de l'induction dans ces cas n'est pas bien établi.

Le schéma standard est le TPF, qui associe docetaxel (T), cisplatine (P) et 5-fluorouracile (F). Trois à quatre cycles sont délivrés à raison d'une cure toutes les 3 semaines. Sous cette triple association, on note un taux de préservation de la fonction laryngée à 10 ans de l'ordre de 68 %, contre seulement 40 % en cas d'induction de type «PF» (sel de platine et 5FU) ⁽⁴⁾. Le recours au TPF permet aussi de meilleurs résultats en termes de survie globale par rapport au PF (mOS de 18,8 mois vs 14,5 mois respectivement, p : 0.02) ⁽⁵⁾. Une méta-analyse publiée en 2013 dans le JCO confirme un gain absolu de 7,4 % en survie à 5 ans grâce au TPF par rapport au PF ⁽⁶⁾. En outre, son efficacité prédit celle de la radiothérapie, ce qui est utile pour

éviter une chirurgie mutilante. Elle permet aussi la destruction de métastases à distance, ce qui réduit le risque de récurrence à distance.

Notons que la mortalité liée au TPF est de l'ordre de 2 à 7% et que sa prescription implique des patients en bon état général (PS 0 ou 1). La toxicité est essentiellement digestive (mucite, nausées, vomissements), rénale (néphrotoxicité des sels de platine : une bonne hydratation IV en hospitalisation est requise) et hématologique. La prescription de facteurs de croissance pour limiter les complications de type neutropénie fébrile est indispensable !

2. Potentialisation de la radiothérapie

a. Radiochimiothérapie ou radiobiothérapie

La radiochimiothérapie constitue le traitement des tumeurs localement avancées (stades III et IV, marges positives, éfraction capsulaire...), soit de manière exclusive (néoplasies oropharyngées – OPC), soit en adjuvant (notamment pour les lésions de la cavité buccale, pour lesquelles la chirurgie première, si elle est possible, est le traitement de choix).

Une méta-analyse de 15 études parue en octobre 2016 a montré la supériorité de la radiochimiothérapie concomitante par rapport à la séquence «chimiothérapie d'induction – radiothérapie». Le gain absolu en survie globale apporté par la radiochimiothérapie concomitante est de l'ordre de +6,5% à 5 ans et +3,4% à 10 ans ⁽⁷⁾.

Le standard en termes de radiochimiothérapie consiste en l'administration de cisplatine à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines. Ce schéma permet un meilleur contrôle locorégional. Par ailleurs, on note de meilleurs résultats à partir d'une dose cumulative supérieure à 200 mg/m², dose plus souvent atteinte via le schéma «weekly». Toutefois, la toxicité plus importante de ce schéma par rapport à une administration hebdomadaire fait généralement préférer cette dernière en pratique...

Par ailleurs, le cetuximab (Erbix[®]) est une thérapie ciblée contre l'EGFR (epidermal growth factor receptor), récepteur largement exprimé à la surface des cellules tumorales dans ces pathologies. Dans les stades III et IV, on confirme un bénéfice du cetuximab en ajout par rapport à la radiothérapie seule. Celui-ci est plus marqué en cas d'infection à HPV : le contrôle locorégional à 3 ans passe de 32% pour les OPC P160 à 87% pour les OPC P16+ ⁽⁷⁾. La question d'une désescalade thérapeutique (radiochimiothérapie vers radiobiothérapie) en cas de tumeur oropharyngée HPV+ s'est alors posée... L'étude randomisée de phase III «De-ESCALaTE HPV», parue dans le Lancet en janvier 2019, nous indique que la radiochimiothérapie reste le standard et ce, même pour les tumeurs oropharyngées HPV+ à faible risque. En effet, l'usage du cetuximab ne s'est pas montré moins toxique et s'est même avéré délétère en termes de contrôle local ⁽⁸⁾ ! L'anti-EGFR est donc à réserver aux cas pour lesquels il existe une contre-indication aux sels de platine (insuffisance rénale, cardiopathie).

En pratique, le cetuximab s'administre à raison d'une cure par semaine tout au long de la radiothérapie, avec une dose de charge une semaine avant la séance d'irradiation.

Notons que les études ont montré qu'il n'y avait aucun intérêt à ajouter du cetuximab au cisplatine dans le cadre d'une radiochimiothérapie.

b. Quelques éléments de chronobiologie

La dérégulation du rythme circadien joue un rôle important dans le développement de nombreux cancers et la sphère ORL ne fait pas exception. La synthèse des protéines nucléaires sous le contrôle des «clock genes» et les mécanismes correspondant de transcription et de traduction peuvent influencer l'activité des protéines impliquées dans la progression du cycle cellulaire mais aussi dans les mécanismes de réparation de l'ADN ⁽⁹⁾.

En pratique clinique, l'administration matinale de la radiothérapie par rapport à une administration plus tardive s'est avérée efficace pour réduire les mucites de grade 3 et 4 ainsi que les interruptions de traitement. Dans la mesure où il n'existe pas de réel moyen pharmacologique permettant de minimiser la toxicité sur les tissus sains environnants, la chronomodulation de la radiochimiothérapie semble constituer une stratégie thérapeutique «cost-effective» aisément applicable en pratique ⁽¹⁰⁾.

3. Prise en charge palliative

Le but des traitements systémiques administrés en phase palliative (récurrence inaccessible à un traitement local, stade métastatique d'emblée) est de retarder l'évolution de la pathologie tumorale mais surtout d'améliorer la qualité de vie de ces patients se trouvant généralement en mauvais état général à ce stade de l'évolution de leur maladie. Ainsi, l'objectif est parfois l'obtention d'une réponse clinique rapide en cas de maladie symptomatique, ce qui peut justifier des traitements plus lourds.

a. 1^{ère} ligne métastatique avant l'ASCO 2019 : schéma «EXTREME» ⁽¹¹⁾

La bithérapie «Cisplatine-5FU» est longtemps restée un standard, permettant une amélioration du taux de réponse mais pas de la survie par rapport à une monothérapie. L'ajout du cetuximab a par contre fait passer la médiane de survie de 7,4 à 10,1 mois (p = 0.04) et l'ORR (overall response rate) de 20 à 36%. Comme son nom le laisse supposer, le schéma «EXTREME» est relativement lourd. Il associe sel de platine, 5FU et cetuximab. Cette polychimiothérapie est administrée via un port-a-cath sur une durée de 4 jours (sel de platine et anti-EGFR au J1, 5FU en infusion continue du J1 au J4), et ce toutes les 3 semaines. La toxicité hématologique est importante, avec un peu plus de 20% de toxicité de grade 3-4.

b. 1^{ère} ligne métastatique après l'ASCO 2019

L'étude **Keynote-048** est une étude randomisée de phase III dont les derniers résultats ont été livrés lors de l'ASCO 2019 ⁽¹²⁾. Un total de 882 patients «head and neck» ont été inclus, en rechute ou d'emblée métastatique, et n'ayant reçu aucun traitement préalable.

Tableau 3: les résultats de l'étude Keynote 048 selon le CPS

Légende :

CPS: score combiné positif

P+chimio: pembrolizumab + sel de platine + 5FU

EXTREME: cetuximab + sel de platine + 5FU

mOS: médiane de survie globale

ORR: overall response rate = taux de réponse

	CPS ≥ 20			CPS ≥ 1			Population globale		
	P+chimio	EXTREME	P-value	P+chimio	EXTREME	P-value	P+chimio	EXTREME	P-value
mOS (mois)	14.7	11.0	0.0004	13.6	10.4	< 0.0001	13.0	10.7	< 0.05
ORR (%)	42.9	38.2		36.4	35.7				
DoR (mois)	7.1	4.2			4.6.73				

Ils ont été répartis dans les 3 bras suivants :

- immunothérapie seule (pembrolizumab 200 mg; 1x/3 semaines; n = 301),
- pembrolizumab + chimiothérapie (sel de platine + 5FU; 1x/3 semaines; n = 281),
- et enfin: cetuximab + chimiothérapie (soit le schéma «EXTREME»; 1x/3 semaines; n = 300).

Les résultats ont notamment été stratifiés selon le «CPS», le score combiné positif, correspondant au pourcentage de cellules (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) exprimant le PD-L1. L'étude a montré que, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, l'association «pembrolizumab (Keytruda®) + chimiothérapie» permettait d'améliorer de manière significative la survie globale et la durée de réponse par rapport au schéma «EXTREME» (tableau 3).

On note également une amélioration significative de la survie globale avec le pembrolizumab en monothérapie par rapport au schéma «EXTREME» en cas de CPS ≥ 1. Dans la population globale, donc sans tenir compte du CPS, l'immunothérapie seule ne s'est pas montrée supérieure à l'association «EXTREME» en OS et le taux de réponse s'est même avéré moins bon, contrairement à la durée de réponse qui elle reste meilleure sous pembrolizumab seul (22,6 vs 4,5 mois). La toxicité des bras «pembrolizumab + chimiothérapie» et «EXTREME» était comparable (85,1% vs 83,3% de toxicités de grades 3 à 5, vs 54,7% dans le bras «immunothérapie seule»).

Les résultats d'une étude de phase III menée par le GORTEC (Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou), comparant le schéma «EXTREME» au schéma «TPE», ont également été présentés à l'ASCO 2019 ⁽¹³⁾. Dans le protocole «TPE», le 5FU est remplacé par le docetaxel, toujours en association avec un sel de platine et le cetuximab. Ce protocole s'est avéré aussi efficace qu'«EXTREME» mais beaucoup moins toxique. Par ailleurs, seuls 4 cycles de chimiothérapie sont prévus avant de passer à la maintenance par cetuximab, contre 6 dans le cas d'«EXTREME». Enfin, un autre avantage important en termes de qualité de vie pour le patient est que le traitement est administré en un seul jour.

c. 2^e ligne et suivantes

Suite aux résultats de l'étude Checkmate 141 ⁽¹⁴⁾, la FDA a approuvé en novembre 2016 le recours au nivolumab (Opdivo®) en 2^e ligne métastatique, après échec du platine. En effet, l'immunothérapie a permis d'obtenir une médiane de survie significativement supérieure à celle du groupe contrôle (monothérapie laissée au choix de l'investigateur: taxane, méthotrexate, cetuximab) : 7,7 vs 5,1 mois respectivement. Notons que, si l'immunothérapie est utilisée en première ligne ⁽¹²⁾, elle n'est plus accessible ultérieurement.

Les autres options consistent en diverses chimiothérapies généralement administrées en monothérapie à ce stade: taxanes (docetaxel, paclitaxel), méthotrexate, 5FU (capécitabine orale)... Les différents schémas et leurs résultats en termes de réponse et de survie sont repris dans le tableau 4.

Tableau 4: schémas thérapeutiques utilisés à partir de la 2^e ligne métastatique

Protocole	Schéma	Rythme (jours)	Réponses objectives (%)	Survie globale (mois)
Nivolumab	3 mg/kg J1	14	13	7,5
Méthotrexate	40 mg/m ² J1	7	6	6,0
Cetuximab (phase II)	250 mg/m ² J1 (dose de charge: 400 mg/m ²)			
Docetaxel	30-35 mg/m ² J1	7	6	6,0
Paclitaxel (phase II)	80 mg/m ² J1	7	4	6,5
Capecitabine (phase II)	1250 mg/m ² 2x/j de J1 à J14	21	24	7,3

d. «UPSTREAM», première étude de «Precision Medicine» en oncologie ORL ⁽¹⁵⁾

Il s'agit d'une étude de type umbrella trial menée par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), pour laquelle le recrutement est en cours ⁽¹⁵⁾. Elle est basée sur l'identification de différentes mutations et altérations génétiques au niveau des cellules tumorales des néoplasies «tête et cou», ces anomalies constituant des cibles spécifiques potentielles pour des drogues existantes ou en développement. Le principe des essais parapluies (umbrella trials) est d'évaluer, dans une seule localisation tumorale (en l'occurrence, la sphère ORL), plusieurs traitements qui ciblent plusieurs anomalies moléculaires. Différents traitements sont étudiés (afatinib, palbociclib, entrectinib...) selon le statut HPV, EGFR, HER2, l'existence d'une amplification de cycline D1, de fusions de ROS1... Cette étude est ouverte en Belgique depuis novembre 2017.

Rendez-vous

	Oncohématologie
• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 90
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremmé	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Tous les rendez-vous à MontLégia : voir www.chc.be

Références

1. Cancer Burden in Belgium, 2004-2013. Belgian Cancer Registry, Brussels, 2015.
2. Shah J.P, Monterob PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. Rev Med Clin Condes, 2018; 29(4): 397-404.
3. Leroy R, De Gendt C, Stordeur S et al. Quality indicators for the management of head and neck squamous cell carcinoma. KCE Reports (305), 2019.
4. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol, 2013; 31(7): 845-852.
5. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med, 2007 Oct 25; 357(17): 1695-704.
6. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2854-60.
7. Blanchard P, Landais C, Petit C et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 100 randomized trials and 19, 248 patients, on behalf of MACH-NC group. Annals of Oncology 2016; 27(6): 9500 Abstract.
8. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2019; 393(10166):51-60.
9. Rahman S, Kraljević Pavelić S, Markova-Car E. Circadian (De) regulation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(11): pii E2662.
10. Kuriakose VG, Anand AS, Jayakumar K et al. Influence of circadian rhythm in radiation-induced mucositis in head and neck malignancies. IOSR Journal of Pharmac, 2016; 6(11): 21-26.
11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-1127.
12. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Annals of Oncology 2018; 29, Issue suppl 8, October 2018, mdy424.045, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.045>.
13. Guigay J, Fayette J, Mesia R et al. TP Extreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol 2019; 37; 15:6002. Abstract.
14. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375:1856-1867.
15. Malone E et Siu LL. Precision medicine in head and neck cancer: myth or reality? Clin Med Insights Oncol. 2018; 12: 1179554918779581.



→ Pr Christophe Chantrain et Dr Stefan Schiffers – PÉDIATRES – SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE – CHC
 Caroline Matte – KINÉSITHÉRAPEUTE – SERVICES D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE ET DE MÉDECINE DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR – CHC
 Marie Lacasse – PSYCHOLOGUE – SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE – CHC
 Maud Burelli – PROFESSEUR D'ÉDUCATION PHYSIQUE – SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE – CHC
 Dr Pascale Stainier et Dr Geoffrey Brands – SERVICE DE MÉDECINE DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR – CHC

Gym and Joy: une approche innovante pour encourager les activités physiques et le sport en oncologie pédiatrique

La pratique régulière d'exercices physiques diminue l'incidence des maladies cardiovasculaires et la mortalité en général ⁽¹⁾. Pour cette raison, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait de l'activité physique une priorité de santé publique. Ces observations sont valables pour la population générale mais aussi pour les patients, adultes et enfants, en cours de traitement ou ayant été traités pour un cancer. Des études plus spécifiques en médecine adulte ont même montré que l'activité physique joue un rôle protecteur contre le risque de récurrence et la mortalité liée au cancer ⁽²⁾. Des études similaires ont observé une diminution de la mortalité chez les survivants d'un cancer pédiatrique qui avaient des activités physiques régulières ⁽³⁾. Les mécanismes biologiques par lesquels l'exercice physique améliore les défenses anticancéreuses sont encore à l'étude mais certains modèles semblent montrer que le sport pourrait réduire la circulation et la dissémination des cellules cancéreuses ^(4,5) (figure 1).

Les équipes soignantes d'oncologie et d'oncologie pédiatrique du CHC ont intégré ces données depuis plusieurs années. Des kinésithérapeutes et des professionnels de l'activité physique accompagnent les patients en traitement ou en rémission, au sein de l'hôpital ou dans des structures ambulatoires comme l'Espace +.

En pédiatrie, cet aspect est d'autant plus important qu'il s'adresse à des enfants, en plein développement, pour lesquels les enjeux sont bien sûr la guérison mais aussi l'épanouissement à long terme dans la vie adulte. Grâce au soutien de la Fondation contre le cancer et aux grants « Activité physique » attribués en 2019, le service d'hémo-oncologie pédiatrique, en collaboration avec le service de médecine de l'appareil locomoteur du CHC, met en place une approche

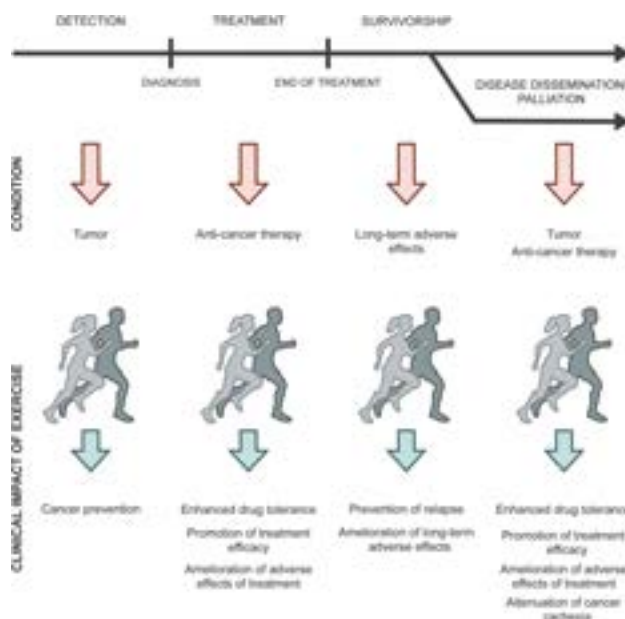


figure 1: Les effets positifs de l'activité physique sur la progression cancéreuse (repris de Hojman et al. 2018⁵)

innovante pour stimuler l'activité physique et le sport chez les enfants traités pour un cancer (figure 2). Ce projet, baptisé « Gym and Joy », a débuté le 1^{er} septembre 2019 et pourra se déployer pleinement dès 2020 dans la clinique du MontLégia. Une équipe pluridisciplinaire regroupant des pédiatres hémo-oncologues, des spécialistes en médecine de l'appareil locomoteur, des kinésithérapeutes, des infirmières, des psychologues et un professeur d'éducation physique va se concentrer sur la mobilisation de l'enfant et ses activités physiques tout au long de la prise en charge et de sa réinsertion post-traitement.



figure 2: Les lauréats des Grants «Activités physiques 2019» de la Fondation contre le cancer lors de la remise des prix le 9 mai 2019

Ce programme a 5 objectifs principaux:

1. Prévenir et/ou limiter les effets secondaires liés à la maladie ou aux traitements

Le pronostic des cancers de l'enfant s'est fortement amélioré au fil du temps. Plus de 75% des enfants peuvent aujourd'hui être guéris⁽⁶⁾. Cela nécessite toutefois des hospitalisations longues et des traitements intenses associant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie. La maladie et ses traitements peuvent avoir des effets limitants sur les capacités physiques de l'enfant à court terme (alitement prolongé, douleur, amaigrissement, fonte musculaire sur corticoides...) et à long terme (séquelles orthopédiques, neurologiques, cardiotoxicité, troubles métaboliques...)⁽⁷⁾. Plusieurs études ont ainsi montré que les enfants en traitement ou ayant été traités pour un cancer ont un niveau d'activité physique réduit par rapport aux enfants de leur âge⁽⁸⁾. Le Collège américain de médecine du sport recommande une activité physique modérée de minimum 150 minutes par semaine répartie sur 2 à 5 séances (soit 30 minutes tous les jours de la semaine). Une stimulation précoce, personnalisée et adaptée limite, entretient ou restaure les aptitudes physiques de l'enfant. Il est utile que dès le diagnostic, au moment où la vie de l'enfant et de sa famille se réorganise autour de la maladie, l'importance du sport et des exercices physiques soit expliquée et qu'un accompagnement motivant et rassurant empêche d'entrer dans la spirale négative de l'immobilité.

Cette approche personnalisée est un des points forts du projet «Gym and Joy». Une kinésithérapeute de l'équipe de médecine de l'appareil locomoteur évalue les besoins et priorités spécifiques à chaque enfant selon sa réalité médicale et propose des exercices ciblés. Le professeur d'éducation physique, par une approche ludique, des activités en individuel ou en groupe, stimule l'enfant à

bouger, à entretenir ou retrouver sa capacité physique. L'enfant et sa famille reçoivent un programme concret sous forme de petits exercices à réaliser progressivement durant la semaine. L'autonomie de l'enfant et l'implication des parents font ainsi partie de la dynamique.

2. Renforcer les liens sociaux, sortir de l'isolement

Le sport et les activités physiques ont aussi une dimension sociale. Les visites quotidiennes du kiné et du professeur d'éducation physique en chambre rompent l'isolement de l'enfant ou de sa famille. Les activités en groupe organisées dans les couloirs d'hospitalisation ou dans la salle de sport aménagée dans la nouvelle unité d'hémo-oncologie pédiatrique de MontLégia sont des lieux de rencontre entre enfants et parents. Comme plusieurs initiatives déjà développées (voir le site www.capesperance.wordpress.com) dans le service, les activités physiques donnent une place aux frères et sœurs de l'enfant malade. Ici encore, la complémentarité des personnes en charge du projet est un atout important. Comme c'est déjà le cas avec l'école et la classe des enfants malades, l'équipe de «Gym and Joy» prend contact avec l'éventuel club sportif de l'enfant pour l'informer, pour rencontrer éventuellement ses amis et, dès que c'est à nouveau possible, pour organiser la réinsertion progressive dans le groupe.

3. Se retrouver et s'exprimer à travers son corps

L'équipe de «Gym and Joy» aborde l'enfant dans sa globalité. A travers les activités physiques, les jeux, les mouvements, l'enfant a l'occasion d'exprimer ses émotions, son ressenti face à la maladie et à son traitement. Au moment du

diagnostic, certains enfants se sentent comme dépossédés de leur corps. Un corps qui, depuis la maladie et les traitements, leur semble étranger parce que potentiellement meurtri. Par un ensemble d'outils comme la pleine conscience, la psychologue, en concertation avec l'équipe, encourage l'enfant à se réconcilier progressivement avec son corps ; à lui faire confiance en lui donnant une place active, en le connaissant mieux et en prenant en compte ses nouvelles limites. Cette approche fait le lien entre le psychique et le physique pour que l'enfant se détende, prenne plaisir à bouger, écoute son corps, le connaisse et se libère ainsi des tensions émotionnelles. Passer par le corps reste aussi un média facilitateur dans la prise de contact avec des enfants et adolescents qui ont des difficultés à s'exprimer par la parole.

4. Stimuler et renforcer le développement psychomoteur

Comme tous les enfants, l'enfant malade est un être en développement. Une fois la maladie stabilisée, il a envie et besoin d'apprendre, de découvrir, de progresser. Cette dynamique fait partie de sa vie. Pour lui et pour ses parents, c'est la normalité, le signe tangible d'un horizon tourné vers le futur. Comme pour l'encadrement scolaire, l'accompagnement sportif est une source d'énergie, de motivation pour l'enfant et ses proches. Il permet de dépasser les limites de la maladie, de se fixer de nouveaux objectifs, raisonnables et accessibles, d'avancer même dans un domaine mis à mal par la maladie. Pour souligner cette marche vers l'avant, plusieurs outils sont développés avec l'enfant et sa famille. Des cartes de jeux reprenant des

exercices à réaliser à la maison et une feuille de route progressive matérialisent les objectifs et l'évolution de l'enfant. Un journal de bord assure la liaison entre les différents intervenants et la famille.

5. Se réinsérer, s'épanouir dans le monde de demain

La maladie et les traitements peuvent laisser des séquelles physiques irréversibles : des membres opérés dans le cadre de tumeurs osseuses, des troubles de la marche, de l'équilibre, de la motricité fine suite à des tumeurs cérébrales ou une neurotoxicité, des restrictions cardiorespiratoires après certaines chimiothérapies, radiothérapie ou chirurgie... L'accompagnement «Gym and Joy» se fait à long terme, au-delà des traitements anticancéreux. Le but est d'entourer l'enfant (et sa famille) pour lui permettre de se réinsérer dans son milieu scolaire, dans son environnement, avec ses envies, ses goûts et ses projets. Par des activités en ambulatoire, définies par les spécialistes en médecine de l'appareil locomoteur, «Gym and Joy» aide l'enfant à retrouver une place active et une plus grande autonomie.

Le service d'hémo-oncologie pédiatrique tient encore à remercier la Fondation contre le cancer pour le soutien de ce projet. A l'aube de MontLégia, avec le rassemblement des unités adultes et pédiatriques sous un même toit, avec l'ouverture de nouvelles infrastructures, le souhait est qu'il puisse s'étendre et toucher le plus de patients possibles.

Références

1. Lear SA, Hu W, Rangarajan S et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017; 390, 2643–2654.
2. Cormie P, Zopf EM, Zhang X et al. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev* 2017; 39, 71–92.
3. Scott JM, Li N, Liu Q et al. Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4, 1352–1358.
4. Brown JC, Rhim AD, Manning SL et al. Effects of exercise on circulating tumor cells among patients with resected stage I-III colon cancer. *PLoS ONE* 2018; 13, e0204875.
5. Hojman P, Gehl J, Christensen JF et al. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab.* 2018; 27, 10–21.
6. Report of the Belgian Cancer Registry, Pediatric Cancer Incidence in Belgium. 2013: 1–137.
7. Bhakta N, Liu Q, Ness KK et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet* 2017; 390, 2569–2582.
8. Winter C, Müller C, Hoffmann C et al. Physical activity and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54, 501–510.

Rendez-vous

- Clinique Saint-Joseph
- Clinique de l'Espérance
- Clinique Saint-Vincent

Hémo-oncologie et immunologie pédiatriques

04 224 98 60
04 224 98 60
04 224 98 60

Tous les rendez-vous à MontLégia: voir www.chc.be



Clinique du sein : itinéraire clinique

Introduction

En mars 2004, le CHC marque son intérêt pour les itinéraires cliniques (IC) en s'inscrivant dans le Réseau des Itinéraires Cliniques (RIC)⁽¹⁾ et nomme une coordinatrice pour les 6 sites hospitaliers. Au CHC, les IC font partie intégrante de la carte stratégique Azimut au niveau des axes «orientation patient» et «excellence clinique» où l'accent est mis sur l'information du patient et la qualité de sa prise en charge. Aujourd'hui, 30 IC sont déjà effectifs au CHC et une dizaine sont en cours d'élaboration.

Définition

Avant de développer le sujet, il nous semble important de revenir brièvement sur la définition d'un itinéraire clinique. En 2007, l'European Pathway Association en donne la définition suivante : un itinéraire de soins ou itinéraire clinique 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.

Les caractéristiques définissant un itinéraire de soins sont :

1. un état spécifique, des buts et des éléments-clés des soins basés sur l'évidence, la meilleure pratique et les attentes des patients et de leurs caractéristiques
2. une communication facilitée entre les membres de l'équipe et avec les patients et leur entourage
3. la coordination du processus de soins par la coordination des rôles et la séquence des activités de l'équipe de soins multidisciplinaire, des patients et de leur entourage
4. les documents, le suivi et l'évaluation des écarts et des résultats
5. l'identification des ressources appropriées

Le but d'un itinéraire de soins est d'augmenter la qualité des soins à travers les frontières de l'organisation en améliorant les résultats des patients, en tenant compte de leurs risques, en promouvant leur sécurité, en augmentant leur satisfaction et en optimisant l'utilisation des ressources.

Les apports des IC au CHC

Les IC ont apporté une visibilité des pratiques à tous les niveaux, qui se traduit, entre autres, par :

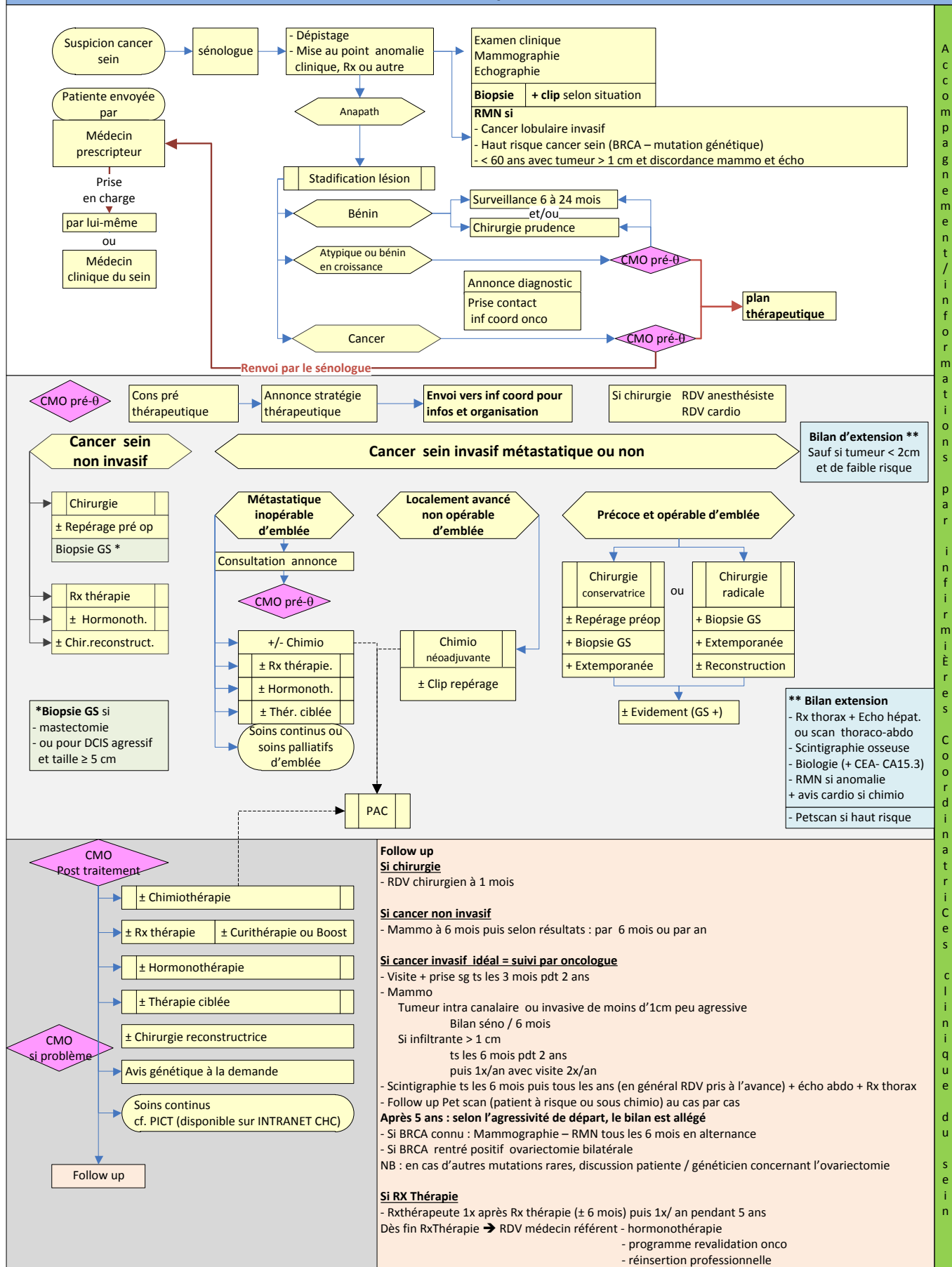
- en termes de qualité : une meilleure gestion de la douleur, harmonisation et standardisation des prises en soins, auto-critique et remise en question face aux résultats favorisant ainsi l'amélioration continue de la qualité
- en termes d'économie : une diminution des durées de séjour (le plus directement visible), une diminution de la consommation des ressources et de la variabilité non justifiée des pratiques (EBM – EBN)
- en termes de satisfaction : une meilleure information et une réelle implication du patient dans les processus de prise en charge lui permettant une participation plus active dans les décisions le concernant ; une communication facilitée entre les différents intervenants pluridisciplinaires et donc la satisfaction de l'équipe pluridisciplinaire

L'itinéraire clinique de la clinique du sein

La clinique du sein existe depuis de nombreuses années au CHC ; elle fait partie des centres européens très tôt reconnus par le Breast Cancer Network européen (BCN ; branche de l'European Society of Oncology – ESO ; réaccréditation juin 2014) ; elle est aussi membre de l'EUSOMA (European Society of Mastology). Quant à l'itinéraire clinique, il y est effectif depuis 2015. Tout dernièrement, en vue de l'ouverture prochaine de la clinique du MontLégia, les intervenants pluridisciplinaires concernés se sont remis autour de la table. Pour ce faire, ils ont parcouru les dernières recommandations nationales et internationales (EUSOMA⁽²⁾, EANM⁽³⁾...) et l'itinéraire clinique a été réactualisé.

Depuis le tout début, l'infirmière coordinatrice y occupe une place privilégiée, elle est sans nul doute l'une des personnes les plus précieuses tant pour les patientes que pour les intervenants de l'équipe pluridisciplinaire. Comme elles aiment à le souligner, les infirmières coordinatrices «sont le trait d'union entre la patiente et le médecin».

CHC – Process map cancer du sein



Le process map illustré ci-contre reprend le parcours complet de toute patiente adressée à la clinique du sein. Il s'agit bien de guidelines qui peuvent faire l'objet d'adaptation en cas de situation particulière. Parcourons-le succinctement:

- Quelle que soit «la porte d'entrée» de la patiente, elle sera adressée au sénologue qui fera le bilan de la situation. Une biopsie (de préférence à une cytologie) sera effectuée et analysée en anatomopathologie.
- Dès le début de la prise en charge, la patiente est mise en contact avec l'infirmière coordinatrice. Le rôle de celle-ci est d'accompagner la patiente tout au long de sa prise en charge depuis l'annonce du diagnostic, de lui fournir toutes les explications nécessaires tout en s'assurant que tout soit bien compris. Elle l'aide dans les démarches de prise de rendez-vous et l'oriente vers le service ou l'intervenant en fonction de la situation, de la demande et/ou de ses besoins (psychologue, diététicienne, assistante sociale...).
- La situation de la patiente est rapidement présentée et discutée en CMO. Le médecin référent est invité à y participer s'il le souhaite et il est tenu informé tout au long de la prise en charge. Le plan thérapeutique est présenté et expliqué à la patiente. Il suit les différentes recommandations. Si nécessaire, un bilan d'extension sera programmé.
- Systématiquement après le «1^{er} traitement» et chaque fois que nécessaire, la situation sera discutée en CMO. Le plan thérapeutique ainsi que le planning de suivi préconisé seront ainsi adaptés si nécessaire.
- Le planning de «follow-up» permet un suivi qui, selon les traitements, est partagé entre les intervenants concernés.
- Les données collectées tout au long du parcours sont consignées dans le dossier de la patiente et sont de ce fait accessibles par les intervenants concernés par la prise en charge.
- A côté de la prise en charge plus «médicale», des ressources complémentaires sont mises à disposition des patientes. Citons, entre autres: l'Espace +, le programme de révalidation oncologique (voir n° 3 juin 2018 et n° 4 décembre 2018), les ateliers de pleine conscience, le NIA et la méthode GROS (voir n° 2 décembre 2017), les groupes de soutien pluridisciplinaire ouverts aux patient(e)s traité(e)s par hormonothérapie (voir n° 5 juin 2019)...

Cette process map a été mise au point en collaboration avec les médecins suivants: Dr M.-P. Graas, Dr J. Weerts, Dr M. Coibion, Dr X. Nélissen, accompagnés du Dr J.-M. Bertrand

En conclusion

En 2018, 404 nouvelles patientes ont été prises en charge selon l'IC de la clinique du sein.

L'itinéraire clinique est venu renforcer l'offre déjà existante à la clinique du sein, à savoir une prise en charge globale et un suivi personnalisé pour chaque patiente, mais également accroître la synergie entre les différents services médicaux concernés, le personnel paramédical et les intervenants spécialisés.

Le process map permet une vision complète et rapide de la prise en charge des cancers du sein accessible pour tout intervenant pluridisciplinaire concerné de près ou de loin par la problématique. Il s'agit de guidelines pour orienter la discussion autour du plan thérapeutique et, bien qu'applicable dans la majorité des situations, il reste adaptable à la situation particulière d'une patiente dans sa singularité.

Pour les patientes, de nombreux supports d'information existent à toutes les étapes du trajet et c'est notamment un des nombreux rôles de l'infirmière coordinatrice que de les informer, les orienter et les accompagner tout au long de ce parcours.

Coordonnées de la clinique du sein

CHC Saint-Joseph – Liège

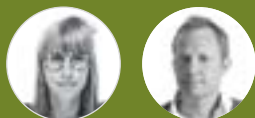
Patricia Rakoczi, Anne Skévée: infirmières coordinatrices
04 224 88 13 ou 0486 66 47 86

CHC Saint-Vincent – Rocourt

Karima Ouiali: infirmière coordinatrice
04 239 48 08

Références

1. Le Netwerk Klinische Paden (NKP) en Flandre et aux Pays-Bas a été lancé en mars 2000 pour soutenir les hôpitaux dans le développement, la mise en œuvre et l'évaluation d'itinéraires cliniques. En 2004, l'UCL et les Mutualités chrétiennes se sont engagées dans la démarche et ont créé le Réseau itinéraires cliniques francophone (RIC).
2. EUSOMA, European Society of Breast Cancer Specialists
3. EANM, European Association of Nuclear Medicine



Rate accessoire, un challenge diagnostique

Présentation d'un cas clinique et revue de la littérature concernant les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Introduction

Nous rapportons un cas de nodule fortuit de 15 mm de diamètre situé sur le versant postérieur de la région caudale du pancréas, chez une patiente de 49 ans, se présentant initialement pour une problématique de surcharge ferrique. L'IRM et le DOTA-PET-CT plaident initialement pour une tumeur neuroendocrine donc une hypothèse néoplasique, mais le diagnostic final s'avérera être une rate accessoire avec une localisation intrapancréatique.

Les rates accessoires sont très fréquentes dans la population générale (10%). Leurs caractères inhabituels posent parfois des problèmes diagnostiques avec d'autres tumeurs pancréatiques et notamment les tumeurs endocrines. Leur composition tissulaire faite de pulpe rouge et de pulpe blanche explique l'aspect hétérogène lors de l'injection de contraste à la phase artérielle. Cette particularité peut rendre difficile la détection des masses intraspléniques. La séméiologie rapportée dans la littérature est similaire à celle de notre observation en TDM et IRM.

Cette observation clinique nous permet également de refaire le point sur la séméiologie iconographique et la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (TNE).

Présentation du cas clinique

Madame R.M, 49 ans, sans antécédents notables, est admise en consultation d'oncologie digestive le 7 mai 2019 pour mise au point d'une lésion de la queue du pancréas de découverte fortuite.

Dans un contexte de recherche d'une surcharge en fer potentielle et de lésions hépatiques d'allure bénigne, une IRM est réalisée. Celle-ci confirme une légère hépatomégalie, sans surcharge en fer, avec une absence de stéatose mais deux petites lésions hépatiques focales évoquant des hémangiomes. Par contre, mise en évidence d'une lésion pancréatique focale, située au versant postérieur de la région caudale du pancréas, de 15 mm de grand diamètre, aux caractéristiques compatibles avec une lésion tissulaire hyperartérialisée de type neuroendocrine (hypo-intense en pondération T1 et modérément hyperintense en pondération T2). Aucune autre lésion n'est mise en évidence (figure 1).

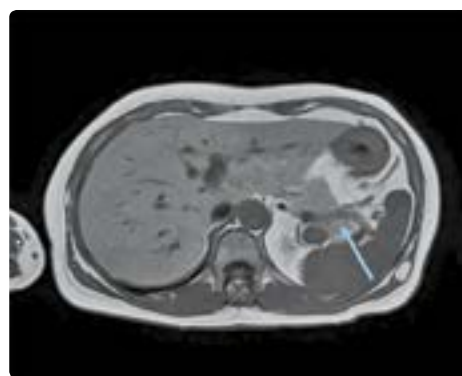


figure 1: IRM de l'abdomen, lésion suspecte montrée par la flèche

D'un point de vue symptomatique, on notera d'occasionnels troubles du transit avec une tendance à la diarrhée, le reste est sans grande particularité. Un DOTA-PET-CT (68Ga-DO-TATOC, nouvel analogue de la somatostatine, améliore la détection des TNE par rapport à l'Octreoscan) est demandé dans les suites et met en évidence un hypermétabolisme au niveau de cette lésion, sans autre lésion suspecte (figure 2).

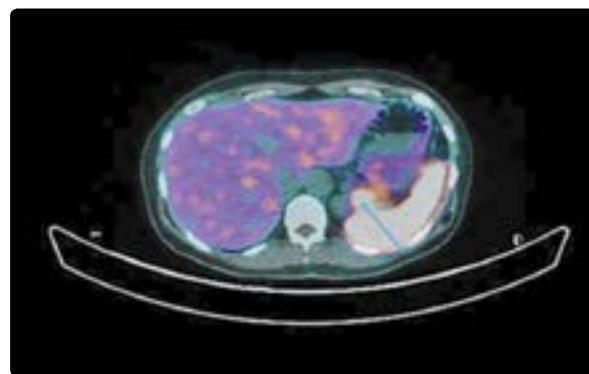


figure 2: foyer intensément hyperfixant (flèche) sur le versant postérieur de la queue du pancréas DOTA PET CT

Au bilan biologique complémentaire, on notera un bilan hépatique dans les normes avec absence d'élévation de la LDH. Le bilan glucidique est sans particularité. La recherche

biologique d'une hypersécrétion hormonale est restée négative (VIP 22 pmol/l, chromogranine A 28.7 ng/ml, glucagon à jeun 150 pg/ml).

Sur base de l'ensemble de ces premiers examens, le postulat d'une tumeur neuroendocrine de la queue du pancréas, non sécrétante, est retenu en première hypothèse. En vue d'établir rapidement le grade histopronostique, une biopsie s'impose. Au vu des caractérisations iconographiques de la lésion, dans l'expectative d'une abstention chirurgicale primaire (pancréatectomie gauche et splénectomie), la patiente est référée aux Cliniques universitaires Saint-Luc (UCL) en vue d'une écho-endoscopie micro-invasive. Cette dernière permettra, au vu de la taille de la lésion, une simple cytoponction pancréatique en vue de prélèvements histologiques (figure 3). La lésion s'avèrera, au final, être une rate ectopique n'indiquant pas de traitement complémentaire ni de sanction chirurgicale.



figure 3: Écho-endoscopie digestive haute. Lésion pancréatique. Peu de vascularisation en mode Doppler.

Diagnostic différentiel des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)

Devant la mise en évidence d'une masse de la queue pancréatique, plusieurs diagnostics sont à évoquer. Fréquemment, il pourra s'agir d'une tumeur neuroendocrine, de tumeurs angiomateuses, d'une métastase hypervasculaire (cancer du rein en particulier), d'un kyste lympho-épithélial. Les lymphomes peuvent également se présenter sous la forme d'une masse pancréatique ^(1,2).

L'enjeu diagnostique sera également de déterminer s'il s'agit d'une tumeur maligne, rarement découverte de façon fortuite (petit adénocarcinome ou cystadénocarcinome, tumeur intracanaulaire papillaire mucineuse maligne, métastase pancréatique...), d'une lésion bénigne mais à potentiel malin (cystadénome mucineux, tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse (TIPMP) bénigne, tumeur endocrine...) ou d'une lésion bénigne qui a toutes les chances de le rester (pseudokyste, cystadénome séreux, foyer de pancréatite quelle qu'en soit l'origine...). Enfin, certaines variations anatomiques posent parfois des problèmes diagnostiques difficiles: pseudokystes, pseudotumeurs inflammatoires, kystes congénitaux, pancréas aberrant, lipomatose et rate accessoire... ^(3,4)

1. Diagnostic

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs rares, le plus souvent sporadiques, et représentent environ 20-30 % des tumeurs neuroendocrines digestives. Elles sont caractérisées par un taux élevé de métastases (50 %), principalement hépatiques. De par leur croissance tumorale relativement lente, elles sont néanmoins associées à une survie prolongée même en présence de métastases (50 % à 5 ans) ^(5,6).

Ces tumeurs sont souvent diagnostiquées de façon fortuite et retardée, vu leur petite taille ou devant des signes cliniques aspécifiques en lien avec leur localisation tumorale: ictère (17-50 %), pancréatite aiguë, symptomatologie aspécifique telle que douleurs abdominales (35-78 %), troubles du transit/nausées (45 %), perte pondérale... ^(1,7,8).

Rate accessoir

Tableau 1 – Syndromes hormonaux liés aux TNEP (selon réf. 5-6, modifié)		
Hormone	Signes cliniques	Signes biologiques
Insuline	Tremblements, sueurs, palpitations, céphalées, confusion, flou visuel, amnésie, aggravation à jeun	↓ Glycémie ↑ Insulinémie ↑ Pro-insulinémie ↑ Peptide C
Gastrine	Ulcères et oesophagite peptiques, hémorragie digestive haute, diarrhée	↑ Gastrinémie à jeun ↑ Débit acide basal Test à la sécrétine
Glucagon	Diabète, érythème nécrolytique migrateur, diarrhée, perte de poids, phlébite, troubles visuels	↑ Glucagononémie ↑ Glycémie anémie
Peptide vaso-intestinal	Douleurs abdominales, diarrhée aqueuse, perte de poids, déshydratation	↑ VIP ↓ Kaliémie Acidose métabolique

Moins de 20% des TNEP sont fonctionnelles et responsables de manifestations cliniques en lien avec une hypersécrétion hormonale, nécessitant une prise en charge prioritaire (tableau 1).

Dans le bilan biologique initial, il faudra donc doser la chromogranine A. Le taux est corrélé au volume tumoral des tumeurs bien différenciées et, par conséquent, est intéressant à visée pronostique et prédictive de l'efficacité de certaines thérapeutiques. D'autres dosages peuvent être utiles, mais non systématiques, dans le bilan initial en cas de TNEP non fonctionnelles: peptide polypancréatique PP, PTHr (parathyroid hormone-related protein) ou calcitonine ⁽⁴⁾.

Les causes non tumorales d'un taux plasmatique élevé de la chromogranine A de façon isolé incluent la gastrite à *Helicobacter P.*, les inhibiteurs de la pompe à protons, l'insuffisance hépatique/rénale et toutes causes d'hypergastrinémie (hors syndrome de Zollinger-Ellison) ⁽¹⁾.

Le bilan morphologique initial a pour objectif de localiser le primitif en cas de syndrome fonctionnel et de contribuer au bilan d'extension, à la recherche de complications et au suivi. Il comportera une écho-endoscopie digestive haute, un scanner et/ou une IRM abdominale et une imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine, voire un PET-scanner ^(5-7, 9, 10) (tableau 2).

Typiquement, au CT-Scan, du fait de leur caractère hypervasculaire, les TNEP et leurs métastases éventuelles révèlent une tumeur limitée, hypodense devenant hyperdense après injection de produit de contraste. L'IRM pancréatique a une sensibilité comparable notamment pour les lésions mesurant plus de 2 cm. La lésion apparaît en hyposignal T1 avec une prise du contraste alors qu'en pondération T2, elle est habituellement en hypersignal ^(4,10). Si, pour des lésions de petite taille, sa sensibilité reste inférieure à celle de l'écho-endoscopie, l'IRM, en particulier la séquence de diffusion, reste la technique d'imagerie la plus sensible pour le bilan d'extension hépatique ⁽⁶⁾.

Tableau 2 – Examens recommandés en 2017 par le Thésaurus national de cancérologie digestive (selon réf. 5-6)
TDM abdomino-pelvien avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70-90 sec)
IRM hépatique (au mieux, abdomino-pelvien) afin de faire un bilan exhaustif d'une éventuelle atteinte hépatique
TDM thoracique afin d'éliminer des lésions thoraciques secondaires (ou primitives associées en cas de NEM 1)
Echo-endoscopie digestive haute pour les tumeurs paraissant résécables
SRS pour toute TNE bien différenciée
TEP au 18FDG si SRS négative et taille tumorale > 1 cm, ainsi que pour toute TNE avec Ki67 > 10 %
TEP au 68Ga-DOTATOC si disponible et si SRS négative, ou avant chirurgie lourde pancréatique/hépatique à visée curative
Imagerie ciblée et adaptée sur les foyers de fixation en SRS et/ou en TEP
IRM du rachis (ou IRM corps entier) en cas de métastases hépatiques (d'autant qu'elles semblent résécables), afin d'identifier des métastases extrahépatiques, notamment osseuses

Notes :

NEM : néoplasies endocriniennes multiples.

SRS: tomoscintigraphie à l'¹¹¹In-DTPA-octéotide (Octréoscan® ; scintigraphie des récepteurs de la somatostatine – SRS) pour les TNE bien différenciées.

Pour rappel, le 68Ga-DOTATOC, améliore la détection des TNE en TEP par rapport à l'Octréoscan® (cf supra).

L'écho-endoscopie digestive haute a des performances intéressantes dans le bilan initial des TNEP localisées et résécables, permettant également de déterminer les rapports avec les structures avoisinantes: canalaire et vasculaires. Elle reste la technique de visualisation des TNEP la plus sensible (environ 85% pour des lésions de moins de 2 cm) ^(6, 7, 9). Elle est à préconiser dans le bilan de

e, un challenge

toute suspicion de TNEP non démontrée par l'imagerie conventionnelle permettant la réalisation de biopsies et/ou de cytoponction, afin d'obtenir un diagnostic de certitude mais également de mesurer l'indice de prolifération.

L'imagerie fonctionnelle se fonde sur l'expression en surface de la grande majorité des TNEP, de récepteurs à la somatostatine pouvant être visualisés par un analogue de la somatostatine radioactif. La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine ou Octréoscan® possède une sensibilité et une spécificité de 90 et 80 %, de façon respective, pour le diagnostic des TNEP > 1 cm de diamètre ⁽⁶⁾. Elle mérite d'être programmée chaque fois qu'il y a un doute diagnostique et est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNEP bien différenciée.

Depuis peu, de nouvelles techniques permettent l'association de la tomographie à émission de positons à de nouveaux radionucléides couplés à un analogue de la somatostatine : 68Gallium-DOTA – peptides (NOC-, TOC-, TATE). Un PET-scanner sera peu rentable pour les TNEP de bas grade, étant donné le caractère peu différencié et peu prolifératif captant peu de ce fait. Il sera toutefois utile dans un bilan d'extension et pour le suivi des carcinomes neuroendocrines peu différenciés et des TNEP bien différenciés ne fixant pas en scintigraphie ^(5-7, 11).

Le pronostic est évalué par le stade tumoral en particulier la présence de métastases à distance. Les autres facteurs pronostiques principaux reposent sur la différenciation et le grade histologique, déterminé par le Ki67 (ou index de prolifération).

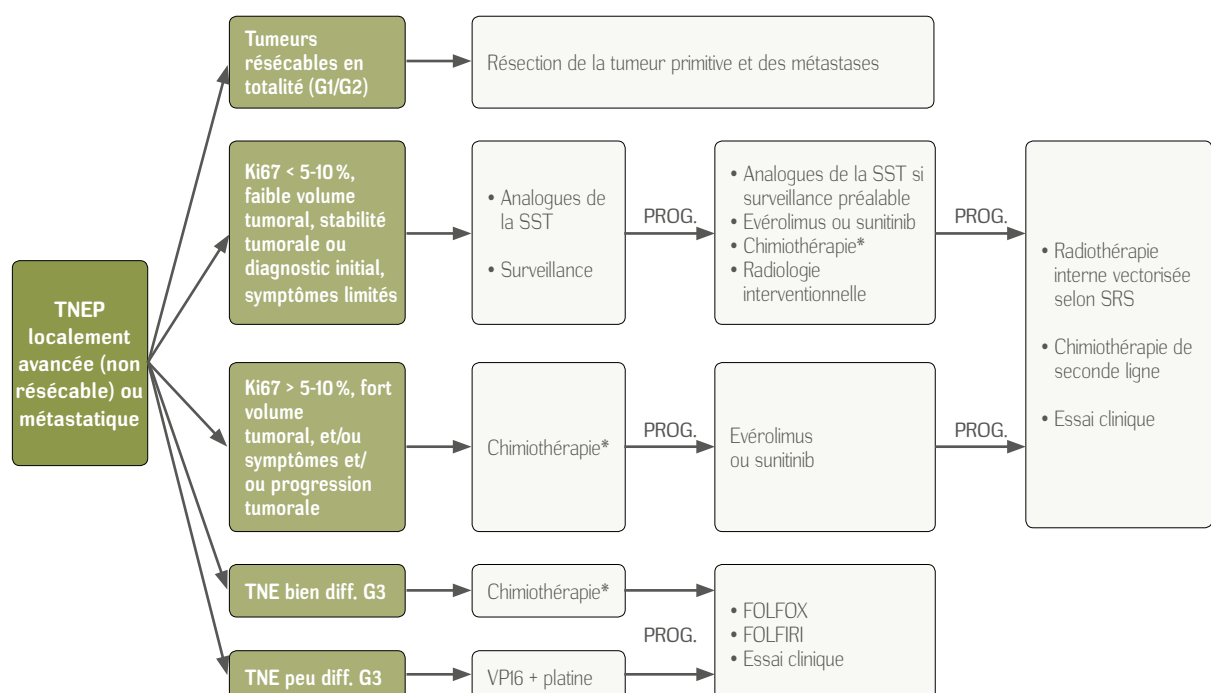
2. Traitement et algorithme de prise en charge

On axera initialement la prise en charge sur le traitement des symptômes d'hypersécrétion hormonale pouvant être responsables de complications souvent graves et parfois létales.

Le traitement des tumeurs neuroendocrines localisées repose sur une exérèse chirurgicale (duodéno pancréatectomie céphalique versus pancréatectomie gauche, suivant la localisation tumorale) à «visée» curative; à l'exception des incidentalomes sporadiques < 2 cm.

En cas de TNEP bien différenciées métastatiques non résécables, de nombreuses options thérapeutiques sont proposées. Le tableau 3 illustre chacune de ces modalités thérapeutiques, selon les dernières recommandations de l'ENETS (European Neuro-Endocrine Society).

Tableau 3 – Algorithme de prise en charge thérapeutique des TNEP localement avancées ou métastatiques selon l'ENETS (selon réf. 5-6)



Présentation d'u

Le choix du type de traitement se basera sur l'importance du volume tumoral initial, de l'agressivité tumorale, du grade et différenciation tumorale, des comorbidités et de l'état général du patient, l'espoir de résecabilité secondaire. Il sera pondéré par le risque d'effets secondaires et de séquelles iatrogènes pouvant entraver une qualité de vie chez des patients chez qui la survie peut être prolongée ^(5, 6).

Lorsque les métastases hépatiques sont résécables, l'exérèse chirurgicale est le traitement de référence, d'emblée ou après traitement cytoréducteur. La chimio- et radio-embolisation intra-artérielle hépatique restent une modalité de traitement sélectif des métastases hépatiques. Cependant, à ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé la chirurgie d'exérèse par rapport aux autres techniques interventionnelles.

Les analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale (Lanréotide LP 120 mg ou octréotide LP 30 mg tous les 28 jours) constituent une alternative à la surveillance chez des patients ayant une TNEP bien différenciée à Ki67 < 10 % de faible volume, non progressive et non symptomatique ^(5, 6, 10).

Le traitement de référence des TNEP bien différenciées métastatiques et progressives reste la chimiothérapie néo-adjuvante à visée cytoréductive notamment en vue d'une exérèse chirurgicale secondaire. Les chimiothérapies recommandées en première ligne sont l'association de streptozotocine-doxorubicine ou le 5-fluorouracile ⁽⁵⁾.

3. Intérêt des thérapies ciblées et de la radiothérapie interne vectorisée

Le sunitinib est un inhibiteur des tyrosines kinases d'un grand nombre de récepteurs que l'on sait impliqués dans la néoangiogenèse (VEGFR, PDGFR et c-KIT) et la progression tumorale. Une étude de phase III a démontré une survie sans progression significativement accrue (doublée) sous sunitinib par rapport à un groupe placebo chez des patients atteints de TNEP métastatiques et progressives (11,1 mois vs 5,5 mois) ⁽¹²⁾.

La voie de signalisation mTOR/Akt joue un rôle clef dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angioge-

nèse. Fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, la protéine mTOR est une cible thérapeutique particulièrement intéressante. L'étude de phase III RADIANT-3 a démontré une survie sans progression prolongée avec l'évérolimus, inhibiteur m-TOR, en comparaison avec le placebo chez des patients métastatiques (11 mois vs 4,6 mois) ^(11, 13).

L'évérolimus et le sunitinib représentent des traitements validés de première ou seconde ligne pour les TNEP bien différenciées métastatiques et progressives ^(1, 2, 6). Les thérapies ciblées sont souvent utilisées en seconde ligne après de la chimiothérapie à l'exception des insulinomes dans lesquels l'évérolimus peut être utilisé en première intention de par son effet hyperglycémiant dans les insulinomes ⁽¹⁾.

La radiothérapie interne vectorisée consiste en l'administration intraveineuse d'un analogue de la somatostatine marqué au ¹⁷⁷Lu ou au ⁹⁰Y. Elle cible les TNEP exprimant, dans ces conditions, des récepteurs à la somatostatine. La seule étude de phase III randomisée, NETTER, permettait de démontrer une différence du taux de survie globale à 2 ans (73 % vs 58 %) en comparaison à l'octréotide double dose dans les TNEP métastatiques. L'efficacité dans les TNE avancées n'a pas encore été explorée formellement ⁽¹⁴⁾.

Discussion

Chez notre patiente, le bilan iconographique et DOTA PET-CT initial suspectait une tumeur neuroendocrine de la queue du pancréas en première hypothèse. La lésion s'est avérée être au final une rate ectopique.

Les rates accessoires ou surnuméraires s'observent dans 10 % à 30 % de la population générale, elles proviennent de la non-convergence des îlots mésenchymateux primitifs. Leur migration peut se faire le long du mésogastre dorsal ou le long de sa racine. Ainsi, elles sont le plus souvent localisées au niveau du hile de la rate normale de façon asymptomatique ⁽¹⁻³⁾. Cependant, dans 17 % des cas, elles peuvent aussi être localisées au niveau de la queue du pancréas ⁽¹⁾.

En imagerie, elles apparaissent comme une masse solide, rehaussant de manière intense, homogène, de façon similaire à la rate, de moins de 4 cm, d'aspect lisse aux marges bien délimitées. Forme ronde, ovale ou très légèrement lobulée située dans la queue du pancréas. En échographie, une rate accessoire a une échostructure identique à celle de la rate ^(16, 17).

Un cas clinique

De ce fait, elles représentent un enjeu diagnostique comme décrit chez notre patiente, notamment de par leur sémio-logie iconographique, conduisant à une intervention chirurgicale inutile afin de ne pas méconnaître une tumeur neuroendocrine non sécrétante. A cet égard, le signe le plus caractéristique pour distinguer les rates accessoires d'une TNEP est le rehaussement hétérogène en phase artérielle. Une IRM de diffusion peut s'avérer utile pour mieux caractériser la lésion: iso intense au parenchyme splénique, rehaussement plutôt homogène (15, 16, 18, 19).

Les marqueurs tumoraux et biochimiques ne sont d'aucune utilité dans le diagnostic différentiel.

La spécificité des nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle avec des analogues de la somatostatine (DOTA-TOC-NOC-TATE) est excellente sur base de la littérature (85 -100 %) (6), probablement identique à celle de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Mais elle peut conduire, comme l'illustre notre cas clinique, à des faux positifs, puisque toutes les lésions exprimant des récepteurs de la somatostatine peuvent fixer. Ceci est dû à la présence de ces récepteurs à la surface des lymphocytes au sein du tissu splénique, capable de fixer l'analogue radioactif.

En cas de doute, une scintigraphie aux hématies marquées au technétium 99m (99mTc-GR) est un examen non invasif, permettant de redresser le diagnostic. Le rayonnement provenant de ces colloïdes marqués, séquestrés dans la rate, permet d'obtenir une image fonctionnelle de tout tissu splénique fonctionnel. La sensibilité reste, malgré tout, assez faible: les lésions inférieures à 15 mm ne peuvent pas être décelées par cette technique. En conséquent, cette méthode confirmera le diagnostic en seconde intention (valeur prédictive positive).

L'écho-endoscopie, comme l'illustre notre cas, permettra d'obtenir un certain nombre d'informations morphologiques et cytologiques. Bien que des faux positifs aient été rapportés, le taux de sanction chirurgicale inutile est plus faible (40 %) en comparaison aux examens morphologiques (16).

Conclusion

Le diagnostic de rate accessoire devrait être évoqué devant tout nodule homogène, bien délimité, asymptomatique, hypervasculaire de la queue du pancréas, de dimension comprise entre 1 et 3 cm, qui présente le même signal que la rate en TDM et IRM. Aucun guideline n'est actuellement décrit. Une utilisation raisonnée et combinée des différents examens complémentaires (CT/RMN/médecine nucléaire, EUS) permettra d'éviter d'avoir recours à une sanction chirurgicale pour affirmer le diagnostic. Des faux positifs / faux négatifs ont été décrits, comme dans notre cas clinique, avec des techniques aussi sensibles que le 68-Ga-Dotatoc PET/CT.

Références

1. Bostancı EB, Oter V, Okten S et al. Intrapancreatic Accessory Spleen Mimicking Pancreatic Neuroendocrine Tumor on 68-Ga-Dotatate PET/CT. *Arch Iran Med* 2016; 19 (11) :816-819.
2. Kurmann A, Michel JM, Stauffer E et al. Intrapancreatic Accessory Spleen Misdiagnosed as a Nonsecreting Endocrine Tumor: case report and review of the Literature. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4: 210-214. DOI: 10.1159/000318857.
3. Marques S, Bispo M, Noia L. Intrapancreatic Accessory Spleen: A diagnosis not to forget! *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10: 749-754.
4. Schlienger JL. Tumeurs endocrines du pancréas. *Annales d'Endocrinologie* 2005; 66 (1) : f64-68.
5. Cadiot G, Baudin E, Couvelard A et al. «Tumeurs Neuroendocrines». *Thésaurus national de cancérologie digestive*. 2016. Available on www.tnec.org.
6. Ruzsiewicz P. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques. POST'U (2019). Association de formation médicale continue en hépato-gastroentérologie; [en ligne] 2019: <https://www.fmccgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-pancreatiques/>.
7. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 153-71.
8. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95:120-34.
9. George M, Evans T, Lambrianides AL. Accessory spleen in pancreatic tail. *J Surg Case Rep*. 2012; (11): pii: rjs004. doi: 10.1093/jscr/rjs004.
10. de Mestier L, Deguelte-Ladière S, Brixi H et al. Digestive neuroendocrine tumors. (french). *Rev Med interne* 2016; 37:551-60.
11. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY et al. Imagerie des tumeurs pancréatiques endocrines. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle* 2016; 97 (5) : 518-536.
12. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501-13.
13. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
14. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of (177) Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376:125-35.
15. Lehtinen SJ, Schammel CM, Devane M et al. Intrapancreatic accessory spleen presenting as a pancreatic mass. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4(4):E23-E26.
16. Lancellotti F, Sacco L, Cerasari S et al. Intrapancreatic accessory spleen false positive to 68Ga-Dotatoc: case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2019; 17(1):117. doi: 10.1186/s12957-019-1660-2.
17. Barral M, Faraoun SA, Fishman EK et al. Imaging features of rare pancreatic tumors. *Diagn Interv Imaging*. 2016; 97(12):1259-1273. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.013.
18. Bhogal RH, Wotherspoon A, Zerizer I et al. Pancreatic tail splenunculus: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 57:36-38. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.02.020.
19. Zhu HX, Lou WH, Kuang TT et al. Post-splenectomy intrapancreatic accessory spleen mimicking endocrine tumor of the pancreas. *Int J Surg Case Rep*. 2014; 5(12):1151-3. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.11.032.



GE Healthcare

ELEVATING HEALTHCARE

**IMPROVE PATIENT
SATISFACTION AND
OUTCOMES**

www.gehealthcare.be



Bientôt une nouvelle caméra PET-CT à la clinique du MontLégia

L'association PET-Scan CHC-CHR de la Citadelle va s'équiper d'une nouvelle caméra PET-CT de toute dernière génération, dont les patients pourront bénéficier dès l'ouverture de la clinique du MontLégia en février 2020.

Cette nouvelle caméra PET-CT Discovery MI, développée par GE Healthcare, présente une évolution majeure par rapport aux générations précédentes avec un passage à une technologie numérique.

Le PET-CT allie deux techniques d'imagerie, le scanner à rayons X (CT scan) et un tomographe à émissions de positons (PET).

L'imagerie par PET consiste à injecter au patient un traceur visant un processus métabolique intracellulaire ou un récepteur particulier.

Des anneaux de détecteurs enregistrent alors la distribution de ce traceur, grâce au fait que ce dernier est couplé à un émetteur de positons (le plus souvent le fluor 18) qui, lors de sa désintégration, va émettre un signal concernant son emplacement au sein du corps du patient. Ce signal se fait sous la forme de rayons gamma, que le système de détection convertira en photons lumineux. Ceux-ci seront alors transformés en signal électrique puis traités par un ordinateur afin de recomposer, in fine, des vues en coupe dans les trois dimensions, affichables sur un écran. Le couple traceur + émetteur de positons est appelé radiotraceur.

Le rayonnement gamma utilisé est de faible énergie, ce qui signifie que sa dangerosité est également faible ou hypothétique. L'évolution majeure du futur PET-CT repose sur une modification technologique fondamentale du système de détection qui passe de l'ère analogique à une ère digitale.

Cette toute nouvelle technologie de détection permet la mesure de très faibles quantités de lumière et offre de ce fait des avantages majeurs. La résolution spatiale est doublée et des lésions plus petites sont détectées (< 5 mm), améliorant les performances diagnostiques.



figure 2: en haut : les photomultiplicateurs au silicium présents sur les caméras PET numériques
en bas : un photomultiplicateur présent sur les caméras PET analogiques



figure 1: la future caméra PET-CT Discovery MI
qui sera disponible à la clinique du MontLégia

L'activité de radiotracer à injecter aux patients est réduite d'environ 50% par comparaison aux caméras analogiques actuelles, limitant encore considérablement la dose de rayonnements reçue par les patients et le personnel.

La durée d'acquisition des examens est réduite, ce qui améliore le confort du patient et autorise la réalisation d'un nombre plus important d'examens, en particulier pour les nouvelles indications. Beaucoup d'espoirs accompagnent, notamment, l'arrivée prochaine sur le marché d'un 18F-PS-MA pour imager le cancer de la prostate.

En plus des avancées en matière de technologie de détection PET, cette nouvelle caméra inclut des innovations, tout à fait significatives également, du CT scan dont la résolution

spatiale est quasi doublée. La méthode de reconstruction des images permet une réduction de l'irradiation du patient de l'ordre de 80% sans dégrader la qualité de l'image. Enfin, cette technologie offre une méthode de pointe pour supprimer les artefacts provoqués par la présence d'implants métalliques.

Toutes ces avancées technologiques ne feront que renforcer la place qu'occupe déjà l'imagerie par PET-CT en permettant des examens plus précis, moins irradiants et plus confortables pour les patients.



figure 4: une acquisition PET 3D
du corps entier avec
notre future caméra
PET digitale

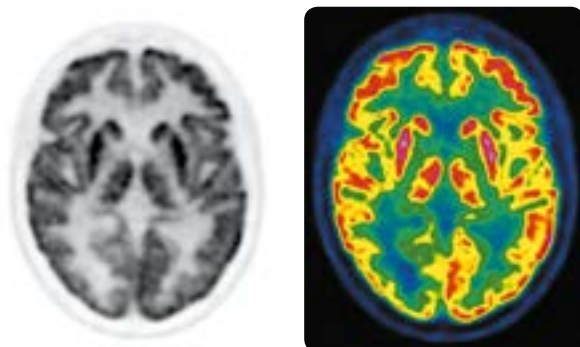


figure 3: une acquisition PET du cerveau, à droite avec
notre future caméra PET digitale

Référence

GE Healthcare

Rendez-vous

- Clinique Saint-Joseph
- Clinique Sainte-Elisabeth

Médecine nucléaire
04 224 88 30
087 21 37 50



La réinsertion professionnelle après traitement d'un cancer: quel cheminement?

Je suis angoissé(e) à l'idée de revoir mes collègues, Comment vais-je pouvoir gérer mes horaires de travail avec ma fatigue?, Suis-je encore compétent(e)?, Et si mon cancer recommence, comment mon employeur va-t-il réagir?, Je ne sais pas vers qui me tourner pour trouver de l'aide... Voici plusieurs exemples de questionnement que les personnes ayant eu un cancer évoquent avant leur reprise du travail.



A partir de cette réalité du terrain, plusieurs études et auteurs ⁽¹⁻⁷⁾ ont commencé à s'intéresser à la vie après le cancer et ont montré l'importance d'une prise en charge après la maladie pour le bien-être physique et psychique des patients. Ces études ont évoqué l'importance de la réinsertion professionnelle pour la construction de la qualité de vie, la création des liens sociaux et l'impact positif sur le sentiment d'identité.

Une étude de 2016 sur le cancer du sein et l'emploi (Pink Ribbon, Fondation Roi Baudouin, ULg, VUB) a mis en avant qu'en fin de traitement, de nombreuses femmes ont évoqué une grande inquiétude quant à leurs capacités à reprendre leurs activités professionnelles ⁽⁵⁾. Cette étude a également montré que plus de la moitié des femmes ayant participé à l'étude ont exprimé que soit la reprise du travail n'a pas été mentionnée par l'équipe soignante, soit, si cette reprise a été évoquée, elles n'ont pas reçu les informations ou les explications qu'elles attendaient de la part du médecin oncologue ou de l'infirmière coordinatrice à cause de leur surcharge de travail ⁽⁵⁾.

C'est dans cette réalité contextuelle que le CHC a décidé de mettre en place une cellule d'aide psychologique et sociale pour accompagner les patients à la reprise de leur travail. Cette cellule propose à la fois un suivi thérapeutique psychologique et un soutien social pour les démarches administratives. Les deux objectifs principaux de cette cellule sont à la fois un travail thérapeutique avec le patient et une mise en réseau entre les différents intervenants (la médecine du travail et l'employeur par exemple), afin de faciliter au mieux sa reprise.

Au niveau méthodologique, la structure générale de la prise en charge se présente comme suit:

1. Anamnèse physique (capacités fonctionnelles du patient) et professionnelle
2. Si la personne possède les capacités fonctionnelles à reprendre son poste de travail précédent:
 - a. prendre contact avec l'employeur, INAMI, médecine du travail...
 - b. aménagement de certaines conditions de travail (horaire, tâches moins répétitives, ergonomie, etc.)
 - c. suivi et évolution post-reprise
3. Si la personne ne possède plus les capacités fonctionnelles à reprendre son poste de travail précédent:
 - a. soit trajet de réintégration et changement de poste dans la même entreprise
 - b. soit réorientation professionnelle et recherche d'emploi
 - c. suivi et évolution post-reprise

Afin d'illustrer au mieux cet accompagnement, voici une analyse de cas: Madame C. est en maladie de longue durée

depuis 2017 suite à un cancer du sein. Elle travaille dans l'administration depuis 12 ans. Son médecin oncologue lui propose de reprendre le travail dans 3 mois. Madame C. souhaite un accompagnement pour la reprise du travail.

D'un point de vue administratif, les démarches pour un mi-temps médical ont été introduites par l'assistante sociale, et celui-ci a été accepté par l'employeur. Il permettra à la patiente de reprendre ses tâches professionnelles de manière progressive.

D'un point de vue psychologique, elle évoque énormément de douleurs physiques et d'angoisse: suis-je toujours aussi compétente? Que vont penser mes collègues? Un travail thérapeutique sur la perception de soi, la gestion des douleurs, la gestion des tâches et du temps et les valeurs professionnelles a été entrepris. De plus, des aménagements potentiels liés à l'ergonomie de son travail ont aussi été mis en place pour diminuer l'inconfort corporel de la patiente. Pour ce faire, nous avons contacté le service d'ergonomie de l'AViQ (Agence pour une Vie de Qualité) afin que Madame C. dispose d'un bureau et d'une chaise ergonomiques.

Ces différentes pistes ont permis à Madame C. de se sentir encadrée et soulagée lors de la reprise de ses fonctions professionnelles.

En résumé, dans beaucoup de récits de vie de patients ayant souffert d'un cancer, la reprise du travail est vue comme un retour à la vie d'avant. Les patients mettent un point final à ce qu'ils ont vécu à travers la maladie et évoquent souvent l'absence de repères dans cette «nouvelle vie». Il est donc important de pouvoir les accompagner de manière globale pendant et après la maladie.

Références

1. Association Cinergie (France). Travailler avec un cancer. 2006. http://www.maladie-chronique-travail.eu/sites/default/files/ressources-documentaires/2Travailler_avec_un_cancer.CINERGIE.pdf.
2. De Blasi G, Bouteyre E, Rollin L. (2011). Consultation pluridisciplinaire d'aide à la reprise du travail après un cancer: psychopathologie de la rémission et retour à l'emploi. *Psycho-Oncologie* 2011; 5(1):40-44.DOI: 10.1007/s11839-011-0308-4.
3. Dilhuydy JM. (2006). La réinsertion professionnelle des patientes traitées pour un cancer du sein. *Oncologie*; 2006, 8 (3); 245–250.
4. Dilhuydy (2010). Problématique de la réinsertion professionnelle en cancérologie. *La Lettre du Sénologue* 2010; 47:22-26.
5. Mairiaux P, Schippers L, VanHoof E. Etude cancer du sein et emploi. Pink Ribbon, Fondation Roi Baudouin 2016: pp106. <http://hdl.handle.net/2268/202899>.
6. Roesler, C, Pautre I, Thirry D et al. Quelles spécificités de sociabilisation, sociales, scolaires et professionnelles pour les adolescents et jeunes adultes atteints de cancer? *Bulletin du Cancer* 2016; 103 (12): 979-989. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.015>
7. Rollin Z, Rilff A, Lizée A et al. Etat des lieux de l'insertion scolaire et professionnelle des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer. *Revue d'Oncologie Hématologique Pédiatrique* 2015; 3 (2) :88-98. Doi: 10.1016/j.oncohp.2015.02.001.

Membres de la cellule d'aide psychologique et sociale – rendez-vous

Service de psychologie médicale

• Laurie Marchal 0472 99 25 08

Service social

• Davina Lemmens 04 224 80 69

• Zuheyla Kalin 04 224 84 54

News

En vacances avec ses frères et sœurs, et son traitement

Le camp «Tu es de ma famille» organisé par l'ASBL Cap Espérance a eu lieu du 13 au 21 juillet 2019. Ce camp permet à des enfants malades de passer 8 jours dans les montagnes du Valais suisse, encadrés d'une équipe médicale du service d'hématologie-oncologie pédiatrique du CHC et accompagnés de leurs frères et sœurs. Au total, 32 enfants ont ainsi pu découvrir des paysages grandioses et partager une vie de groupe tout en continuant leurs traitements en toute sécurité. L'ensemble des frais est pris en charge par l'ASBL Cap Espérance. Pour plus d'information sur cette initiative, l'adresse du site de l'ASBL est www.capesperance.wordpress.com.

Si vous souhaitez soutenir ce projet, l'ASBL Cap Espérance bénéficie de la déduction fiscale pour tous dons de plus de 40€.



Dr Schiffers, trésorier de la BSPHO

En juin 2019, le Dr Schiffers a été nommé trésorier de la Société belge d'hématologie-oncologie pédiatrique (BSPHO). Ceci confirme encore l'implication des équipes du CHC dans le paysage de l'oncologie-hématologie pédiatrique belge.

Formation d'autohypnose pour les enfants malades

Depuis octobre 2019, le service d'hématologie-oncologie pédiatrique organise pour la troisième année consécutive des groupes de formation à l'autohypnose pour les enfants malades et pour leurs familles. Cette approche innovante a été développée en collaboration avec le Pr M.E. Faymonville du service d'algologie du CHU. Elle remporte un grand succès auprès des participants mais aussi dans le monde médical. Cette expérience pilote a d'ailleurs été présentée lors du congrès de l'International Society of Hypnosis à Montréal en 2018 et vient d'être publiée dans l'International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00207144.2019.1580965?journalCode=nhyp20>).

Pour plus d'information, vous pouvez contacter le Pr Chantrain (christophe.chantrain@chc.be) ou le secrétariat du service au 04 224 68 10.

L'Espace + soutenu par l'Opéra Royal de Wallonie

L'Espace + : soutenir le moral pour mieux soigner le physique

Crée en 2008, ce projet est destiné à tous les patients d'oncohématologie en cours de traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...) ou durant l'année qui suit leur diagnostic. Depuis son ouverture, l'Espace + a accueilli plus de 5.000 patients au cours de ou après leur traitement. Toutes les activités de l'Espace + sont proposées gratuitement grâce aux dons privés et au mécénat. L'Espace + propose des ateliers mais également des journées à thème et des conférences.

Les ateliers qui sont proposés s'appuient sur 4 axes :

- Espace diététique
- Espace esthétique
- Espace équilibre
- Espace expression

Pour la 3^e fois, l'Opéra Royal de Wallonie a soutenu l'Espace + du CHC en lui offrant une représentation de *I Puritani* de Bellini. Le 13 juin dernier, plus de 400 personnes ont assisté à cette magnifique soirée qui s'est terminée autour d'un buffet dinatoire. L'intégralité des bénéfices a été versée pour la finition du nouvel Espace + en construction juste en face de la clinique du MontLégia.



L'Espace + sera aménagé dans le bâtiment à l'avant-plan, lequel accueillera aussi les services administratifs du groupe et la crèche.



I Puritani

Cet opéra romantique, créé en 1835, raconte une histoire d'amour contrarié sur fond de grande histoire politique anglaise. Partisan puritain de Cromwell, Lord Valton prépare le mariage de sa fille Elvira avec Arturo au grand dam de Riccardo qui la désire ardemment. Mais Arturo appartient au clan rival des Stuart et sauve la mystérieuse prisonnière que Valton doit conduire en prison, la reine Enrichetta. Elvira, se croyant abandonnée, sombre dans la folie...

I Puritani sera le dernier opéra de Vincenzo Bellini, bientôt emporté par une maladie fulgurante alors qu'il n'a que 34 ans, quelques mois après avoir créé cette œuvre. Pour le spectacle présenté en juin, la direction musicale était assurée par Speranza Scappucci, la mise en scène par Vincent Boussard, avec des costumes signés par Christian Lacroix. La plus grande force de cette production était assurément la distribution, dominée par deux nouveaux venus particulièrement talentueux : le ténor américain Lawrence Brownlee (Arturo), à la maîtrise vocale éblouissante, et la soprano tchèque Zuzana Markova, magnifique Elvira. Les voix exceptionnelles de la distribution et des chœurs, la mise en scène, les somptueux costumes, les décors, les éclairages... tout a contribué à faire de cette soirée un moment de magie et de grâce.

C'est avec émotion que l'Espace + remercie toute l'équipe de l'Opéra Royal de Wallonie qui nous a une fois encore gratifiés d'un merveilleux cadeau.

Dons Espace + :

Sans déduction fiscale (moins de 40 €/an)

BE45 1960 2341 9289 – BIC CREGBEBB

Avec déduction fiscale (≥ 40 €/an) : Fonds Social Lucien Henon;

BE16 7320 0555 0774 – BIC : CREGBEBB; Communication : Espace +

**Vous pouvez retrouver
la programmation
sur www.operaliegbe.be**

Octobre contre le cancer du sein

Plus de 10.000 nouveaux cas de cancer du sein sont enregistrés annuellement en Belgique, dont environ 80 cas chez des hommes. Chaque année, la clinique du sein du CHC prend en charge et accompagne environ 400 patientes, une maladie qui touche chez nous une femme sur neuf avant l'âge de 75 ans. L'approche multidisciplinaire garantit une prise en charge optimale : diagnostic précis, communication rapide des résultats, rendez-vous et intervention chirurgicale programmés rapidement... La mobilisation de l'ensemble des acteurs médicaux et paramédicaux, notamment dans le cadre de l'itinéraire clinique évoqué page 29, permet 30 % de chances de guérison supplémentaires.

Comme chaque année, au CHC, le mois d'octobre est synonyme de sensibilisation au cancer du sein. Cette année encore, de nombreuses manifestations étaient au programme d'*Octobre rose*.



• Dépistage

Plus tôt la tumeur est détectée, plus la patiente a de chances de guérir : c'est le principe du dépistage. Du 1^{er} au 31 octobre, un examen de dépistage était proposé gratuitement à toutes les collaboratrices de 40 ans et plus, ainsi qu'aux conjointes des collaborateurs du CHC. Ce bilan sénologique proposé chaque année en octobre consiste en une mammographie, un examen clinique et une échographie mammaire.

Comme les médecins du service de sénologie souhaitent encourager une démarche volontaire, aucune quote-part personnelle n'est demandée pour cet examen. De plus, le personnel est autorisé à quitter son poste le temps de l'examen, environ une vingtaine de minutes, à condition que celui-ci soit réalisé sur son site de travail.

• Conférences

Le jeudi 10 octobre en soirée, le Dr Dominique Gros, des Hôpitaux universitaires de Strasbourg, a donné une conférence sur le thème «L'après cancer du sein... Vivre, survivre, revivre?».

Le mardi 15 octobre en soirée, dans le cadre du «BRA Day» (pour *Breast reconstruction awareness day* initié par la *Royal belgian society for plastic surgery*), les chirurgiens plasticiens du CHC ont proposé comme chaque année une conférence sur le thème «Comment se reconstruire? Le cancer du sein, plus qu'une maladie». Cette soirée a permis d'aborder la reconstruction mammaire en répondant aux questions et attentes des patientes présentes.





• Exposition

Une partie de l'exposition «C comme...» a habillé les murs du hall d'entrée de la clinique Saint-Joseph jusqu'à la fin du mois. Cette exposition, initiée par les associations françaises Skin et Prolific, avait été présentée à la mairie du 3^e arrondissement de Paris en octobre 2018.

Communiquer, interagir. Echanger pour se construire, se transformer, entamer un nouveau cycle de vie. Réparer son ADN, s'adapter aux circonstances. C'est ce que font en permanence les cellules de notre corps, soumises sans cesse au stress et au mouvement de la vie. En prenant exemple sur les cellules, le projet SKIN-PROLIFIC d'Octobre rose 2018 propose à des femmes ayant été touchées par un cancer du sein d'interagir avec un artiste pour créer une œuvre qui

leur permettra de se régénérer, de passer de la maladie à leur guérison, en accompagnant leur métamorphose après les traitements. Inspirés de photographies de cellules prises au laboratoire, avec leur beauté et leur force de vie, 13 binômes femme / artiste s'expriment dans un travail libre et libérateur.

• Atelier «maquillage» pour les patientes d'Hermalle

Une dizaine de patientes, suivies au sein du service d'oncologie de la clinique Notre-Dame Hermalle, ont pris part le mardi 15 octobre à une matinée dédiée au maquillage. Les esthéticiennes sociales de nos sites d'Hermalle et d'Heusy leur ont prodigué des conseils pour avoir bonne mine, des astuces pour dissimuler les effets secondaires de la chimiothérapie. En marge de l'atelier, les patientes ont pu échanger sur la maladie ou des sujets plus légers. La rencontre s'est achevée autour d'une bonne soupe.

• 2^e édition des 24h vélo

Enfin, du jeudi 24 octobre 9h au vendredi 25 octobre 9h, c'était la 2^e édition des 24h vélo au profit de l'Espace +, une initiative lancée par Véronique Raskin, kinésithérapeute, et relayée par de nombreux collègues.

Organisé dans le hall d'entrée de la clinique Saint-Joseph, le double tour d'horloge a démarré à 9h tapantes, avec 6 patientes qui tenaient particulièrement à lancer la course. Cette nouvelle session de pédalage constituait pour elles l'occasion de souligner l'intérêt primordial de l'Espace + dans le suivi de leur cancer, tant en termes de remise en forme que de soutien moral et de solidarité. Leurs messages de remerciement étaient très éloquents et très touchants. Tous les coureurs étaient parrainés. L'équipe organisatrice avait prévu collation et boissons pour tous les sportifs, mais le public de passage pouvait encourager l'initiative en venant acheter les collations maison. Une autre manière de faire grimper la cagnotte. Ces 24h ont permis d'engranger la somme de 7.614€. Merci à tous de votre participation.





un réseau de soins proche de vous



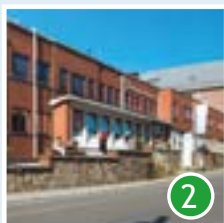
Clinique Saint-Joseph
rue de Hesbaye 75
4000 Liège
04.224.87.81
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)

1



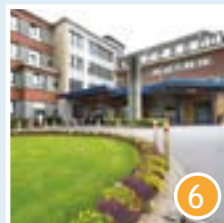
Clinique Notre-Dame
rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau
04.374.73.37
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)

5



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

2



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

6



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

3



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

4



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

7 La future
clinique
du MontLégia



www.chc.be

