

ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Décembre
2021

#9

PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL

FOCUS SUR

LE CANCER DU RECTUM

LE POINT SUR

PRÉVENTION PRIMAIRE OU
SECONDAIRE DU CANCER DU COL
UTÉRIN PAR LA VACCINATION
CONTRE LE HPV

RÊVER L'ÉCOLE QUI SE REND
À DOMICILE

CHO
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- 4 **PD-L1 et immunothérapie**
Drs Florence Dôme, Noëlla Blétard,
Anne Servais, laboratoire d'anatomie
pathologique

IMAGERIE

- 8 **Le bilan initial d'imagerie d'une masse
des tissus mous**
Dr Emmanuel Bauduin, Dr Paul-Emile
Colin, Bénédicte Martin, physicienne;
imagerie médicale
- 13 **Traitement des glioblastomes en
récidive : la place de la chimiothérapie
intra-
artérielle**
Dr Céline D'Aout, neurologie; Dr Denis
Brisbois, Dr Olivier Cornet, imagerie
médicale; Dr Stéphanie Maréchal,
oncologie médicale
- 16 **La dosimétrie personnalisée en
radiothérapie interne sélective**
Dr Nancy Witvrouw, Dr François Renier,
médecine nucléaire

GYNÉCOLOGIE

- 18 **Prévention primaire ou secondaire du
cancer du col utérin par la vaccination
contre le HPV**
Drs Stéphanie Tock, Manon Daix et
Pino Cusumano, gynécologie

CANCER DU RECTUM

- 21 **Prise en charge du cancer du rectum au sein
du Groupe santé CHC**
Laurine Mattart, PhD., medical and business
information; Christophe de Meester, PhD.,
statisticien, consultant externe et
Dr Paul Magotteaux, contrôle qualité,
chirurgie abdominale
- 27 **Quelle place pour la chirurgie dans
le traitement du cancer du rectum ?**
Drs Benoît Monami, Constant Jehaes et Serge
Markiewicz, chirurgie abdominale
- 30 **La prise en charge des tumeurs superficielles
rectales par dissection sous-muqueuse
endoscopique**
Drs Olivier Plomteux, Guillaume Bastens et
Philippe Leclercq, gastroentérologie

- 34 **Prise en charge des cancers du rectum
localement avancés**

Dr Ghislain Houbiers, oncologie digestive

- 38 **L'anatomopathologie dans le cancer du rectum :
de la macroscopie aux gènes**

Drs Noëlla Blétard, Florence Dome, Brigitte
Massart, Eric Lemaire, Véronique Jossa, Anne
Servais, laboratoire d'anatomie pathologique

- 41 **Quoi de neuf en imagerie ?**

Drs Roland Materne, Jean-François Biquet, Denis
Brisbois, Caroline Coibion, Jean-François Goyers,
Pierre Lamborelle, Roxanne Ouhadi, imagerie
médicale

- 43 **Place du PET-CT dans la prise en charge du
cancer du rectum**

Dr François Renier, médecine nucléaire

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

- 46 **Tous en fête !**

**Les jeunes patients du service d'hémato-
oncologie pédiatrique avec leurs frères et sœurs
dans les montagnes suisses...**

Dr Christophe Chantrain, Alexandre Dondonne et
Mathilde Longrée, hématologie pédiatrique

- 48 **Rêver l'école qui se rend à domicile**

Nicolas Labiouse, coordinateur pédagogique de
l'École en couleurs

NEWS

- 50 **Les groupes « Mon hormonothérapie »
Une invitation à prendre soin de soi**

Maude Vanderveken, psychologue et sexologue

- 51 **L'Espace +**

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

COORDINATION

SCIENTIFIQUE
Dr Christian Focan,
Audrey Courtois LSC

RÉALISATION

Service communication du Groupe
santé CHC

ILLUSTRATIONS

Groupe santé CHC, Getty images,
iStock

GRAPHISME

www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE

stereotype

TIRAGE :

3.500 exemplaires. Encre végétale

ISSN : BD 60.688



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

Nous sommes heureux de présenter à nos lecteurs ce nouveau numéro des Actualités hémato-oncologiques du Groupe santé CHC. Le registre du cancer a sorti cette année un rapport reprenant les scores de chaque hôpital dans le traitement des cancers du rectum par rapport à la moyenne nationale. Vu l'excellent résultat du Groupe santé CHC dans ce domaine, nous avons souhaité mettre en avant ces données dans ce 9^e numéro en réalisant un focus spécial consacré au suivi des patients atteints d'un cancer du rectum au sein de notre institution.

En Belgique, plus de 2.000 personnes développent un cancer du rectum chaque année. Ce cancer représente à lui seul 35 % des cancers colorectaux avec un taux de survie moyen à 5 ans de 70 %. De nombreuses avancées ont vu le jour ces dernières années dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rectum. Des études récentes ont permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, entre autres dans les traitements néo-adjuvants des cancers localement avancés. Une réunion de consensus organisée en octobre 2021 a permis de déterminer la stratégie à suivre au sein du Groupe santé CHC. La dissection des tumeurs superficielles par endoscopie représente également une avancée majeure pour ce type de lésions, permettant la préservation de l'organe et l'absence de séquelles fonctionnelles. Ces nouvelles approches sont proposées au sein du Groupe santé CHC pour nos patients avec de très bons résultats.

La place de la chirurgie, élément central dans le traitement des patients, ainsi que celle de la médecine nucléaire, des examens radiologiques et anatomopathologiques sont également présentées dans ce focus.

À côté du cancer du rectum, d'autres thèmes sont également abordés dans cette revue. L'immunothérapie est de plus en plus utilisée comme stratégie thérapeutique pour un certain nombre de cancers. Le rôle prédominant du pathologiste dans le choix de cette thérapie est rappelé dans cet opus.

Nous souhaitons également rappeler les bonnes pratiques du bilan initial d'une masse des tissus mous en rappelant les examens radiologiques qui doivent être proposés afin de rendre un diagnostic clinique précis.

Au niveau des nouvelles technologies, nous vous présentons deux techniques innovantes désormais présentes au sein du CHC : la dosimétrie personnalisée en médecine nucléaire et la chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des glioblastomes en récurrence.

Avec la pandémie de Covid-19, nous ne pouvons éviter d'entendre parler des vaccins. Il est bon de rappeler que les vaccins ont aussi leur place dans la prise en charge de nombreuses pathologies et notamment dans la prévention primaire ou secondaire du cancer du col de l'utérus. En effet, ce cancer est le 4^e le plus répandu au monde chez les femmes. L'utilisation du vaccin, non seulement en prophylaxie mais également après traitement des dysplasies sévères, a montré une diminution significative du développement de nouvelles lésions précancéreuses ou cancéreuses ou encore de récurrences. Malheureusement, la couverture vaccinale en Belgique, et notamment en Wallonie, reste faible et dans cet opus, nous souhaitons rappeler tous les avantages de ces vaccins dans la prise en charge de nos patientes.

Cette revue est également l'occasion de mettre en avant les initiatives permettant aux patients de « mieux » vivre avec leur maladie. Dans ce contexte, cette année encore, en collaboration avec l'asbl Cap Espérance, différents membres du service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHC ont accompagné 31 enfants dans les montagnes suisses pour un camp d'une semaine durant le mois de juillet. Les enfants atteints d'un cancer ont pendant un temps « oublié » leur maladie et profité de vacances accompagnés de leur frères et sœurs. Deux stagiaires en médecine nous font partager ce moment à travers leurs témoignages.

Depuis septembre de cette année, l'École en couleurs a inauguré l'école mobile. Grâce à l'aménagement d'un mobil home, des enfants conservent leur lien avec l'apprentissage tant qu'ils ne sont pas à même de renouer avec une scolarité normale.

Enfin, l'Espace + a repris ses activités depuis quelques mois. Des conférences, groupes de soutien ou de parole ont été à nouveau organisés afin d'améliorer la qualité de vie des patients oncologiques.

Bonne lecture !

PD-L1 et immunothérapie



Dr Florence Dôme
Laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Noëlla Blétard
Laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Anne Servais
Laboratoire d'anatomie pathologique

QUEL EST LE RÔLE DU PATHOLOGISTE DANS L'IMMUNOTHÉRAPIE ?

Le pathologiste a un rôle essentiel dans la détection intratumorale de la molécule du checkpoint immunitaire PD-L1. Ce dernier est l'une des principales cibles de l'immunothérapie à visée oncologique.

QU'EST-CE QUE LE PD-L1 (PROGRAMMED DEATH LIGAND 1) ?

Il s'agit d'une molécule exprimée à la surface de nombreuses cellules du corps humain. Elle appartient à la famille des checkpoints immunitaires. Cette famille de molécules a une action modulatrice sur les réponses immunitaires⁽¹⁾.

COMMENT CELA FONCTIONNE-T-IL ?

Le PD-L1 se lie à son récepteur PD-1, une protéine exprimée principalement par les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) qui possède une action inhibitrice sur ces derniers.

Les LTc sont activés après avoir rencontré le peptide antigénique spécifique à leur TCR (*T-cell receptor*). La présentation se fait via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) qui chez l'homme correspondent aux molécules de type HLA (*Human Leucocyte Antigen*). Le PD-1 est exprimé par les lymphocytes T activés. Parallèlement, ces cellules sécrètent une cytokine (interféron gamma) qui stimule l'expression du PD-L1 par les cellules avoisinantes. Le tout contrôle la réaction immunitaire. La liaison PD-1/PD-L1 régule la prolifération des lymphocytes T régulateurs ce qui régule également la réaction immunitaire. Le PD-L1 exerce donc une action immunosuppressive puissante^(2,3) (figure 1).

Mode d'action des ANTI-PD1

Immunothérapie: l'exemple des traitements ANTI-PD-1 ou ANTI-PD-L1

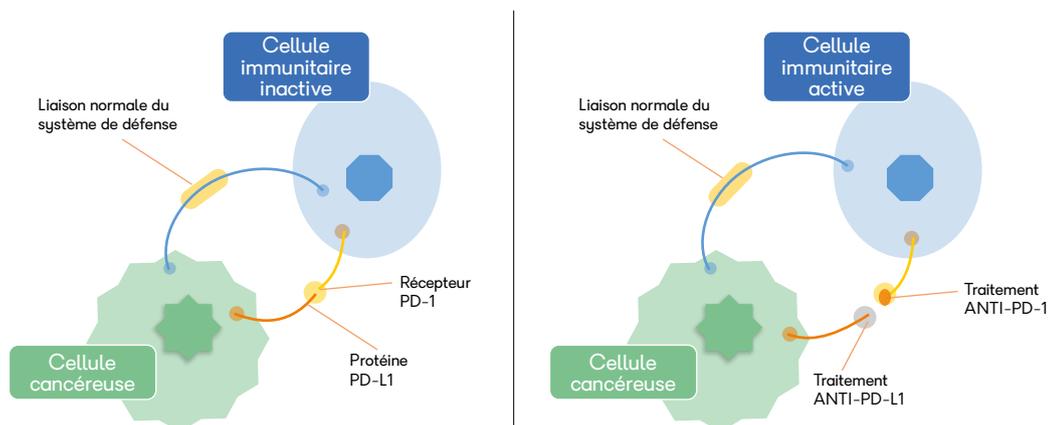


figure 1 – Mode d'action des anti-PD1 et anti-PD-L1 dans la réaction immunitaire.

ET DANS LA CARCINOGENÈSE ?

Du fait de son action immunosuppressive, le PD-L1 peut être utilisé par les cellules tumorales pour échapper au contrôle immunitaire (figure 1; partie de droite). La tumeur se compose de cellules tumorales mais pas que ! Elles renferment de nombreuses autres cellules telles que les cellules stromales, les cellules fibroblastiques, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. L'ensemble est appelé microenvironnement tumoral (TME).

Parmi les cellules immunitaires, certains LTc exercent une action anti-tumorale tandis que les lymphocytes régulateurs favorisent la tolérance vis-à-vis des cellules tumorales.

L'étude de ces checkpoints immunitaires a permis de mieux comprendre le climat immunotolérant favorable à la croissance tumorale tel que l'augmentation du nombre de molécules inhibitrices à la surface des LT CD8+ (PD-1) et l'augmentation du nombre de ligands de ces molécules inhibitrices (PD-L1)⁽¹⁻³⁾.

LE PD-L1: CIBLE THÉRAPEUTIQUE ?

Au vu de ce qui a été expliqué plus haut, en bloquant le PD-L1, le phénomène de tolérance immunologique est levé. Les LT CD8+ sont réactivés et peuvent reprendre leur action cytotoxique. Ce blocage est réalisé par l'administration d'anticorps dirigés spécifiquement contre PD-1 et PD-L1, par un phénomène de blocage compétitif (figure 1; partie de gauche).

Pour déterminer l'efficacité des anti-PD-(L)1 à induire une réponse immunitaire, il faut prendre en compte d'autres facteurs tels que la charge mutationnelle tumorale, la nature des néo-antigènes tumoraux, la qualité des molécules de type MHC, l'infiltrat lymphocytaire tumoral, le niveau d'expression de PD-(L)1, la microflore bactérienne commensale ainsi que les marqueurs systémiques.

Avant de développer le niveau d'expression de PD-(L)1, il faut mentionner la signification et l'importance de la notion d'infiltrat lymphocytaire tumoral que l'on voit apparaître de plus en plus dans les rapports d'anatomie pathologique (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*, TIL) et qui est intimement lié aux anti-PD-(L)1⁽⁴⁾ (figure 2). En effet, ces derniers agissent, essentiellement en renforçant une réaction immunitaire préexistante, plutôt que d'induire une *de novo*.

L'infiltrat lymphocytaire tumoral peut se décliner en :

- immuno-actif, défini par la présence de lymphocytes au niveau de la tumeur et à proximité immédiate
- immuno-exclu défini par la présence de lymphocytes dans le stroma péri-tumoral sans proximité immédiate avec les cellules tumorales
- immuno-désert, défini par l'absence de lymphocytes intra- et péri-tumoraux.
- bien évidemment, les premiers sont associés à une plus grande sensibilité aux anti-PD-(L)1

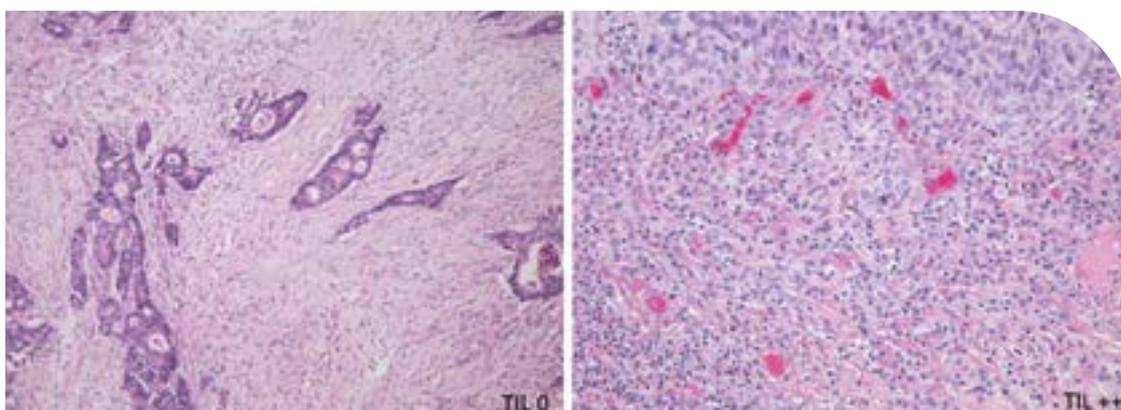


figure 2 – Exemple représentatif d'une coupe immunohistochimique mettant en évidence l'absence (image de gauche) et la présence d'infiltrat lymphocytaire TIL (image de droite).

COMMENT ÉVALUER LA SENSIBILITÉ D'UNE TUMEUR AUX ANTI-PD-(L)1?

En routine, cette sensibilité est évaluée par le taux de PD-L1 intra-tumoral. Ce dernier est évalué par immunohistochimie sur du matériel biopsique, chirurgical et plus rarement cytologique.

Un anticorps dirigé contre le PD-L1 est associé à une enzyme. La réaction est responsable de la production d'un marquage coloré (ici membranaire pour les cellules tumorales et cytoplasmique pour les cellules inflammatoires péri-tumorales) (figure 3).

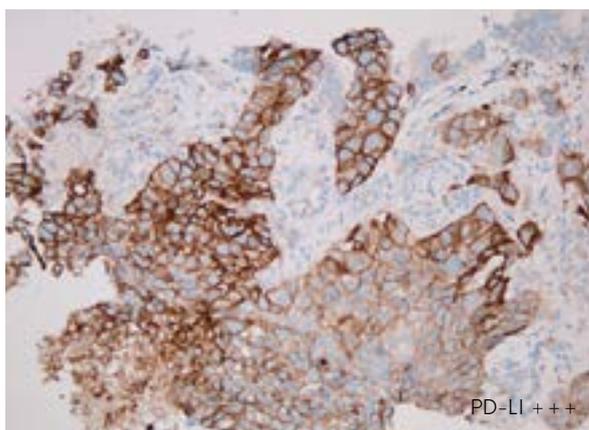
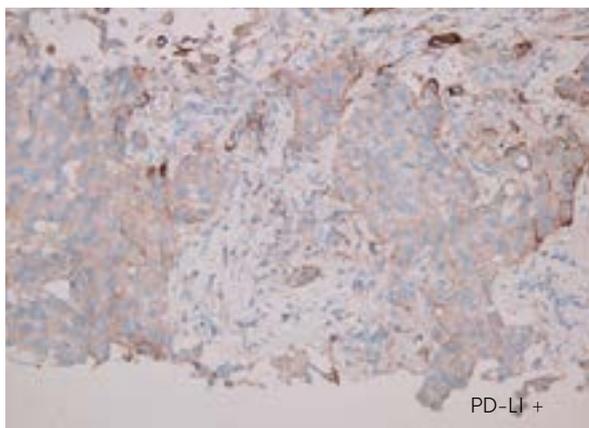


figure 3 – Exemple représentatif d'un marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-PDL1. En haut, la présence de PD-L1 est considérée comme faible (+) et en bas, la présence de PD-L1 est élevée (+++).

En réalité, cela semble simple mais chaque firme pharmaceutique a développé sa molécule avec un test compagnon. Ceci signifie plusieurs clones, des scores et des *cut-offs* différents en fonction des organes. Pour certains organes, il existe plusieurs traitements d'immunothérapie de firmes

pharmaceutiques différentes qui nécessitent pour le pathologiste de connaître la molécule qui sera prescrite puisque les *cut-offs* sont différents.

Il existe actuellement trois molécules (anticorps) spécifiquement dirigées contre PD-L1 (atézolizumab, avélumab et durvalumab) et trois molécules (anticorps) dirigées spécifiquement contre le PD-1 (pembrolizumab, nivolumab et cémplimab)⁽⁴⁻⁷⁾.

QUELS SCORES?

Plusieurs scores sont déterminés ; ils peuvent orienter le choix des molécules en pratique clinique :

- TPS (*Tumor Proportion Score*): nombre de cellules tumorales positives pour PD-L1/nombre total de cellules tumorales, exprimé en %
- CPS (*Combined Positive Score*): [nombre de cellules positives (tumorales et inflammatoires (macrophages et lymphocytes)) pour PD-L1/ nombre de cellules tumorales viables] x 100
- IC (*Inflammatory Score*): surface occupée par les cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages) positives pour PD-L1/surface tumorale totale, exprimé en %

Le tableau 1 reprend les scores et seuils thérapeutiques déterminés pour chaque type de cancer avec les molécules utilisées. Ce tableau correspond à la situation applicable à la date du 15 septembre 2021 avec les molécules autorisées et remboursées par l'INAMI à cette date. Avec l'avancée constante dans ce domaine, ce tableau évolue en permanence.

Il faut cependant noter qu'il existe quelques désavantages à cette technique.

- Il est parfois difficile de s'y retrouver entre les scores, les *cut-offs*.
- Il y a également une variabilité inter-observateurs connue.
- L'hétérogénéité d'expression au sein de la tumeur est aussi problématique. En effet, si la biopsie intéresse une zone négative, il s'agira d'un faux négatif.
- Cette évaluation n'est pas dynamique, elle se fait à un temps *x* et ne permet pas un monitoring continu du taux de PD-L1.

En effet, prenons l'exemple d'un carcinome épidermoïde découvert au niveau du poumon (score TPS) qui finalement se révèle être une métastase d'un cancer ORL non renseigné (score CPS). Ce n'est pas le même score ni le même *cut-off*, heureusement c'est le même clone!

tableau 1 – SCORE ET SEUIL THÉRAPEUTIQUE POUR CHAQUE TYPE DE CANCER (3-7).

TYPE DE CANCER	MOLÉCULE THÉRAPEUTIQUE	SCORE	CLONES	SEUIL THÉRAPEUTIQUE
Cancer pulmonaire non petites cellules	Pembrolizumab	TPS	22C3 ou SP263	≥ 50%
	Durvalumab			≥ 1%
	Cemiplimab			≥ 50%
	Pembrolizumab			≥ 1% (en 2 ^e ligne)
	Atezolizumab	TC	SP142	≥ 50%
	Atezolizumab	IC		≥ 1%
Cancer urothélial	Pembrolizumab	CPS	22C3	≥ 10
	Atezolizumab	IC	SP142	≥ 5%
Cancer tête et cou	Pembrolizumab	CPS	22C3	≥ 1
Cancer du sein triple négatif	Pembrolizumab	CPS	22C3	≥ 10
	Atezolizumab	IC	SP 142	≥ 1%
Cancer œsophage et jonction oeso-gastrique	Pembrolizumab	CPS	22C3	≥ 10
	Nivolumab		28-8	≥ 5
Cancer du col utérin métastatique	Pembrolizumab	CPS	22C3	≥ 1
Mélanome	Pembrolizumab	TPS	22C3	≥ 5%

TPS: Tumor Proportion Score; CPS: Combined Positive Score; IC: Immune cells; TC: Tumor cells.

CONCLUSION

L'immunothérapie prend une place prépondérante dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer à un stade avancé.

Certaines avancées restent à venir, permettant encore d'augmenter l'efficacité de ces traitements qui sont le plus souvent administrés concomitamment avec la chimiothérapie.

Pour le pathologiste, la confrontation anatomo-clinique est importante, permettant en fonction du traitement choisi de proposer le score PD-L1 adéquat pour le remboursement.

RÉFÉRENCES

- Menon S, Shin S, Dy G. Advances in cancer immunotherapy in solid tumors. *Cancers* 2016; 8 (12): 106.
- Arasanz H, Gata-Cañas M, Zuazo M et al. PD1 signal transduction pathway in T cells. *Oncotarget* 2017; 8: 51936-45.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (19): 1823-33.
- Lacremans P, Detrembleur N, Dôme F et al. Le PD-L1: un immunosuppresseur naturel impliqué dans la carcinogenèse; le point de vue du pathologiste. *Rev Med Liège* 2021; 76 (5-6): 392-397.
- Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarker for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 133-50.
- Thungappa S, Ferri J, Cagle C et al. Immune checkpoint inhibitor in lung cancer: the holy grail had not yet been found; *ESMO Open* 2017; 2(1): e000162.
- Chen J, Liu H, Jehng T et al. A novel anti-PD-L1 vaccine for cancer immunotherapy and immunoprevention. *Cancers*, 2019; 11: 1909.



CONTACT
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 66 30

Le bilan initial d'imagerie d'une masse des tissus mous



Dr Emmanuel Bauduin
—
service d'imagerie médicale



Dr Paul-Emile Colin
—
service d'imagerie médicale



Bénédicte Martin
—
physicienne
service d'imagerie médicale

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous (STS) sont extrêmement rares, jusqu'à 100 fois moins fréquents que les tumeurs bénignes⁽¹⁾. Cette faible incidence, associée à un mode de présentation clinique et échographique qui est souvent faussement rassurant, constitue un piège radiologique redoutable pouvant aboutir à des gestes inappropriés de biopsie ou de chirurgie, impactant négativement le pronostic et la survie du patient⁽¹⁾.

Cette brève revue n'a pas pour objectif de détailler les caractéristiques d'imagerie de la cinquantaine de types de STS, mais bien de rappeler les bonnes pratiques du bilan initial d'une masse des tissus mous de l'appareil locomoteur et de proposer un arbre décisionnel simplifié. Les sarcomes thoraco-abdominaux profonds, tête et cou, et les sarcomes osseux ne seront pas abordés.

APPORT DE L'IMAGERIE MÉDICALE

Après l'examen clinique, des **radiographies simples** même si réputées aspécifiques, seront toujours réalisées pour exclure une lésion à point de départ osseux ainsi que pour évaluer une empreinte extrinsèque, voire l'extension osseuse corticale (risque fracturaire) d'un STS^(2,3).

Leur intérêt principal réside en la détection d'une minéralisation spécifique: phébolithes d'une malformation vasculaire, ostéosarcome extra-squelettique, calcifications d'un synoviosarcome (30%) ou encore ossification centripète d'une myosite ossifiante traumatique (MOT).

Le **CT-scanner** n'est plus indiqué sauf contre-indication à l'IRM ou en complément d'une anomalie radiologique (MOT). Son rôle se situera plutôt au niveau du bilan d'extension pulmonaire ou d'un guidage dans le cadre d'une biopsie percutanée⁽²⁻⁴⁾.

L'**échographie** est le premier examen d'imagerie nécessaire et souvent suffisant^(3,4):

- pour confirmer la présence d'une masse, préciser sa taille ainsi que sa localisation superficielle ou profonde par rapport à l'aponévrose musculaire superficielle (AMS) (figure 1).
- pour poser un diagnostic de lésion superficielle pseudo-tumorale (kyste péri-articulaire, hématorme, granulome sur corps étranger, kyste épidermique, abcès), de lipome superficiel de moins de 5 cm, de schwannome, névrome ou plus rarement de malformation vasculaire.

Selon les critères de prise en charge définis par le Groupe sarcome français, une lésion superficielle de moins de 3 cm n'oblige pas à la réalisation d'examen complémentaire tel que l'IRM, et peut permettre de considérer une biopsie excisionnelle première potentiellement complète avec une marge de sécurité suffisante.

Dans tous les autres cas: clinique atypique, masse vascularisée ou indéterminée, masse superficielle > 5 cm, lipome contenant des cloisons épaisses, et pour toute masse profonde (figure 1), le compte rendu radiologique devra rester descriptif et adresser le patient dans un centre spécialisé afin de réaliser rapidement une IRM avant tout geste local.

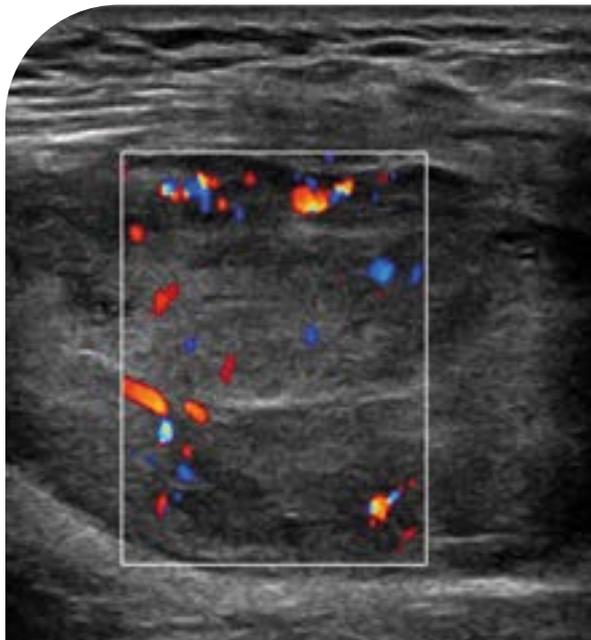


figure 1 – Écho Doppler d'une masse fessière profonde hyper vascularisée de 10 cm chez un homme de 74 ans : sarcome indifférencié pléomorphe (UPS).

L'**IRM** est l'examen de référence en raison de sa résolution de contraste supérieure pour les tissus mous^(5,6). Il fournira au mieux un diagnostic histologique (dans 50% des cas) ou du moins une gamme cohérente, mais surtout les éléments nécessaires à la prise en charge. Les informations fournies par

une demande d'examen orientée permettront dès la prise de rendez-vous de raccourcir les délais et d'optimiser la technique d'examen.

Depuis les années 2000, l'**IRM multiparamétrique**⁽⁶⁾ complète cet examen morphologique de base (figure 2) :

- Les séquences multi contrastes de type « Dixon » fournissent en une seule acquisition 4 types de contrastes : eau, graisse, « en phase » et « en opposition de phase » (figure 2). Grâce à leur bonne homogénéité pour la suppression du signal de la graisse, elles sont aussi adaptées aux études injectées et peuvent désormais remplacer les séquences T1 et T2 fatsat ou STIR⁽⁶⁾.
- L'**IRM de perfusion** en écho de gradient 3D et 4D permet d'obtenir une analyse semi-quantitative de l'angiogenèse tumorale. L'angio-IRM 4D apporte la dimension temporelle et réalise une cartographie vasculaire en cas de malformation artério-veineuse ou d'option thérapeutique d'embolisation. L'analyse des courbes dynamiques (DCE) permet de dissocier les zones tumorales hyper-vascularisées, l'œdème péri-tumoral, les tissus normaux et inflammatoires et les zones avasculaires (nécrotiques ou hémorragiques). Cette distinction est essentielle pour estimer le grade, planifier les biopsies, évaluer les réponses aux traitements néo-adjuvants et détecter les récurrences locorégionales⁽⁶⁾ (figure 3).

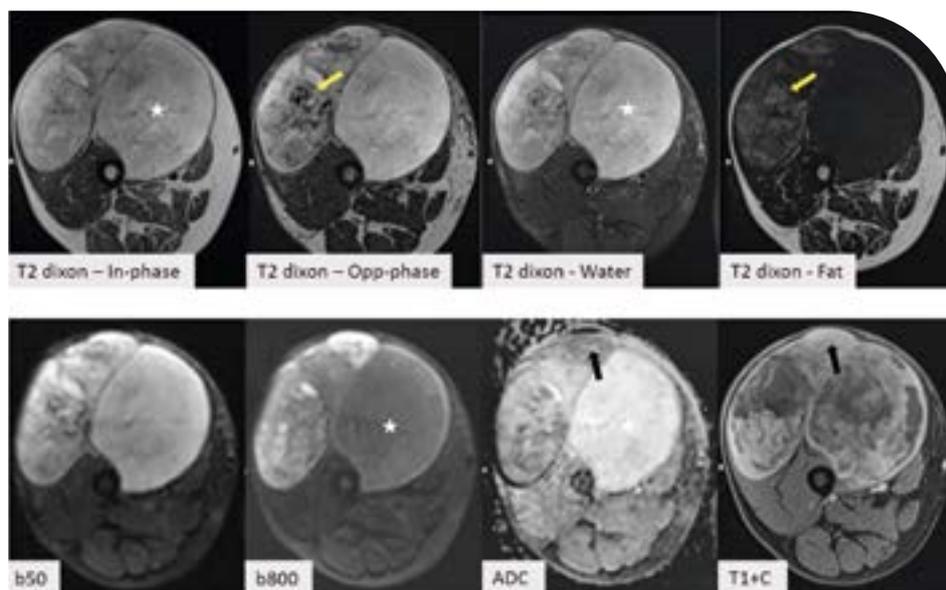


figure 2 – IRM multiparamétrique en haut : séquence Dixon T2 ; en bas : de gauche à droite : séquences de diffusion b50, b800, ADC ; T1 + C : séquence injectée statique.
 H 68 ans. Volumineuse masse quadricipitale pluri-lobulée et hétérogène.
 Flèches jaunes : faible contingent graisseux au sein de la lobulation latérale – hypersignal blanc en contraste « fat », s'inversant en noir en contraste « out ».
 Astérisque blanche : zones liquidiennes / myxoïdes de la lobulation médiale, hyper intenses en « water », de rehaussement hétérogène et avec diffusion élevée.
 Flèches noires : zone densément tissulaire en restriction de diffusion ADC, hypervascularisée en +C, et traversant l'AMS, à cibler lors de la biopsie chirurgicale : liposarcome myxoïde à petites cellules.

- L'IRM de diffusion étudie les mouvements browniens de l'eau dans les tissus. Elle permet de quantifier la restriction de diffusion de l'eau libre extracellulaire, reflet de l'hypercellularité des tumeurs malignes, mais aussi des composantes graisseuses et myxoïdes. Les zones nécrotiques présentent à l'inverse une diffusion augmentée. Les études initiales ont montré un overlap des valeurs de coefficient apparent de diffusion (ADC) réduisant son utilité pour la différenciation bénin/malin. Une étude plus récente a montré une valeur seuil d'ADC de $1,3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, sous laquelle on trouve des tumeurs malignes et des tumeurs bénignes agressives mais les résultats semblent trop technique-dépendants. D'autres études seront nécessaires pour définir le rôle pronostique exact de l'ADC pour les lésions de grade intermédiaire⁽⁶⁾.
- La spectro-IRM du proton est une imagerie qui analyse les métabolites et leur concentration. Elle permet la recherche du pic de Choline, spécifique de la prolifération tissulaire et corrélé au type de rehaussement. Son usage au Groupe santé CHC, en dehors des applications de neuro-imagerie, est actuellement limité par la complexité et les difficultés techniques de réalisation⁽⁶⁾.

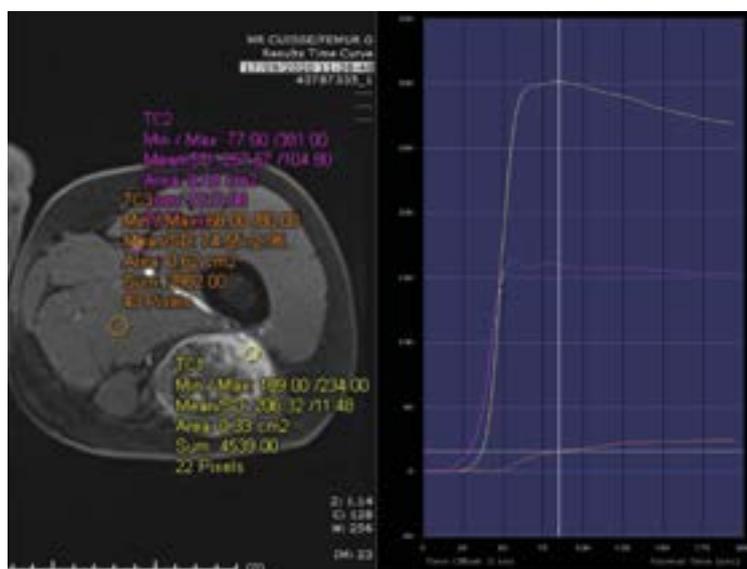


figure 3 – IRM dynamique de perfusion du patient de la figure 1; courbe de type 4 (en jaune) exponentielle avec wash-out, synchrone de la phase artérielle (en violet). Cette zone tumorale périphérique est à cibler lors de la biopsie. Muscle normal: courbe de type 2 (orange).

Au terme de cette IRM, un **compte rendu radiologique structuré avec images-clés** décrira :

- le nombre, la taille, la profondeur et la localisation anatomique compartimentale de la tumeur (T1)
- l'architecture des différents composants tissulaires (T1, T2)
- les critères prédictifs de malignité et de grade: perfusion, cellularité, % de nécrose, limites, rehaussement de l'œdème péri-focal (T1+C, diffusion)^(7,8)
- le bilan d'extension anatomique locorégional et l'état des axes neurovasculaires (T2 et T1+C)
- le site tumoral le plus représentatif à biopsier

La conclusion ne devra pas forcément indiquer «suspicion de sarcome» mais recommander dans tous les cas douteux ou suspects une prise en charge dans un centre spécialisé pour discussion pluridisciplinaire avant tout geste biopsique ou chirurgical.

Après concertation avec l'équipe pluridisciplinaire (COM; **concertation oncologique multidisciplinaire**), des **micro-biopsies percutanées** sous guidage US ou rarement CT sont de plus en plus réalisées en ambulatoire par le radiologue. Utilisant des aiguilles coaxiales de diamètre d'au moins 16G, elles suivront rigoureusement les mêmes principes de base que les biopsies chirurgicales: conformité au futur trajet d'exérèse avec tatouage au graphite, prélèvements représentatifs et conditionnement frais pour la biologie moléculaire. Elles souffrent cependant d'une sous-estimation du pourcentage de nécrose et d'index mitotique élevé pour les lésions de haut grade et d'architecture complexe. L'IRM morphologique et multiparamétrique apporte cependant des éléments prédictifs complémentaires à l'histologie pour cette gradation. Dans certains cas, l'IRM est susceptible de requalifier des lésions de grade intermédiaire en grade élevé et être déterminante pour décider d'une thérapie néo-adjuvante (tableau 1).

Le **bilan d'extension d'imagerie pré-thérapeutique** (CT, PET-CT, IRM corps entier) sera également discuté en COM car il est fonction du type histologique et du mode de dissémination.

tableau 1 – **CRITÈRES IRM PRÉDICTIFS DE MALIGNITÉ ET DE GRADE DES STS**

Critères morphologiques classiques	Taille	>5cm 66 % malin, <3cm 93 % bénin
	Localisation sous aponévrotique	Risque métastatique et récidive (R1)
	Marges T2 floues	Non spécifique (tumeur desmoïde agressive, STS avec pseudo capsule...)
	Œdème périfocal important	Spécifique ... Aussi T. bénignes inflammatoires, MOT
Analyse du signal	Extension et envahissement extracompartimental Multifocalité Forme polycyclique	Spécifique Risque métastatique ... mais aussi MAV et hémangiomes
	Intensité de signal T1 et T2 Hétérogénéité et hyper T1(hémorragie)	Non spécifique : souvent iso T1, hyper T2 Spécifique mais peu sensible ... Aussi nécrose hyperprotéique
Prise de contraste Statique	Hétérogénéité T2 > 50 % volume T.	Spécifique
	Périphérique intense et irrégulière Marges tumorales floues Rehaussement de l'œdème périfocal Nécrose tumorale	Association de 2 critères : très spécifique d'un grade élevé pour les STS profonds
Dynamique (DCE)	Rehaussement précoce exponentiel Courbes de types 3 et 4	Spécificité modérée
Angio-IRM 4D	Angiogenèse anarchique, sténose	100 % spécifique
IRM de diffusion (work in progress)	Coefficient ADC <1,34 Ratio ADC Tumeur/muscle normal <0,91	Très spécifique des T. malignes non myxoides (sauf GCT, T. desmoïdes, lipomes)
Spectro-IRM	Pic de choline	Très spécifique (sauf GCT)

CONCLUSIONS: QUE RETENIR POUR LA PRATIQUE ?

Les STS sont source de nombreux pièges diagnostiques et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire dans un centre de référence, de préférence spécialisé pour les sarcomes (figure 4).

L'imagerie IRM occupe une place centrale impactant la stratégie thérapeutique, chirurgicale et le pronostic, pour autant qu'elle soit optimisée et que le radiologue fournisse une information de qualité aux cliniciens et pathologistes.

A la suite de l'examen clinique et radio-échographique initial d'une masse des tissus mous, tout patient porteur d'une lésion superficielle indéterminée, suspecte, de plus de 5 cm ou de toute masse profonde (quelle que soit sa taille) devra être rapidement exploré par une IRM standardisée avec injection ⁽⁹⁾. L'IRM multiparamétrique améliore la caractérisation tumorale et peut jouer un rôle complémentaire à la gradation histologique en cas de micro-biopsie percutanée.

Tout autre examen complémentaire ou geste biopsique ne pourra être discuté qu'en réunion de COM avec participation d'un radiologue spécialisé en imagerie musculo-squelettique.

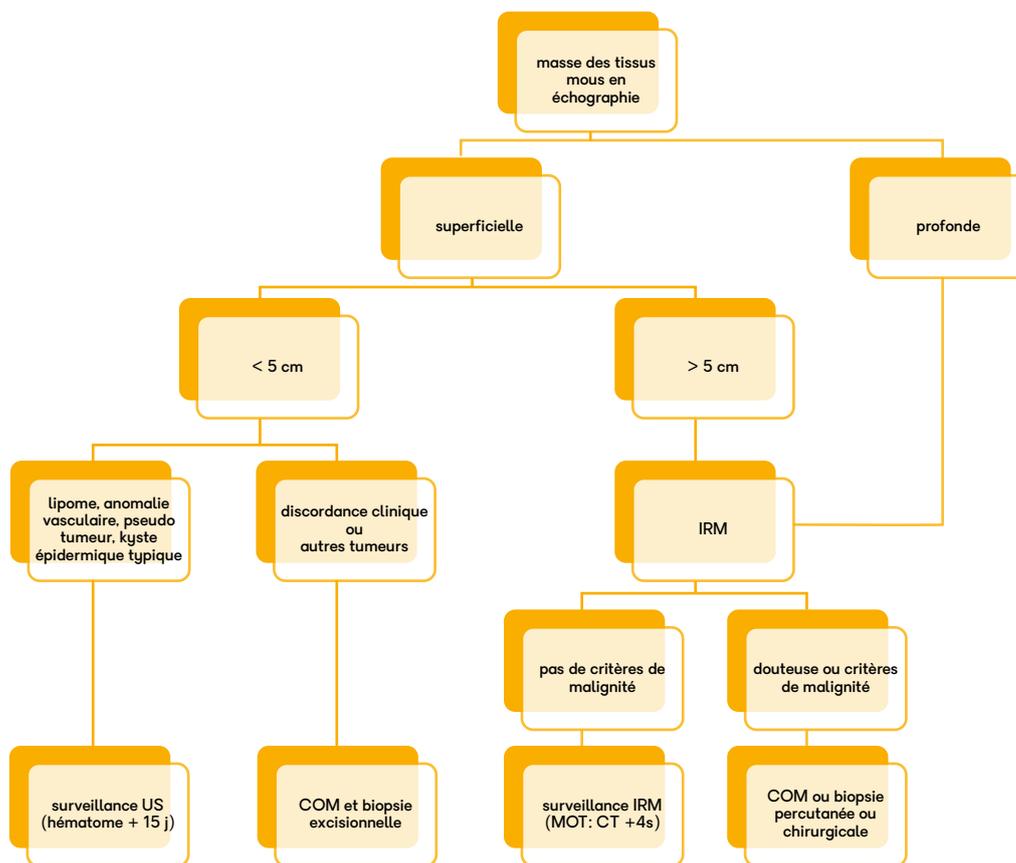


figure 4 – Algorithme de prise en charge d'une masse des tissus mous.

RÉFÉRENCES

1. Casali PG, Abecassis N, Aro HT et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018; 29 (Suppl 4): iv51–iv67.
2. Noebauer-Huhmann IM, Weber MA, Lalam RK et al. Soft Tissue Tumors in Adults: ESSR-Approved Guidelines for Diagnostic Imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; 19(5): 475–82.
3. Manaster BJ, Soft-tissue masses: Optimal imaging protocol and reporting. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201(3): 505–514.
4. Scalas G, Parmeggiani A, Martella C et al. Magnetic resonance imaging of soft tissue sarcoma: features related to prognosis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021, in press.
5. Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen JL, eds. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. Heidelberg, Germany: Springer, 2017.
6. Teixeira PA, Beaumont M, Gabriela H et al. Advanced Techniques in Musculoskeletal Oncology: Perfusion, Diffusion, and Spectroscopy. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015; 19 (5): 463–74.
7. Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ et al. Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma? *Radiology* 2014; 272: 192–201.
8. Crombé A, Marcellin PJ, Buy X et al. Soft-Tissue Sarcomas: Assessment of MRI Features Correlating with Histologic Grade and Patient Outcome. *Radiology* 2019; 291 (3): 710–721.
9. Kurth W, Gillet Ph. Boules et autres masses – Prise en charge rationnelle des tumeurs des tissus mous. *Rev Med Liège* 2006; 61 (11): 763–770. 2012; 83(7): 673–84.



CONTACT / RENDEZ-VOUS IMAGERIE MÉDICALE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 50
 CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 10
 CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 61 00
 CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 55

Traitement des glioblastomes en récurrence : la place de la chimiothérapie intra-artérielle



Dr Céline D'Aout

service de neurologie



Dr Denis Brisbois

service d'imagerie
médicale



Dr Olivier Cornet

service d'imagerie
médicale



Dr Stéphanie Maréchal

service d'oncologie
médicale

INTRODUCTION

Le glioblastome (gliome de grade IV) est la plus fréquente et la plus agressive de toutes les tumeurs cérébrales primitives malignes. Son incidence varie de 2 à 3,5/100.000 habitants en Europe et en Amérique du Nord⁽¹⁾.

Malheureusement, malgré leur fréquence (70% de toutes les tumeurs cérébrales malignes), les traitements oncologiques classiques ont une faible efficacité sur ces tumeurs. Ceci s'explique, d'une part, par la présence de la barrière hémato-encéphalique qui empêche les molécules de chimiothérapie d'atteindre leur cible et, d'autre part, par leur caractère hautement infiltrant, rendant le plus souvent impossible leur résection complète.

La survie médiane des patients souffrant de glioblastome est de 3 mois sans traitement et atteint 14,6 mois avec le traitement standard. Celui-ci consiste en une résection chirurgicale maximale de la masse tumorale, suivie d'un protocole associant une radiothérapie fractionnée en concomitance avec la prise orale quotidienne de temozolomide durant 6 semaines, puis d'un traitement adjuvant de temozolomide durant 6 mois (protocole Stupp)⁽²⁾. Malgré ce traitement, le taux de survie à 5 ans n'est que de 9,8%⁽²⁾. En effet, la majorité des tumeurs récidiveront dans un délai médian de 6,9 mois après le traitement standard.

Malgré l'inéluctable progression, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour la prise en charge des patients en récurrence.

LA PLACE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE

L'administration des agents de chimiothérapie directement dans la circulation artérielle cérébrale est une stratégie permettant de contrer l'obstacle de la barrière hémato-encéphalique et d'augmenter la pénétrance des molécules cytotoxiques au sein du système nerveux central. Cette technique permet en effet d'obtenir des concentrations intratumorales jusqu'à 3 à 5 fois supérieures par rapport à l'administration intraveineuse⁽³⁻⁷⁾.

Cette approche thérapeutique est pratiquée dans divers centres aux États-Unis, au Canada et en Israël depuis le début des années 2000 dans le cadre d'essais cliniques. Ce traitement est proposé aux patients souffrant de gliomes de haut grade, de certaines métastases cérébrales ou de lymphomes cérébraux. L'expérience la plus large est celle du centre de Sherbrooke (Canada), où nous avons eu l'opportunité de travailler. Après 722 patients répartis en 3.583 procédures, les complications observées sont minimales ($\leq 2\%$) tandis que la toxicité hématologique reste modérée⁽⁸⁾. De plus, une amélioration de la survie chez ces patients a également été rapportée mais, à ce jour, aucune étude randomisée n'a été publiée. Une étude serait en cours comparant l'approche chimiothérapique intra-artérielle à un traitement classique par lomustine orale⁽⁸⁾.

Au Groupe santé CHC, nous avons développé cette technique en collaboration avec les services de radiologie interventionnelle et d'oncologie médicale afin de la proposer aux patients souffrant de glioblastomes après échec des traitements de première ligne.

En pratique, la chimiothérapie s'administre à raison d'une fois par mois, en salle d'angiographie, directement dans le territoire vasculaire tumoral (CID, CIG ou système vertébro-basilaire). Les agents de chimiothérapie utilisés sont une association de carboplatine et de métoposide phosphate.

Le patient est admis en hospitalisation la veille de son traitement pour bénéficier d'une hyperhydratation. Le jour de la chimiothérapie, une corticothérapie IV est administrée afin de réduire l'œdème péri-tumoral.

Après la procédure, le patient est surveillé une nuit aux soins intensifs et peut rentrer au domicile le lendemain du traitement.

Avant chaque cycle, le patient bénéficie d'une IRM cérébrale pour évaluer la réponse au traitement et détecter d'éventuelles complications locales.

NOUS AVONS DÉVELOPPÉ LA CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE CÉRÉBRALE EN COLLABORATION AVEC LES SERVICES DE RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE ET D'ONCOLOGIE MÉDICALE

RETOUR D'EXPÉRIENCE AU GROUPE SANTÉ CHC

Notre expérience est encore limitée, mais au cours de celle-ci, nous avons pu identifier des éléments spécifiques à la chimiothérapie intra-artérielle cérébrale.

On peut les diviser en 3 catégories: **prudence, protection et souplesse.**

La **prudence** technique est primordiale, le cathétérisme carotidien interne reste un acte sensible, qui se pratique de manière inhabituelle dans ce traitement (absence d'héparine, raccords en jetant le moins possible d'agent, longues injections lentes par la pompe). Les complications éventuelles de ce geste sont la création d'emboles et la dissection. Nous ne devons déplorer aucune complication dans cette série initiale.

La **protection** de l'opérateur et de l'équipe doit être minutieuse compte tenu de la volatilité des agents utilisés (échange systématique des champs souillés, masques et tabliers supplémentaires...). Le produit ayant une demi-vie courte, la collaboration avec la pharmacie pour la préparation et l'acheminement doit être synchronisée.

Une autre spécificité est la **souplesse** nécessaire dans la programmation des procédures, celle-ci dépend des résultats d'une IRM la veille, de la biologie (thrombopénie induite), de l'état clinique et psychologique des patients. Il faut donc accepter un taux de report et d'annulation élevé (9 pour 16 procédures réalisées). Programmer et annuler ce genre de procédure demande de la souplesse et la collaboration de toutes les équipes (radiologique, neurologique, anesthésique et la pharmacie). La décision d'administrer ou non le traitement n'est jamais définitive que la veille de celui-ci.

Actuellement, 10 patients (7 hommes et 3 femmes, moyenne d'âge de 56 ans) ont bénéficié de ce traitement innovant au Groupe santé CHC. Nous n'avons noté aucune complication en lien avec la technique, toutes les procédures ont été réalisées sous anesthésie générale pour une meilleure tolérance (temps d'infusion lent). La toxicité de ce schéma est essentiellement hématologique (thrombopénie principalement).

Bien qu'il soit encore trop tôt pour tirer des conclusions sur l'efficacité thérapeutique, nous observons une meilleure réponse clinique lorsque le traitement est administré après une reprise chirurgicale (figure 1). En effet, l'administration de la chimiothérapie en intra-artériel peut transitoirement majorer l'œdème péri-tumoral. La réduction de l'effet de masse permet dès lors une diminution de la corticothérapie et une meilleure tolérance clinique.

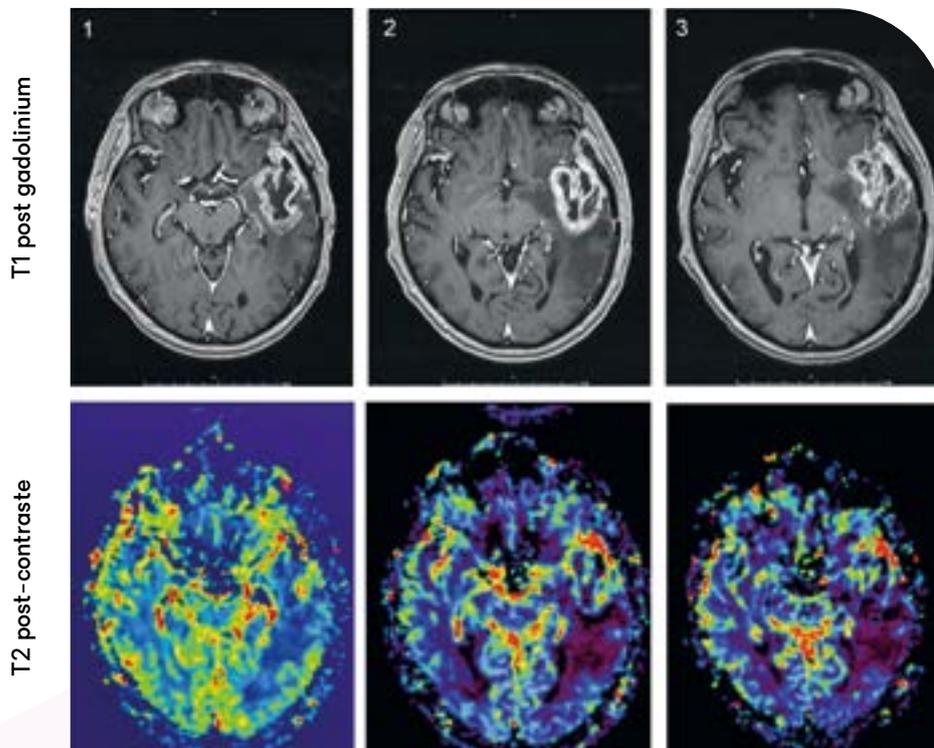


figure 1 – IRM évolutives d'un des patients ayant reçu 3 cures de chimiothérapie intra-artérielle, avec les images T1 après gadolinium intraveineux et les images de perfusion T2 star dynamiques post-contraste.
 1: ligne de base de la chimiothérapie intracérébrale, cavité de résection d'une tumeur pariétale G.
 2: récurrence 3 mois plus tard en périphérie de la cavité visible en T1 et perfusion.
 3: repousse tumorale partielle au niveau de la partie antérieure de la lésion, avec régression significative de l'hyper-perfusion au niveau de la partie par comparaison avec l'IRM précédente. (Remerciements au Dr Pierre Reginster et à Bénédicte Martin, physicienne, pour les images d'IRM.)

RÉFÉRENCES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro-Oncology*, 2013; 15 (suppl 2): ii 1-56.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 987-996.
3. Fortin D. The Blood-Brain Barrier: Its Influence in the Treatment of Brain Tumors Metastases. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2012; 12: 247-259.
4. Newton HB, Slivka MA, Stevens CL et al. Intra-Arterial Carboplatin and Intravenous Etoposide for the Treatment of Recurrent and Progressive Non-GBM Gliomas. *J. Neurooncol.* 2002; 56: 79-86.
5. Newton HB. Intra-Arterial Chemotherapy of Primary Brain Tumors. *Curr. Treat Options Oncol* 2005; 6: 519-530.
6. Fenstermacher JD, Cowles AL. Theoretic Limitations of Intracarotid Infusions in Brain Tumor Chemotherapy. *Cancer Treat Rep.* 1977; 61: 519-526.
7. Fortin D, Desjardins A, Benko A et al. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in malignant brain tumors. *Cancer*. 2005; 103(12): 2606-2615.
8. Fortin D. Drug Delivery Technology to the CNS in the Treatment of Brain Tumors: The Sherbrooke Experience. *Pharmaceutics* 2019, 11, 248.

La dosimétrie personnalisée en radiothérapie interne sélective



Dr Nancy Witvrouw

service de médecine nucléaire



Dr François Renier

service de médecine nucléaire

Depuis 2014, au Groupe santé CHC, en collaboration étroite avec le service de radiologie interventionnelle et le service de médecine nucléaire, des traitements de radio-embolisations hépatiques par microsphères chargées d'yttrium-90 (Sirsphères®) sont réalisés pour les patients porteurs de tumeurs hépatiques (primitives ou secondaires) non accessibles à la chirurgie ou chimio-résistantes.

Au départ, la planification du traitement était basée sur des méthodes semi-quantitatives elles-mêmes basées sur la surface corporelle, le volume hépatique et le volume tumoral. La dose administrée était également adaptée en fonction de la réserve hépatique.

Cependant, 5 études randomisées (SIRFLOX⁽¹⁾, FOXFIRE⁽²⁾, FOXFIRE-global⁽³⁾, SARAH et SIRveNIB) ont récemment échoué à démontrer la supériorité de la radiothérapie interne sélective (SIRT) en termes de survie sans progression et de survie globale tant dans le traitement des hépatocarcinomes que des cancers colorectaux métastatiques.

Une des raisons invoquées, sur base du principe bien établi en radiothérapie que la réponse au traitement est fortement liée à la dose délivrée, est que la dose administrée aurait été sous-évaluée en raison des méthodes empiriques de dosimétrie utilisées pour la planification dans la plupart de ces études.

PLANIFIER LE TRAITEMENT DE MANIÈRE INDIVIDUELLE EN SE BASANT SUR LA DOSE ABSORBÉE PAR LES TISSUS SAINS ET TUMORAUX

Plusieurs publications ont ensuite mis en évidence une forte relation dose-réponse avec pour certaines une dose seuil d'efficacité ainsi que l'importance de la dosimétrie. Une étude randomisée multicentrique (DOSISPHERE-01⁽⁴⁾) a démontré par la suite que l'utilisation de la dosimétrie personnalisée modifie le plan de traitement (majoration de la dose à la tumeur sans modification de la toxicité au foie sain) et améliore le taux de réponse et le taux de survie globale dans le traitement des hépatocarcinomes.

Dès lors, le service de médecine nucléaire vient d'acquérir un **logiciel de dosimétrie personnalisée (Simplicité^{90Y}®)** dans le cadre des traitements de radiothérapie interne sélective.

L'utilisation d'un logiciel de dosimétrie permet en effet de planifier de manière individuelle le traitement en se basant sur la dose absorbée par les tissus (sains et tumoraux). Le calcul de celle-ci se réalise sur base des courbes isodoses obtenues à partir des informations morphologiques (CT, IRM) et métaboliques (MAA spect-CT). Cela permet de tenir compte de l'hétérogénéité des lésions et de maximiser la dose délivrée aux tumeurs tout en préservant le tissu hépatique sain (figure 1).

Par ailleurs, le logiciel permet également de réaliser la dosimétrie post-traitement.

Sur base de ces différents arguments, un panel d'experts a fortement recommandé l'utilisation de ce type de logiciel dans la planification de la radio-embolisation hépatique par microsphères⁽⁵⁾.

Ce logiciel est disponible dans le service de médecine nucléaire depuis le mois de juillet de cette année et deux traitements ont déjà été planifiés et validés (figure 2). Nous ne doutons pas que celui-ci va nous permettre de sélectionner au mieux les patients et d'optimiser nos traitements.

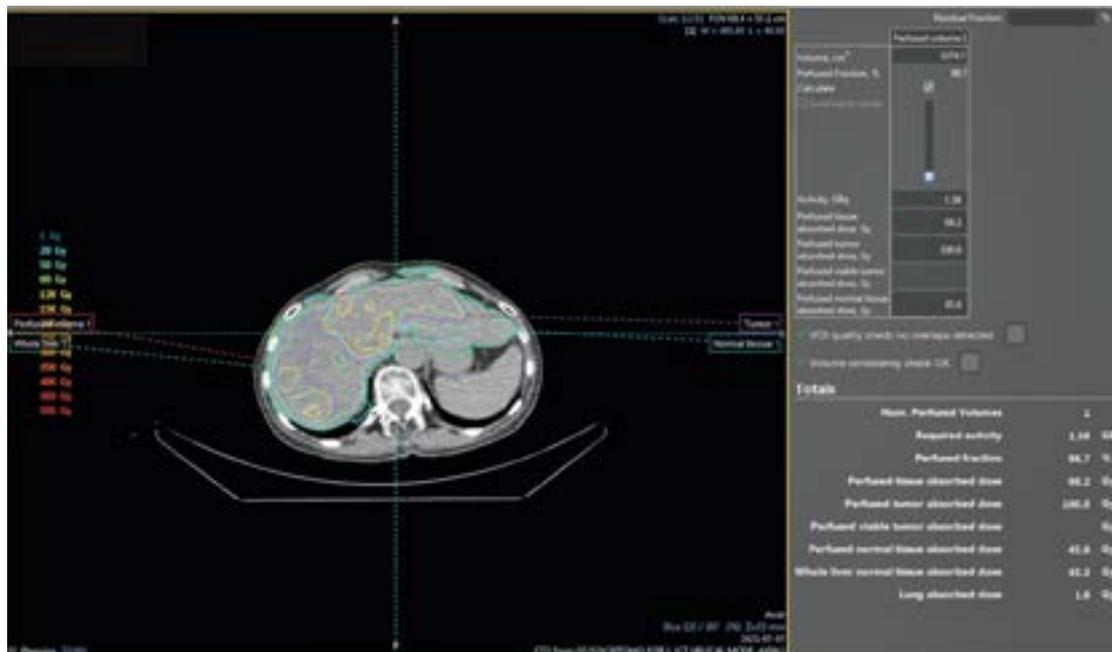


figure 1 – Illustration d'un rapport de dosimétrie.

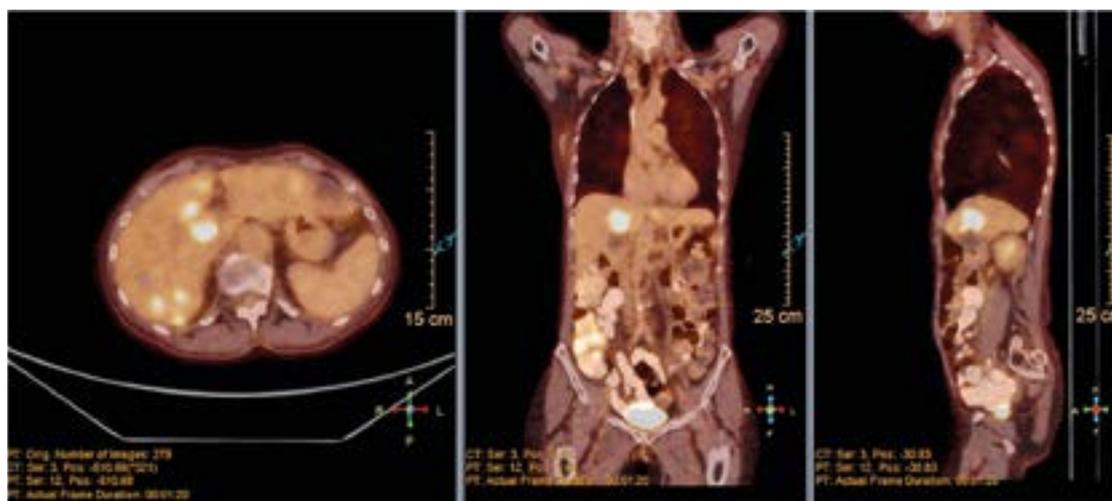


figure 2 – Patientte présentant un cancer colorectal métastatique. Pet-CT pré-thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Gibbs P, GebSKI V, Van Buskirk M et al. Selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: the SIRFLOX study. BMC Cancer 2014; 14: 897.
2. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB et al. FOXFIRE protocol: an open-label, randomized, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional selective internal radioation therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-on. BMC Cancer 2014; 14: 497.
3. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2016; 34: 1723-31.
4. Garin E, Tselikas L, Guiu B et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. The Lancet 2020; 6(1): 17-29.
5. Levillain, H, Bagni O, Deroose CM et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021; 48(5): 1570-1584.

Prévention primaire ou secondaire du cancer du col utérin par la vaccination contre le HPV



Dr Stéphanie Tock

service de gynécologie



Dr Manon Daix

service de gynécologie



Dr Pino Cusumano

service de gynécologie

INTRODUCTION

Les infections au papillomavirus humain (HPV) sont responsables de la majorité des cancers du col de l'utérus. Ce dernier est le 4^e cancer le plus répandu au monde chez la femme après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon⁽¹⁾. La plupart de ces tumeurs (84%) survient dans les pays à revenu faible ou intermédiaire⁽¹⁾.

La majorité des cancers du col résulte d'une infection au HPV-16 ou 18⁽²⁾. Alors qu'il existe des stratégies de dépistage et de vaccination, le cancer du col de l'utérus reste l'un des premiers cancers gynécologiques dans le monde.

La principale voie de transmission de l'HPV est sexuelle. On observe habituellement une clairance spontanée du virus, principalement chez les patientes de moins de 30 ans. L'infection à l'HPV peut se manifester par des anomalies cytologiques détectables au frottis cervico-vaginal de dépistage. Celui-ci est recommandé entre 25 et 65 ans et est remboursé tous les 3 ans.

La plupart des anomalies cytologiques disparaissent spontanément dans les 24 mois. En cas de persistance de ces anomalies et d'infection prolongée, le risque de cancer du col augmente. On estime que ce risque est de 12 à 30% en cas de dysplasie de haut grade (CIN3). L'histoire naturelle de l'infection à l'HPV vers une lésion invasive est de minimum 10 ans avec une moyenne de 25 à 30 ans⁽³⁾.

La couverture vaccinale en Belgique est de 80% en Flandre contre seulement 36% en Wallonie (chiffres 2019). Cependant, une large étude randomisée portant sur plus de 14.000 femmes et réalisée en 2017 a clairement démontré l'efficacité élevée et prolongée du vaccin nonavalent⁽⁴⁾. L'administration prophylactique de ce vaccin montre en effet une haute efficacité en termes de prévention des infections, des anomalies cytologiques cervicales et des procédures médicales réalisées dans le traitement des lésions de haut grade⁽⁴⁾. Deux types de vaccin sont maintenant présents sur

le marché (bivalent et nonavalent) et tous deux couvrent les HPV-16 et 18 responsables d'au moins 70% des cancers du col.

Le précédent vaccin quadrivalent a montré une haute efficacité en termes de réduction de l'incidence des infections du col et ano-génitales causées par les HPV-6, HPV-11, HPV-16 et HPV-18 avec une protection croisée contre les HPV-45 et HPV-31. L'introduction du vaccin nonavalent en 2017 a permis d'apporter une protection contre 5 HPV supplémentaires (31, 45, 33, 52 et 58). On estime que la vaccination contre ces 9 types d'HPV permet de prévenir 90% des néoplasies de col et de l'anus. Les 10% restants sont attribués aux autres types d'HPV oncogènes (35, 39, 51, 56, 59 et 68).

La vaccination prophylactique est, en Belgique et selon le Conseil supérieur de la santé (CSS), recommandée chez les jeunes filles et les garçons entre 9 et 14 ans inclus. Une vaccination dite «de rattrapage» est recommandée entre 15 et 26 ans moyennant l'injection de 3 doses (au lieu de 2 entre 9 et 14 ans). Le CSS recommande également la vaccination chez les personnes présentant un trouble immunitaire tel qu'une transplantation ou une infection au virus du SIDA. Cette vaccination permet non seulement de diminuer le risque de cancer du col mais aussi celui de l'anus, du vagin, de la vulve et de la sphère oro-pharyngée.

**LE CANCER DU COL
DE L'UTÉRUS EST
LE 4^E CANCER CHEZ
LA FEMME**



EFFICACITÉ DE LA VACCINATION PROPHYLACTIQUE

La revue de Marc Arbyn, publiée en 2020, a permis d'établir une *Global Cancer Observatory Database* enregistrant, pour l'année 2018, 570.000 cas de cancer cervical et 311.000 décès parmi 185 pays⁽¹⁾. Ce travail a mis en évidence une réduction des CIN2+, des CIN3+ et des adénocarcinomes *in situ* (AIS) suite à la vaccination. Les résultats sont dépendants du statut HPV initial.

• Chez les patientes « négatives pour un HPV à haut risque »

Le vaccin diminue le risque de CIN2+ associés à une infection HPV-16/18 de 287 à 106/10.000 (Risk ratio (RR) 0.37) et de AIS de 10 à 0/10.000 (RR 0.1). Concernant le risque de CIN3+, la réduction est différente en fonction du vaccin utilisé avec un RR de 0.54 pour le quadrivalent et de 0.08 pour le bivalent.

• Chez les patientes « HPV-16/18 négatives »

La réduction du risque de CIN2+ est de 113 à 6/10.000 (RR 0.05) pour la tranche 15 – 26 ans. Pour les femmes de 24 ans et plus, la réduction du risque est moindre avec un RR de 0.30. La vaccination anti HPV réduit le risque de CIN3+ (RR 0.05) et d'AIS (RR 0.09) associés à une infection HPV-16/18 chez les jeunes femmes⁽⁵⁾.

L'efficacité de la vaccination contre les lésions précancéreuses est donc prouvée chez les adolescentes et les jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans. L'efficacité est plus haute dans le cadre des lésions dues aux HPV-16 et HPV-18 par rapport aux autres types d'HPV.

Concernant la protection à long terme, des anticorps sont retrouvés dans le sérum et dans les sécrétions cervico-vaginales 10 ans après la première vaccination avec un taux de séropositivité de plus de 96,3% concernant les anticorps anti HPV-16. Les résultats sont un peu moins bons concernant les anticorps anti HPV-18 puisque le taux de séropositivité diminue de 99,2% entre 15

et 25 ans à 93,7% et 83,8% de 26 à 45 ans et de 45 à 55 ans respectivement⁽⁶⁾.

EFFETS SECONDAIRES ET DEVENIR OBSTÉTRICAL

Le risque d'effets secondaires sérieux est, selon la revue de Marc Arbyn⁽¹⁾, comparable entre le groupe vacciné et le groupe contrôle. La mortalité est tout aussi comparable. Par ailleurs, il n'y a pas plus de fausses couches dans le groupe vacciné.

QU'EN EST-IL DE LA VACCINATION APRÈS TRAITEMENT DES DYSPLASIES SÉVÈRES ?

Une récente méta-analyse, publiée en avril 2021 dans le journal *Vaccines*, nous éclaire sur le sujet⁽⁷⁾. Onze études ont été reprises pour un total de 21.310 patientes: 4.039 (19%) ont été vaccinées en per-opératoire contre 17.271 (81%) qui ont bénéficié d'une chirurgie seule. Les récurrences de CIN2+ ont été significativement moindres dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné (Odds Ratio (OR) 0.35; 95% CI 0.21-0.56; $p < 0.0001$). En revanche, la persistance de l'HPV tend à être plus faible dans le groupe vacciné mais de manière non significative. Concernant le risque de récurrence de CIN3+, une seule étude rapporte le nombre de récurrences dans les 30 mois qui suivent le traitement. Dans cette étude, sur 1.066 femmes, 474 ont été vaccinées contre 592 non-vaccinées. On note 0,6% de récurrence de CIN3+ dans le groupe vacciné contre 2,2% dans le groupe non vacciné ($p=0.05$).

Cette méta-analyse démontre que la vaccination en per-opératoire permet de réduire le risque global de récurrence de près de 65%. Ceci est très important quand on sait que le risque de récurrence s'établit entre 9 et 14%.

Ces études démontrent qu'il n'est pas recommandé de réaliser un test HPV avant la vaccination car celle-ci devrait être réalisée quel que soit le statut HPV.

L'effet protecteur de la vaccination est clairement prouvé chez les femmes ayant un frottis cervico-vaginal négatif 6 mois après la conisation puisqu'aucune des patientes vaccinées n'a développé de lésions de haut grade. Ce qui signifie que le vaccin offre une protection contre une nouvelle infection HPV. Les patientes qui ont une lésion de bas grade persistante après traitement, ont, elles aussi, un bénéfice à la vaccination puisque le taux de récurrence de lésion de haut grade est plus bas que chez celles qui n'ont pas été vaccinées.

La vaccination offre donc une protection contre le risque de nouvelles infections mais permettrait également de prévenir une réactivation d'une infection latente.

Des précisions quant à cette vaccination restent toutefois à établir. Notamment, le timing de vaccination. Certaines études proposent la première dose de vaccin dans le mois qui suit la chirurgie tandis que d'autres la conseillent entre 3 et 12 mois après la chirurgie alors que certaines ne précisent aucun délai.

D'autres études prospectives sont donc nécessaires pour standardiser ce timing de vaccination.

Une autre question qui doit encore obtenir une réponse est de savoir si cette vaccination après conisation va pouvoir bénéficier à l'entièreté de la population ou uniquement aux patientes qui présentent une infection persistante à l'HPV.

Un frein potentiel à cette vaccination après traitement est sans doute le coût puisqu'on sait que la vaccination n'est remboursée en Belgique que si la première dose est faite avant 18 ans.

RÉFÉRENCES

1. Arbyn M, Weiderpass A, Bruni L et al. Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8(2): e191-203.
2. de Martel C, Georges D, Bray F et al. Global Burden of Cancer Attributable to Infections in 2018: A Worldwide Incidence Analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8(2): e180-90.
3. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Human Papillomaviruses. World Health Organization, Lyon 2007, Volume 9: 112-136.
4. Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR et al. Final Efficacy, Immunogenicity, and Safety Analyses of a Nine-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Women Aged 16-26 Years: A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet* 2017; 390: 2143-59.
5. Arbyn M, Xu L, Simoons C et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 5(5): CD009069.
6. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age. *Cancer Med* 2017; 6(11): 2723-2731.
7. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines* 2021; 9(5): 410.



CONTACT / RENDEZ-VOUS GYNÉCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 10
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

Prise en charge du cancer du rectum au sein du Groupe santé CHC



Laurine Mattart, PhD.

medical and business information
Groupe santé CHC



Christophe de Meester, PhD.

statisticien, consultant externe



Dr Paul Magotteaux

contrôle qualité
service de chirurgie abdominale

INTRODUCTION

Le cancer du rectum est un axe prioritaire de santé publique avec notamment les cancers de l'œsophage, du pancréas et de l'ovaire. En 2019, l'incidence du cancer du rectum en Belgique était comparable à celle du cancer du pancréas et moins marquée que celle du cancer du côlon, avec plus de 2.000 nouveaux cas diagnostiqués pour le cancer du rectum et du pancréas contre 5.765 nouveaux cas pour le cancer du côlon pour cette même année (figure 1).

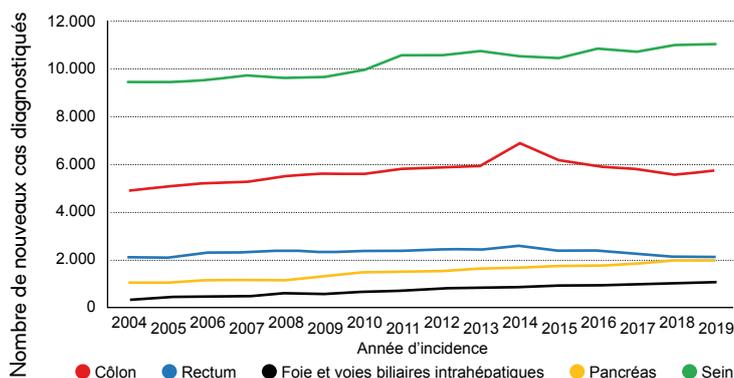


figure 1 – Evolution de l'incidence de différents cancers en Belgique au cours des 16 dernières années. D'après le Registre du cancer, 2021 (1).

L'incidence du cancer du rectum est en légère diminution au niveau national (figure 2). Cela peut s'expliquer par les progrès réalisés dans le dépistage des polypes et adénomes favorisés par les campagnes de sensibilisation. Malgré ces chiffres d'incidence en diminution, ce cancer représente un problème préoccupant qui a fait l'objet d'une évaluation critique de la prise en charge de la part du Registre belge du cancer.

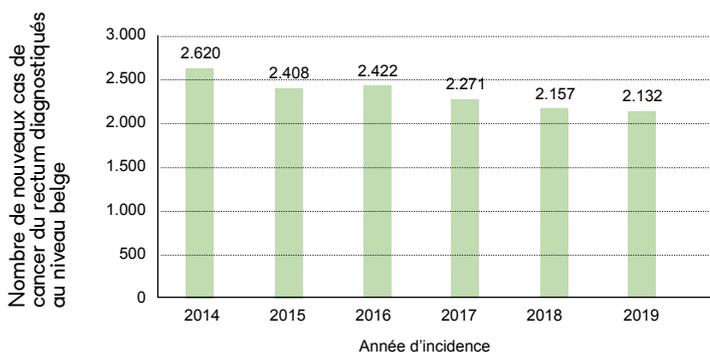


figure 2 – Evolution de l'incidence du cancer du rectum en Belgique. D'après le Registre du cancer, 2021 (1).

Le contrôle de la qualité fait partie intégrante de la pratique au Groupe santé CHC pour constamment évaluer les résultats de la prise en charge des patients, comparer nos données cliniques à celles de la littérature et constituer un outil de progression. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une population comprenant les 312 patients consécutifs diagnostiqués au sein du Groupe santé CHC (ancien agrément 152: cliniques Saint-Joseph à Liège, CHC Hermalle, CHC Heusy, CHC Waremme) avec un nouveau cancer développé au niveau du rectum, dont la date d'incidence est comprise entre le 01/01/2016 et le 31/12/2019. Les patients pris en charge pour une récurrence sont exclus de cette analyse.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Les caractéristiques générales des 312 patients consécutifs diagnostiqués avec un nouveau cancer du rectum entre 2016 et 2019 sont reprises au tableau 1. Le recrutement annuel est resté stable durant ces 4 années. La cohorte de patients est composée de 201 hommes (64%) et 111 femmes (36%) avec un âge médian de 68 ans (23-95). Au niveau oncologique, 78% des patients (245 patients) sont diagnostiqués avec une maladie non disséminée et 15% (47 patients) avec une maladie métastatique. L'absence d'information pour les 20 derniers patients nous a forcés à les considérer comme perdus de vue et ils ne sont donc pas pris en compte pour la suite des analyses.

Au total, 188 patients ont bénéficié d'une résection radicale (24 patients avec une maladie métastatique et 164 patients avec une maladie non-disséminée). Parmi ces patients ayant eu une chirurgie radicale, la grande majorité présentant une maladie métastatique au moment du diagnostic ont également bénéficié d'un traitement néo-adjuvant (92%). Dans le cas de maladie non-disséminée, un traitement néo-adjuvant a été proposé à 41% des patients.

tableau 1 – **ETUDE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS AVEC UN NOUVEAU CANCER DU RECTUM**

ANNÉE D'INCIDENCE	2016	2017	2018	2019	TOTAL
Total de patients diagnostiqués avec un nouveau cancer du rectum	87	69	89	67	312 (100 %)
1. Maladie non-disséminée					245 (78,5 %)
Abstention thérapeutique (refus ou mauvais état général)	5	1	2	2	10
Chimiothérapie unique	3	0	1	0	4
Radiothérapie unique	0	1	0	1	2
Radio-chimiothérapie unique	1	2	3	1	7
Résection endoscopique	10	13	14	13	50
Exérèse locale (résection d'une tumeur villositaire du rectum par voies naturelles)	2	0	1	5	8
Total de résections radicales					164
Résection radicale après traitement néo-adjuvant	24	10	18	16	68
Résection radicale en première intention	23	29	36	8	96
2. Maladie disséminée					47 (15 %)
Abstention thérapeutique (refus ou mauvais état général)	0	0	3	1	4
Chimiothérapie unique	4	4	5	1	14
Radiothérapie unique	0	0	0	1	1
Radio-chimiothérapie unique	0	0	2	2	4
Total de résections radicales					24
Résection radicale après traitement néo-adjuvant	10	3	1	7	22
Résection radicale en première intention	1	0	0	1	2
3. Patients perdus de vue					20 (6,4 %)

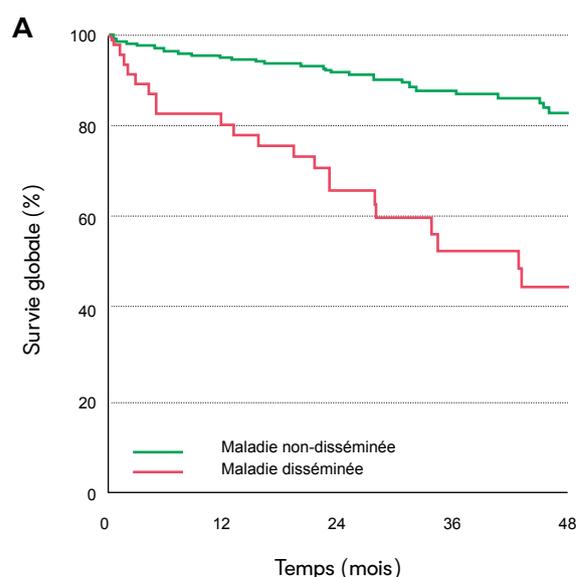
ANALYSES DE LA SURVIE DES PATIENTS

La survie globale observée en cas de maladie non-disséminée est estimée à 95 % ±1% à 1 an et 88 % ±3 % après 3 ans (figure 3A) et varie en fonction de la prise en charge (figure 3B).

Certains patients ont été diagnostiqués avec une maladie disséminée car une métastase, par exemple hépatique, est mise en évidence lors du bilan initial (n=47). La survie globale de ce groupe de patients après l'incidence de la maladie est estimée respectivement à 80 % ±7% à 1 an et à 53 % ±16 % à 3 ans (figure 3A) qui varie logiquement en fonction de la prise en charge (figure 3C).

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Sur les 164 patients avec une maladie non-disséminée et ayant bénéficié d'une chirurgie radicale, seul un d'entre eux a bénéficié d'une prise en charge via le service des urgences, les 163 autres ont bénéficié d'un traitement programmé. L'analyse de la pièce opératoire du patient traité en urgence a décrit un adénocarcinome entérique infiltrant classé pT4N2bMx, avec des marges de résections envahies par la lésion cancéreuse. Ce patient a présenté une récurrence de son cancer 9 mois après la résection et est décédé un an après cette récurrence.



Non-disséminée	245	219	191	119	68
Disséminée	47	35	24	14	10

L'âge médian des 164 patients au moment du diagnostic était de 67 ans (38-89) et environ 2/3 des patients étaient des hommes (106 hommes pour 58 femmes). Après stadification *ad hoc*, les lésions ont été localisées au niveau du bas (88 patients), du moyen (52 patients) et du haut rectum (20 patients).

La discussion en réunion multidisciplinaire (COM) a proposé la chirurgie première dans 60% des cas. Pour les autres patients, un traitement néo-adjuvant, soit par une radio-chimiothérapie (65 patients) ou une chimiothérapie (3 patients), a été proposé. Parmi ces 68 patients ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant, 52 patients présentaient une lésion au niveau du bas rectum, 12 patients au niveau du moyen rectum et 4 patients au niveau de la juxtaposition de 2 régions. Tous les patients diagnostiqués avec une lésion au niveau du haut rectum ont bénéficié d'une chirurgie d'emblée. Un délai médian de 34 jours (0-62) a été observé entre l'incidence de la maladie et l'administration du traitement néo-adjuvant et de 31 jours (0-114) avant une chirurgie première.

L'abord par laparoscopie a été effectué dans 62% des cas (101 patients), le taux de conversion était de 8% (13 patients pour obésité, non visualisation des structures...) et enfin 30% des patients (50 patients) ont été abordés par laparotomie d'emblée. L'analyse anatomopathologique, les complications et l'évolution post-opératoire des 164 patients sont reprises dans le tableau 3. On notera qu'un nombre médian de 14 ganglions a été analysé respectant donc les recommandations établies depuis les années 2000 qui conseillent minimum 12 ganglions réséqués ⁽²⁻³⁾.

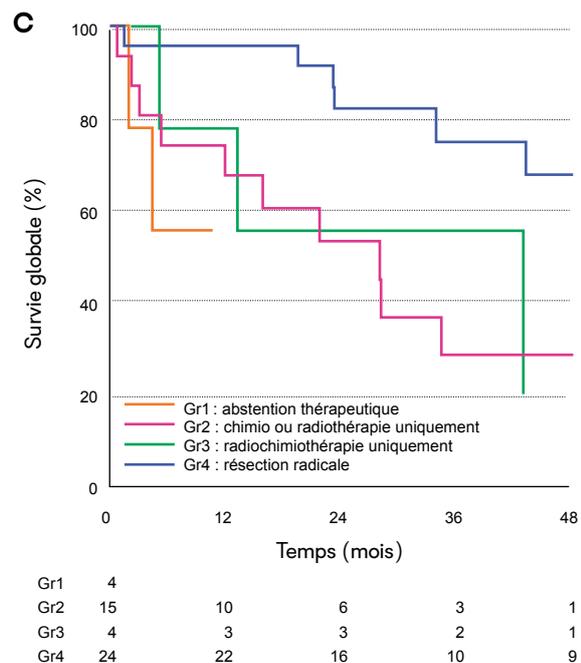
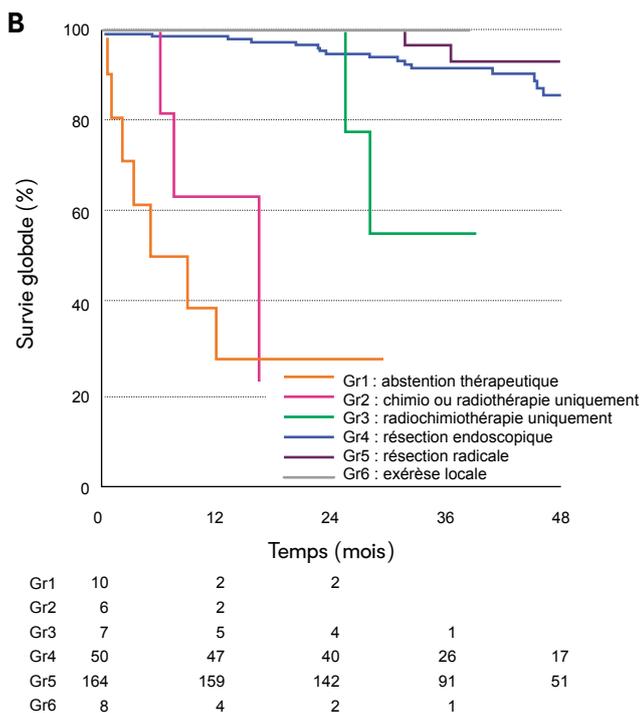


figure 3 – Etude de la survie observée selon la méthode de Kaplan-Meier à partir de l'incidence de la maladie.
A : survie globale en cas de maladie non-disséminée (courbe verte, n=245) et en cas de maladie disséminée (courbe rouge, n=47).
B : survie en fonction du type de la prise en charge en cas de maladie non-disséminée.
C : survie en fonction du type de la prise en charge en cas de maladie disséminée.

tableau 2 – **DONNÉES OPÉRATOIRES ET POST-OPÉRATOIRES**

Diagnostic anatomopathologique	
Adénocarcinome	162 patients (99%)
Nombre médian de ganglions analysés	14 ganglions (1-46)
Nombre de patients avec ganglions métastatiques étudiés	55 patients (34%)
Diamètre médian maximal de la tumeur (mm)	30 mm (0,5-97)
Caractéristiques des lésions	
pT0	2 patients (1%)
ypT0	5 patients (3%)
pTis	2 patients (1%)
(y)pT1	18 patients (11%)
(y)pT2	61 patients (37%)
(y)pT3	61 patients (37%)
(y)pT4	15 patients (9%)
Evolution post-opératoire	
Durée médiane de l'hospitalisation pour la résection radicale	11 jours (3-56)
Réadmission	7 patients (4%)
Complications endéans les 90 jours post-opératoires	
Nombre de patients ne présentant pas de complications	94 patients (59%)
Nombre de patients avec complications	68 patients (43%)
Nombre de patients décédés	2 patients (1%)

La survie globale observée après résection radicale est estimée à 99% ±1% à un an et 92% ±3% à 3 ans (figure 4A). Cette survie globale varie en fonction du type de lésion cancéreuse (figure 4B).

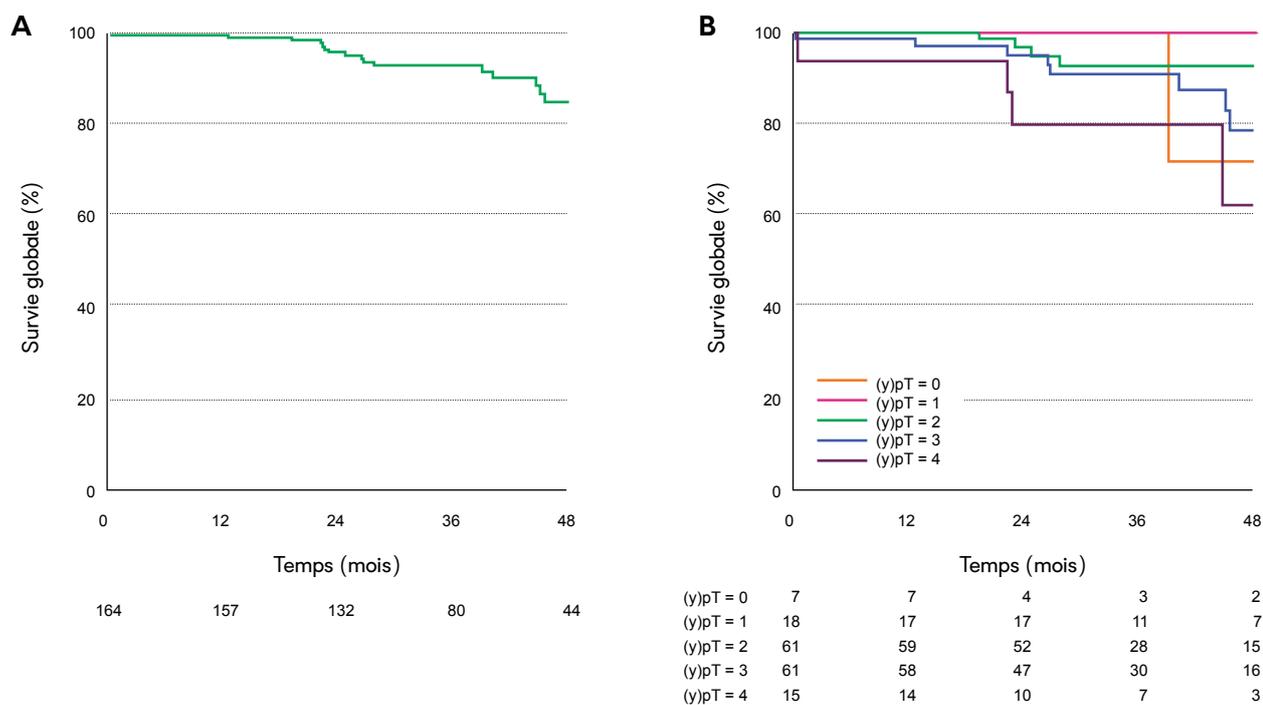
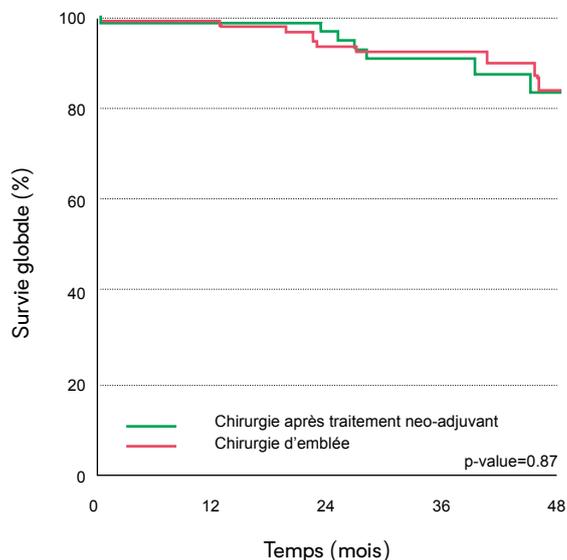


figure 4 – Etude de la survie observée selon la méthode de Kaplan-Meier des patients ayant bénéficié d'une résection radicale (n=164).

A : survie globale.

B : survie en fonction du stade pathologique.

Bien qu'il ne s'agisse pas des mêmes lésions, la chirurgie d'emblée étant plutôt réservée aux lésions du haut rectum tandis que les traitements néo-adjuvants principalement au moyen et bas rectum, la survie ne varie pas en fonction du type de prise en charge thérapeutique (figure 5).



Trait. neo-adjuvant	68	65	50	28	19
Ch. d'emblée	96	92	82	52	25

figure 5 – Etude de la survie post-opératoire globale observée selon la méthode de Kaplan-Meier des patients ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant ou d'une chirurgie d'emblée (n=164).

En moyenne, 15 mois (4-34) après la résection chirurgicale, 21 patients (13%) ont présenté une récurrence. La survie observée sans récurrence est estimée à 1 et 3 ans à 94% ± 2% et 85% ± 4%, respectivement (figure 6).

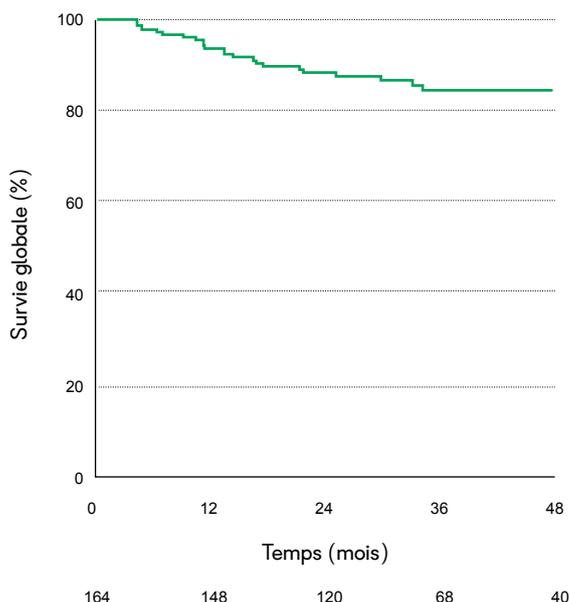


figure 6 – Etude de la survie post-opératoire sans récurrence selon la méthode de Kaplan-Meier (n=164).

COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS AVEC LE NIVEAU NATIONAL

Notre analyse portant sur 312 sujets a montré que, dans notre institution, la majorité des patients sont diagnostiqués avec un cancer du rectum qui s'avère non-disséminé; ceci peut augmenter les chances de survie du patient qui sont estimées à 92% endéans les 3 ans qui suivent l'incidence de la maladie non-disséminée, contre 53% pour les maladies disséminées. L'ensemble des patients diagnostiqués est majoritairement traité par résection radicale (60%) avec/sans traitement néo-adjuvant. Ces mêmes proportions sont observées dans une vaste étude publiée dernièrement par le Registre belge du cancer portant sur plus de 20.000 patients diagnostiqués avec un adénocarcinome du rectum entre 2009 et 2017. Dans cette publication, le Groupe santé CHC (attention ici nous reprenons les données des sites qui composaient alors l'agrément 152 (Saint-Joseph, Espérance, Waremme et Hermalle) avant le regroupement des 3 cliniques liégeoises à MontLégia) est un des 10 centres belges ayant le plus de recrutement (figure 7).

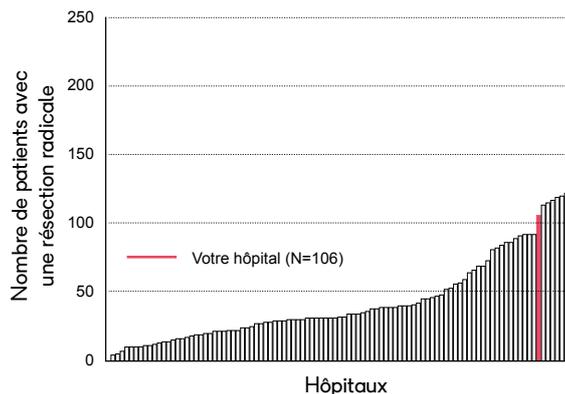


figure 7 – Adénocarcinome du rectum (2015-2017) – Répartition des hôpitaux sur la base du nombre de patients ayant eu une résection radicale.

Il se situe dans la moyenne belge, voire au-delà, tant au niveau de la prise en charge globale du patient que de la mortalité précoce et de la survie globale ou après résection radicale (figure 8).

La mortalité endéans les 90 jours post-résection radicale est particulièrement faible dans notre série par rapport à la moyenne belge (1,2 % versus 4,2 %). La survie nationale observée endéans les 3 ans post-opératoires est de 80 % contre 92 % dans notre série.

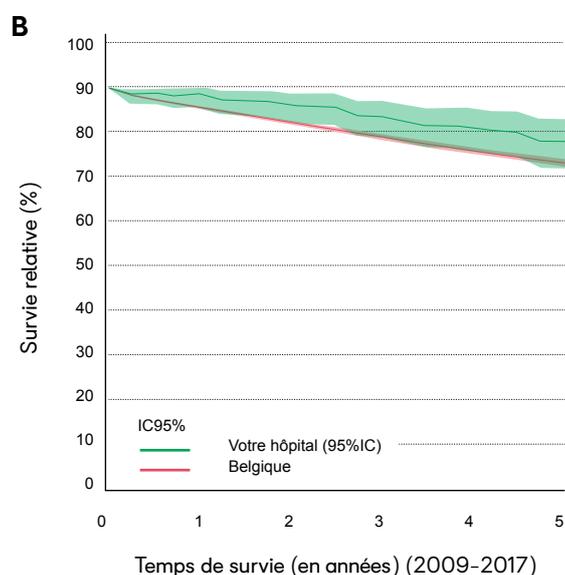
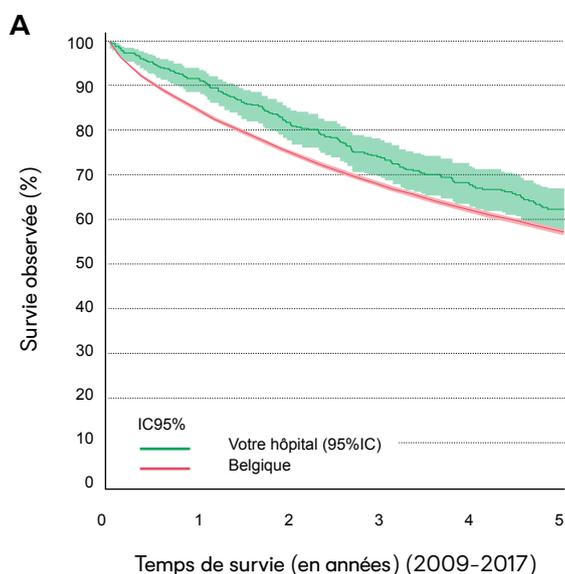


figure 8 – Adénocarcinome du rectum (2009-2017).
 A : survie observée pour tous les patients de notre hôpital (avec un intervalle de confiance à 95 %) et pour ceux de tous les hôpitaux belges.
 B : survie relative des patients ayant eu une résection radicale dans notre hôpital, ancien agrément 152, (avec un intervalle de confiance à 95 %) et de l'ensemble des hôpitaux belges ⁽²⁾.

Dans le cadre de la chirurgie complexe digestive, chaque centre est évalué sur base de la rapidité de prise en charge des cas oncologiques qui doit être de maximum 4 semaines. Dans notre série, nous observons un délai de 34 jours avant un traitement néo-adjuvant et 31 jours avant une chirurgie première. Notre travail s'inscrit dans une démarche globale d'amélioration continue, s'appuyant sur l'élaboration de trajets de soins. La création de plages spécialement dédiées au bilan et à la chirurgie du rectum permettrait de diminuer ce délai. L'évaluation de nos données relatives à la pratique exercée entre 2016 et 2019 est en adéquation avec les recommandations qui étaient admises à l'époque.

RÉFÉRENCES

1. Fondation Registre belge du cancer. Les chiffres annuels du cancer.
2. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. Surg Clin North Am. 2020; 100(3): 615-628.
3. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 583-596.
4. Indicateurs de qualité en oncologie: adénocarcinome du rectum (2009-2017). Manuel du feedback individuel. Belgian Cancer Registry, avril 2021.
5. Hyodo I, Suzuki H, Takahashi K et al. Present Status and Perspectives of Colorectal Cancer in Asia: Colorectal Cancer Working Group Report in 30th Asia-Pacific Cancer Conference. Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 40, Issue suppl_1, September 2010, Pages i38-i43.

Quelle place pour la chirurgie dans le traitement du cancer du rectum ?



Dr Benoît Monami
—
service de chirurgie abdominale



Dr Constant Jehaes
—
service de chirurgie abdominale



Dr Serge Markiewicz
—
service de chirurgie abdominale

INTRODUCTION

La chirurgie représente une des armes thérapeutiques principales dans le traitement du cancer du rectum. Afin d'être optimale, cette chirurgie du rectum requiert une expertise et un entraînement particulier. En effet, il a été démontré un meilleur résultat chirurgical chez des chirurgiens opérant fréquemment ce type d'intervention (plus de 12 par an) mais également un taux de récurrence locale et de mortalité plus faible montrant la nécessité d'avoir des chirurgiens spécialisés au sein des centres thérapeutiques de référence ⁽¹⁻²⁾.

Dans le cadre de la chirurgie du rectum, deux points sont particulièrement importants: le premier concerne la qualité de la résection (régie par des

règles carcinologiques). Le second concerne la conservation de la fonction sphinctérienne et l'amélioration des résultats fonctionnels.

ASPECT ANATOMIQUE

Le rectum est entouré de graisse au sein de laquelle se trouvent les vaisseaux (artères, veines et canaux lymphatiques) et les ganglions lymphatiques. Cette graisse est appelée mésorectum et est le premier site d'extension possible de la tumeur. Ce mésorectum est limité par une enveloppe fine: le fascia recti (figure 1).

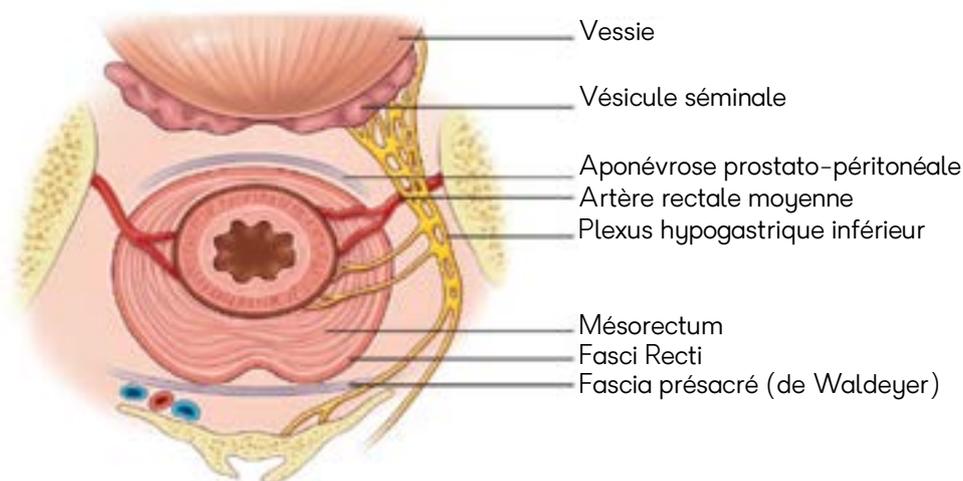


figure 1 – Anatomie et localisation du rectum.

Le traitement chirurgical du cancer du rectum nécessite de pratiquer une exérèse du rectum avec un minimum de 1 cm de marge distale accompagnée de l'exérèse complète du mésorectum ainsi que de minimum 12 ganglions lymphatiques régionaux ⁽³⁾. En effet, en réséquant le rectum et son mésorectum dans son enveloppe sans la rompre, il a été démontré que l'on peut améliorer la survie des patients à 5 ans de 15 à 20 % ⁽⁴⁻⁵⁾. De plus, en respectant le plan de dissection du mésorectum, le chirurgien respecte également beaucoup mieux les nerfs à destinée uro-génitale. Le prélèvement et l'analyse des ganglions régionaux permettront de définir le stage histologique de la tumeur afin de proposer ou non un traitement adjuvant. Actuellement, la chirurgie du rectum avec exérèse totale du mésorectum est de plus en plus réalisée par laparoscopie.

TYPE DE RÉSECTION

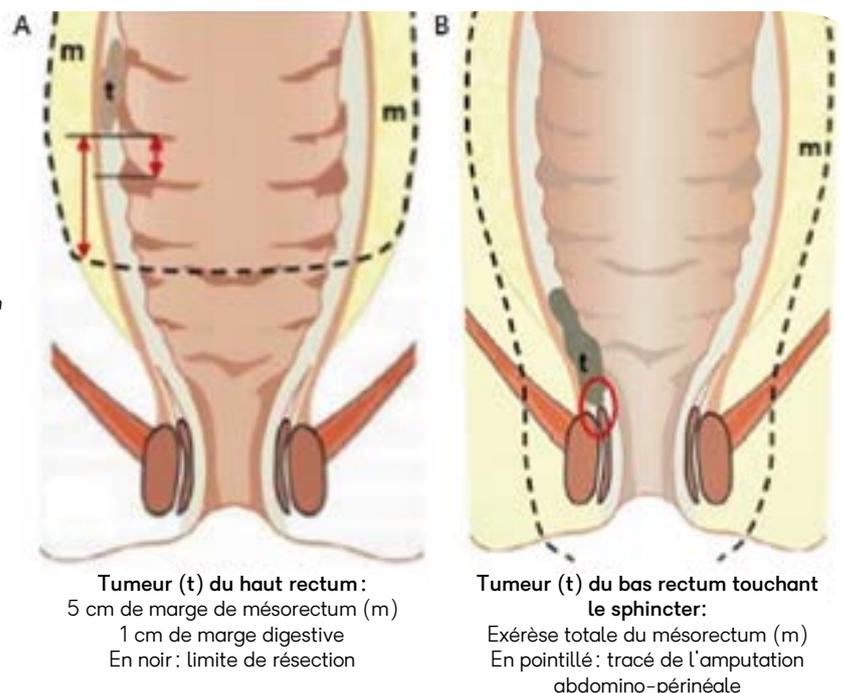
En fonction de la localisation de la lésion (rectum supérieur ou inférieur), il n'est pas toujours nécessaire d'enlever toute la graisse qui entoure le rectum : on peut couper le rectum et son méso 4 à 5 cm en-dessous de la tumeur pour que tout le tissu où une extension par dissémination lymphatique aurait pu se faire soit retiré.

- Pour les tumeurs du **rectum supérieur**, une marge de 5 cm sous le bord inférieur de la tumeur est

suffisante pour considérer la résection satisfaisante au niveau oncologique (figure 2A). Sur le plan fonctionnel, s'il reste un moignon rectal de plus de 4-5 cm (entre la zone de coupe et le bord supérieur du sphincter), le résultat fonctionnel sera bon. Il est alors possible de réaliser une anastomose colorectale simple. Lorsque l'anastomose colorectale est haute (au-dessus du cul de sac de Douglas), le risque de lâchage de suture (désunion de l'anastomose et contamination du pelvis (abcès) ou du péritoine (péritonite)) est relativement faible : dans ce cas, une iléostomie temporaire de protection n'est pas préconisée.

- Pour les tumeurs du **rectum inférieur**, il n'y a pas 4 à 5 cm de mésorectum sous la tumeur. Il faut donc enlever la totalité du rectum et du mésorectum afin de respecter les règles de chirurgie carcinologiques. Le chirurgien réalise une anastomose colo-anale et construit un néo-rectum avec confection d'un réservoir. Dans ce type d'anastomose basse, il a été montré que la réalisation d'une iléostomie de protection permet de diminuer le risque et la sévérité des lâchages anastomotiques. L'iléostomie est habituellement fermée au cours d'une seconde intervention entre 6 et 10 semaines après la chirurgie rectale.
- Pour les tumeurs très basses, il faut s'assurer de l'absence de risque d'extension dans le muscle sphinctérien. Ce risque est inférieur à 1% quand

figure 2 – Illustration d'exérèses en fonction de la localisation de la tumeur.
A : tumeur du haut du rectum.
B : tumeur du bas du rectum touchant le sphincter.



une marge de 1 cm est respectée. Il est théoriquement possible de conserver le sphincter si une marge de 1 cm sous la tumeur juste au-dessus du sphincter peut être obtenue. Ceci est envisageable éventuellement en réséquant une partie du sphincter pour obtenir cette marge de 1 cm.

- Quand la conservation du sphincter n'est pas possible, il reste la possibilité de réaliser une amputation abdomino-périnéale: le chirurgien résèque le rectum, tout le mésorectum et le sphincter pour assurer une exérèse complète (figure 2B). Une colostomie définitive est mise en place.

EST-IL TOUJOURS NÉCESSAIRE D'EFFECTUER UNE CHIRURGIE ?

Après radio-chimiothérapie néo-adjuvante, il peut être observé une disparition complète de la tumeur dans 15 à 20% des cas. Cette réponse clinique est décrite complète à 3 conditions :

- aucune lésion palpée au toucher rectal
- aucune lésion retrouvée en endoscopie
- disparition de la lésion en IRM

Elle peut refléter une réponse histologique complète (disparition de toute lésion même au microscope). Dans ce cas, ces patients pourront bénéficier d'une politique *watch and wait*. Cette attitude permet non seulement une conservation du rectum mais les méta-analyses sur le sujet ont montré que les patients bénéficieront d'une survie comparable et de qualité supérieure à ceux ayant subi une résection radicale⁽⁶⁻⁷⁾. La chirurgie ne sera alors proposée qu'en cas de repousse tumorale.

UN DES POINTS D'ATTENTION PORTE SUR LA CONSERVATION DE LA FONCTION SPHINCTÉRIENNE ET L'AMÉLIORATION DES RÉSULTATS FONCTIONNELS

RÉFÉRENCES

1. Bhoday J, Martling A, Straßburg J et al. Session 1: The surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer? *Colorectal Disease* 2018; 20(1): 36-38.
2. Martling A, Cedermark B, Johansson H et al. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2002; 89: 1008-13.
3. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020; 100(3): 615-628.
4. Nesbakken A, Nygaard O, Westerheim T et al. Local recurrence after mesorectal excision for rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2002; 28(2): 126-134.
5. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet* 1993; 341(8843): 457-460.
6. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch and wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(7): 501-513. 4.
7. Chinese Watch & Wait Database Research Cooperation Group (CWWD); Chinese Association of Surgeons, Chinese Society of Coloproctology et al. Consensus on the Watch and Wait policy in rectal cancer patients after neoadjuvant treatment (2020 version). *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020; 23(1): 1-9.



CONTACT / RENDEZ-VOUS CHIRURGIE ABDOMINALE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 41 20
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

La prise en charge des tumeurs superficielles rectales par dissection sous-muqueuse endoscopique



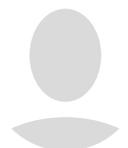
Dr Olivier Plomteux⁽¹⁾

service de gastroentérologie



Dr Guillaume Bastens⁽²⁾

service de gastroentérologie



Dr Philippe Leclercq⁽¹⁾

service de gastroentérologie

⁽¹⁾ médecins titulaires

⁽²⁾ assistant

INTRODUCTION

La « dissection sous-muqueuse endoscopique », terme adapté de l'anglais *endoscopic submucosal dissection* (ESD), est une technique de résection en un seul bloc de la muqueuse et de la sous-muqueuse par voie endoscopique. Au niveau rectal, elle s'adresse à des lésions superficielles jugées à risque nul ou faible d'envahissement ganglionnaire, pouvant s'étendre sur de grandes surfaces⁽¹⁾. L'ESD est une alternative à la mucosectomie endoscopique classique et à la chirurgie. Elle s'inscrit dans une double logique : sécurité oncologique et prise en charge avec préservation d'organe et donc sans séquelles fonctionnelles.

INDICATIONS DE L'ESD DANS LA PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS NÉOPLASMIQUES RECTALES

L'ESD s'inscrit dans le traitement des lésions rectales à potentiel cancéreux à faible risque d'envahissement limité au premier tiers superficiel de la sous-muqueuse (c'est-à-dire < 1000 µm) de plus de 20 mm de grand diamètre.

La sélection des patients est donc très importante car si la lésion infiltre profondément la paroi rectale, la résection ne sera pas curative en raison d'un risque d'atteinte ganglionnaire associée. Si l'IRM et l'écho-endoscopie peuvent avoir leur place dans la sélection des patients, c'est néanmoins la caractérisation de la lésion en endoscopie haute définition qui sera l'élément prépondérant. Plusieurs classifications (Paris, classification des LST, Kudo, Sano, CONNECT...) existent et sont basées sur l'aspect macroscopique des lésions : architecture microvasculaire et glandulaire. Leur utilisation est primordiale pour bien sélectionner les bons candidats à une résection endoscopique⁽²⁾.

Avant toute résection endoscopique d'une lésion rectale, le choix thérapeutique sera ainsi guidé en fonction du risque d'envahissement sous-muqueux qui prédit à son tour le risque d'envahissement ganglionnaire. Ce risque d'envahissement ganglionnaire est de < 1% pour les lésions sm1 (atteinte du tiers superficiel de la sous-muqueuse), 6% pour les lésions sm2 (atteinte des deux tiers superficiels de la sous-muqueuse) et 14% pour les lésions sm3 (atteinte profonde de la sous-muqueuse, tiers profond)⁽³⁻⁴⁾.

C'est l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection qui statuera au final sur le caractère curatif de la résection : les cancers superficiels ont un risque de métastase ganglionnaire nul ou négligeable s'ils répondent à cinq critères dont les quatre premiers sont usuellement nommés « critères qualitatifs de sécurité »⁽⁵⁾ :

- le caractère bien ou moyennement différencié du carcinome
- l'absence d'invasion vasculaire et lymphatique
- une marge de sécurité supérieure à 1 mm de tissu non carcinomateux (marge de résection)
- l'absence de cellules tumorales isolées au front d'invasion (*budding*)
- un envahissement sous-muqueux superficiel (< 1000 µm si lésion sessile ou plane) ou du tiers supérieur du pied si lésion pédiculée

TECHNIQUE DE L'ESD

La dissection sous-muqueuse endoscopique est une technique développée au Japon depuis 1995 pour permettre initialement la résection endoscopique des lésions gastriques superficielles. La procédure est réalisée sous anesthésie générale le plus souvent lors d'une hospitalisation de 24 heures.

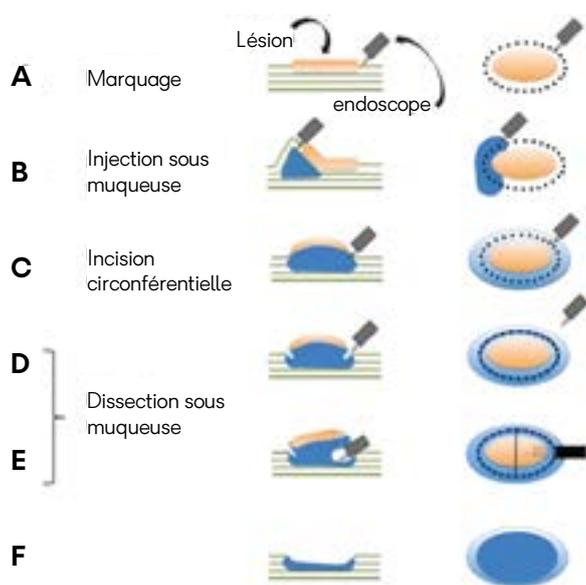


figure 1 – Schéma reprenant les principales étapes d'une résection endoscopique d'une lésion néoplasique rectale superficielle.

La première étape est **le marquage** (figure 1A) du pourtour de la lésion par points de coagulation à distance de la lésion afin de respecter une marge de sécurité d'exérèse de 1 à 2 mm.

Puis, on réalise **une injection sous-muqueuse** (figure 1B) d'un soluté soulevant la muqueuse pour en faciliter la dissection et éviter de léser les couches plus profondes de la paroi (muscleuse).

La troisième étape est **l'incision muqueuse** (figure 1C) en zone saine permettant d'accéder au plan sous-muqueux et de fixer les limites de résection (incision circonférentielle immédiatement complète ou progressant selon le degré d'avancement de la dissection sous-muqueuse).

Ensuite, une fois la lésion incisée circonférentiellement en marge saine, on réalise la **dissection sous-muqueuse** (figure 1D) à proprement parler à l'aide d'un micro-bistouri d'électrocoagulation endoscopique spécifique permettant de séparer les fibres sous-muqueuses et d'isoler ainsi la lésion de la muscleuse sous-jacente (figure 1E).

Le site de résection est examiné (figure 1F) afin de s'assurer de l'absence de complications (hémorragie, perforation) et une hémostase préventive à la pince coagulante est réalisée.

La pièce réséquée en bloc est alors étalée, épinglée et orientée sur un support rigide pour permettre une analyse anatomopathologique optimale.

AVANTAGES DE L'ESD

Comme décrit dans l'article de G. Houbiers ⁽⁶⁾ (voir page 34), le concept de préservation d'organe avec la stratégie de *watch and wait* fait partie intégrante de la prise en charge de certaines tumeurs rectales localement évoluées. Ici aussi, le concept de préservation d'organe est au cœur de la prise en charge puisqu'il n'y a que de très rares séquelles fonctionnelles. De plus, la sécurité oncologique est très bonne si les patients sont bien sélectionnés et si l'analyse anatomopathologique est rigoureuse.

Mucosectomie «classique» à l'anse diathermique et ESD

Par rapport à la mucosectomie endoscopique classique, réalisée à l'aide d'une anse diathermique, l'ESD permet de traiter des lésions beaucoup plus étendues sans limite théorique de taille. La mucosectomie est en effet limitée dans sa capacité technique à traiter les lésions rectales superficielles supérieures à 2 cm en un seul fragment. Pour des lésions de plus de 2 cm, elle a recours à une découpe progressive par fragmentation (résection dite *piecemeal*). L'ESD quant à elle permet la résection tumorale complète en un seul bloc visant à obtenir des marges latérales et profondes saines (RO) et permet une étude histopathologique beaucoup plus précise et donc une prise en charge thérapeutique optimale.

Chirurgie et ESD

Aucune étude comparative randomisée n'est actuellement disponible. Cette absence d'étude est probablement due au caractère mutilant de la résection chirurgicale radicale et à l'avènement des techniques de résection locale moins invasives, endoscopiques et chirurgicales (résection conventionnelle par voie transanale et microchirurgie endoscopique par voie transanale, TEM).

Deux méta-analyses récentes de Mc Carty et al. et de Sagai et al. ⁽⁷⁻⁸⁾ ont comparé l'efficacité et la sécurité de l'ESD et de la TEM dans le traitement des tumeurs rectales. Les auteurs ont sélectionné les études comparatives ayant inclus les deux techniques d'exérèse publiées jusqu'à novembre 2018. Les taux de résection en bloc et en RO étaient comparables entre l'ESD et la TEM, respectivement 97% versus 97% et 94% versus 93%. Les taux de récurrence étaient également similaires entre l'ESD et la TEM, 1% versus 3%. Les auteurs ont conclu que l'ESD et la TEM montraient un succès technique similaire dans le traitement des lésions rectales larges. Selon ces auteurs, la capacité de traiter des lésions plus distales offre un avantage supplémentaire pour l'ESD par rapport à la TEM.

Par ailleurs, contrairement aux techniques chirurgicales par voie transanale, l'ESD respecte la couche musculaire et a fortiori le mésorectum. Elle crée ainsi moins d'adhérences préservant ainsi l'organe et ses fonctions et ne compliquant pas une chirurgie complémentaire de rattrapage (curage ganglionnaire associée à une résection du rectum par voie antérieure) si l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection endoscopique met en évidence un risque d'envahissement ganglionnaire ⁽⁹⁾.

Enfin, la durée d'hospitalisation est significativement plus courte pour l'ESD que pour les techniques chirurgicales d'exérèse locale ⁽¹⁰⁾.

SÉCURITÉ DE L'ESD

Les taux des complications graves liées à l'exérèse de lésions rectales néoplasiques par ESD rapportés sont faibles et comparables à ceux des techniques chirurgicales d'exérèse locale (TEM et exérèse transanale conventionnelle). Les deux principales complications sont la perforation et l'hémorragie retardée ⁽¹⁰⁾.

Le taux de perforation fluctue entre 0% et 3,3% chez les endoscopistes expérimentés. La perforation est habituellement traitée endoscopiquement lors de l'ESD et la nécessité d'une reprise chirurgicale est rare, voire nulle, dans la majorité des études sauf

une qui a rapporté un taux égal à 0,8%. Les taux d'hémorragie secondaire fluctuaient entre 0,7% et 13,3% chez les endoscopistes expérimentés.

Enfin, s'il s'avère que la résection n'est au final pas curative, le pronostic oncologique des patients opérés secondairement n'est pas modifié par rapport à un patient qui aurait eu une résection chirurgicale d'emblée ⁽¹⁰⁾.

NOTRE EXPÉRIENCE AU GROUPE SANTÉ CHC

Nous avons réalisé 87 ESD pour des lésions néoplasiques rectales superficielles (figure 2). Notre taux de complication est comparable à celui rapporté dans la littérature et habituellement admis en centre expert. Le taux d'hémorragie retardée est de 3,4% (3/87 patients). Un seul patient a dû être opéré (chirurgie par voie transanale), les deux autres ont été traités endoscopiquement. Nous avons observé 2 perforations, soit un taux de 3,2% (2/87), traitées endoscopiquement dans les deux cas.

La résection endoscopique a été jugée curative pour 70 patients soit 80,5% (absence de critères histopronostiques défavorables à l'analyse histologique). Les autres patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant complémentaire en raison d'un risque ganglionnaire associé.



figure 2 – Illustrations photographiques des principales étapes d'une résection endoscopique d'une lésion néoplasique rectale superficielle réalisée au Groupe santé CHC.

CONCLUSIONS

Les avantages considérables et indéniables de l'ESD ont fait de cette technique le traitement de référence pour les lésions néoplasiques rectales superficielles.

La sélection des patients est primordiale et repose avant tout sur la caractérisation préalable de la lésion en endoscopie. L'ESD permet une résection en bloc des lésions de grande taille permettant ainsi une analyse anatomopathologique de qualité qui contribue à réduire l'incertitude du diagnostic, l'erreur d'orientation de prise en charge ultérieure et le risque de récives. Elle s'inscrit dans une double logique: sécurité oncologique et prise en charge avec préservation d'organe et donc sans séquelles fonctionnelles.

RÉFÉRENCES

1. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47(9): 829-54.
2. Williams JG, Pullan RD, Hill J et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2013; 15 Suppl 2: 1-38.
3. Terris B, Brieau B, Chaussade S. Recommandations pour les cancers superficiels du tube digestif: cancer du côlon. *Acta Endosc* 2017; 47: 168-73.
4. Traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des lésions rectales superficielles à potentiel cancéreux. HAS, octobre 2020.
5. Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie et al. Cancer du côlon non métastatique, Thésaurus national de cancérologie digestive. Paris: FFCD; 2019.
6. Houbiers G, Prise en charge des cancers du rectum localement avancés, *Actualités hématologiques* 2021; 9: 34-37.
7. McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus transanal endoscopic microsurgery (TEM) for treatment of rectal tumors: a comparative systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 34: 1688-1695.
8. Sagae VMT, Ribeiro IB, de Moura DTH et al. Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic surgery for the treatment of early rectal tumor: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 34: 1025-1034.
9. Qi ZP, Shi Q, Liu JZ et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for submucosal tumors of the colon and rectum. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(2): 540-548.e1
10. Yamashita K, Oka S, Tanaka S et al. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol* 2019; 54(10): 897-906.



CONTACT / RENDEZ-VOUS GASTROENTÉROLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 09
CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 41

Prise en charge des cancers du rectum localement avancés



Dr Ghislain Houbiers

service d'oncologie digestive

INTRODUCTION

Le cancer du rectum représente environ 35% des cancers colorectaux. On peut donc estimer son incidence à environ 2.400 nouveaux cas par an en Belgique. Tous stades confondus, le taux de guérison est d'environ 55%.

Selon diverses études cliniques, 19 à 30% des patients développent des métastases qui sont principalement hépatiques ou pulmonaires. De plus, ce cancer expose également à des récurrences locales souvent très pénibles.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

En fonction du stade oncologique (cTNM), les stratégies de traitement envisagées peuvent être très différentes. Dans cet article, nous nous focaliserons uniquement sur la prise en charge des cancers évolués localement > cT1 et non métastatiques.

Jusqu'en 2020, trois options standard de traitement néo-adjuvant avec un intérêt établi de longue date étaient disponibles :

- soit une radio-chimiothérapie «longue» comportant 25 séances de radiothérapie et la prise concomitante de capecitabine (Xeloda®, dérivé du fluorouracile en prise orale) matin et soir suivie de la chirurgie 8 à 12 semaines plus tard
- soit une radiothérapie «courte» en 5 jours suivie d'une chirurgie immédiate
- soit une radiothérapie «courte» mais avec chirurgie différée à 6 semaines

Il est à noter que le traitement néo-adjuvant n'augmente pas la survie globale, ni ne diminue le risque de métastase. Par contre, il diminue significativement le risque de récurrence locale et on peut parfois assister à une rémission clinique complète.

Ce traitement néo-adjuvant était réservé aux tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur du rectum à partir du stade T3 et/ou N+ sur base de l'IRM et nous avons l'habitude de proposer une radio-chimiothérapie longue dite standard.

Deux nouveaux concepts sont apparus ces dernières années : la stratégie *watch and wait* et le traitement néo-adjuvant dit «total» TNT dont le principe est d'ajouter une polychimiothérapie à la radiothérapie courte ou à la radio-chimiothérapie longue.

Attitude *watch and wait*

C'est l'équipe brésilienne du Dr Habr-Gama qui fut la première à suggérer qu'en cas de réponse clinique complète (basée sur l'IRM, le toucher rectal ou TR et l'endoscopie), l'abstention chirurgicale pouvait être proposée avec à la clé une surveillance attentive (IRM, TR et endoscopie tous les 3 mois durant 2 ans puis tous les 6 mois durant 3 ans) et une chirurgie de rattrapage si récurrence sans perte de chance oncologique ⁽¹⁾.

D'autres équipes ont publié des données qui vont dans le même sens et en 2017 une méta-analyse reprenant 23 études a confirmé la faisabilité de cette stratégie ⁽²⁾.

Cette stratégie est aujourd'hui discutée systématiquement en réunion pluridisciplinaire en cas de réponse clinique complète au traitement néo-adjuvant et ce d'autant plus si la chirurgie envisagée est une amputation abdomino-périnéale. Une bonne compliance du patient est bien sûr indispensable vu l'importance de la surveillance.

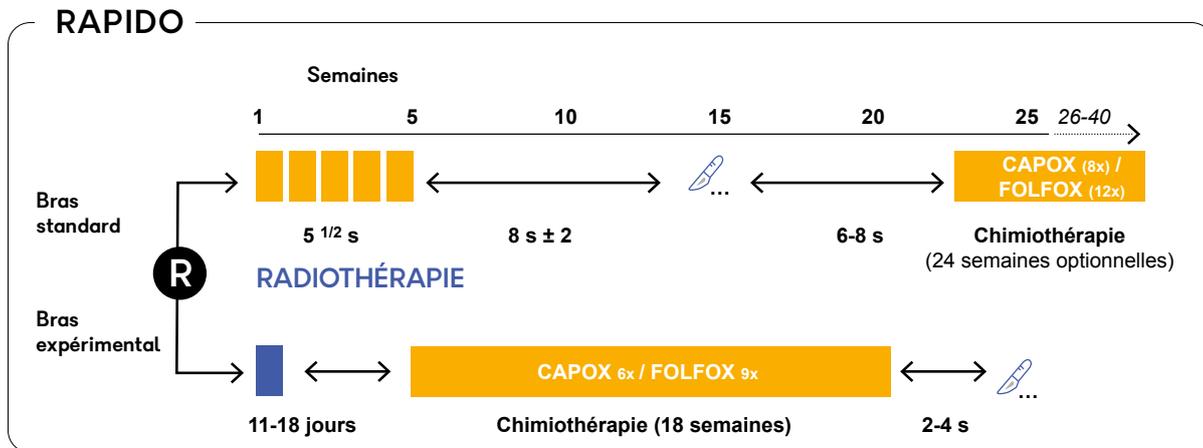
La radio-chimiothérapie standard permet une réponse clinique complète dans environ 15% des cas et de ce fait une attitude *watch and wait* ⁽²⁾.

Total Neoadjuvant Therapy (TNT)

En 2020, 2 études de phase III, RAPIDO ⁽³⁾ et PRODIGE 23 ⁽⁴⁾, ont été présentées et publiées.

L'étude RAPIDO compare 2 traitements néo-adjuvants :

- soit une radiothérapie courte sur 5 jours suivie de 9 cures de chimiothérapie de type Folfox (association de 5FU et d'oxaliplatine), qui est habituellement proposée en post-opératoire en cas de ganglions positifs,



Bras standard : semaines 1-6: 28x1.8 Gy ou 25x2 Gy 5j sur 7 combinés avec capécitabine 2X/j, 825 mg/m² J 1-33-38.
Bras expérimental : semaine 1: 5x5 Gy, sem 3-20: 6x CAPOX (capécitabine 2X/j, 1000 mg/m² J1-14 2 semaines sur 3, oxaliplatine 130 mg/m² J1 avec J1=J21, ou 9x FOLFOX4

figure 1 – Schéma de l'étude RAPIDO. Après la randomisation (R), les patients traités dans le bras standard ont bénéficié d'une radiothérapie longue combinée à une chimiothérapie de type CAPOX (capécitabine orale et oxaliplatine). Les patients dans le bras expérimental ont bénéficié d'une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie de type CAPOX ou FOLFOX. Adaptée d'après Hospers G et al, ASCO 2020 ⁽⁵⁾

- soit une radio-chimiothérapie longue (correspondant au bras standard).

Les patients inclus dans cette étude présentaient une maladie localement avancée sur base de l'IRM avec au moins un des critères suivants : T4, invasion vasculaire intramuraire, N2 (> 4 ganglions +), invasion du fascia recti ou encore volumineux ganglions latéraux. Cette étude a montré une augmentation significative des réponses complètes avec le traitement TNT (28% versus 14%) et une diminution significative des récurrences métastatiques sans toutefois permettre une augmentation de la survie globale, ni une diminution des récurrences locales (figure 1).

L'étude PRODIGE 23 a, elle aussi, comparé 2 traitements néo-adjuvants :

- soit une chimiothérapie première de type Folfirinox (association de 5FU, d'oxaliplatine et d'irinotécan) à raison de 6 cures, suivie d'une radio-chimiothérapie longue
- soit d'une radio-chimiothérapie longue seule (bras standard).

Les patients inclus présentaient une maladie localement avancée sur base de l'IRM mais avec des critères plus larges : T3 avancé ou T4.

Comme l'étude RAPIDO, l'étude PRODIGE 23 a montré une augmentation significative des réponses complètes chez les patients traités par TNT (28% versus 12%) et une augmentation de survie sans maladie (diminution du risque de métastase), sans modification du taux de récurrence locale, ni augmentation de la survie globale (figure 2).

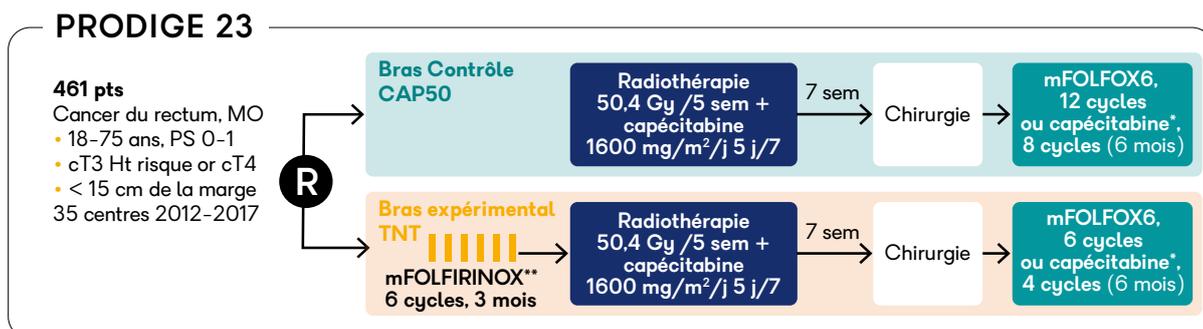


figure 2 – Schéma de l'étude PRODIGE 23. Après la randomisation (R), les patients enrôlés dans le bras contrôle ont reçu une radiothérapie longue associée à une chimiothérapie à base de capécitabine. Dans le bras expérimental, les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie première de type Folfirinox, suivie d'une radiothérapie également associée à une chimiothérapie. Adaptée d'après Conroy T. et al, ASCO 2020 ⁽⁶⁾

Très récemment, une méta-analyse portant sur plus de 2.000 patients présentant un cancer du rectum localement avancé répartis en 8 études différentes (dont RAPIDO et PRODIGE 23) a confirmé que la stratégie TNT améliorerait significativement la réponse pathologique complète, la survie sans signe de récurrence ainsi que le risque de développer des métastases ⁽⁷⁾.

Cette nouvelle attitude préopératoire plus agressive est devenue le standard thérapeutique pour les tumeurs localement évoluées.

Le choix entre les 2 stratégies est cependant difficile et vu l'absence de comparaison entre elles, la réponse scientifique n'existe pas à l'heure actuelle.

Le schéma PRODIGE (une étude française) peut être expliqué par quelques particularités françaises : accès plus difficile à la radiothérapie, tradition en faveur de la radio-chimiothérapie longue et berceau du schéma Folfirinox (développé en France dans le cancer du pancréas).

Le schéma RAPIDO demande un accès facile à la radiothérapie, ce qui est le cas chez nous, nécessite moins de déplacements et utilise une chimiothérapie moins toxique.

Enfin l'étude RAPIDO s'est adressée à des patients présentant des maladies plus évoluées avec des résultats similaires.

A noter qu'aucune des 2 études n'a encore sorti de résultats pour chaque sous-groupe de patients.

La conférence de consensus qui s'est tenue le mardi 5 octobre 2021 à la Clinique CHC MontLégia nous a permis de standardiser notre prise en charge intramuros (tableau 1). Nous avons opté pour le schéma RAPIDO tout en insistant sur l'importance d'une décision au cas par cas en réunion multidisciplinaire (COM) avec un bilan d'extension et une IRM de qualité.

De nombreuses questions restent cependant ouvertes :

- Quelle est la place de la radiothérapie dans les tumeurs du haut rectum ? Bien que ces tumeurs aient été incluses dans les études, l'étude de Kapiteijn en 2001 avait montré que la radiothérapie, chez ces patients, était inutile ⁽⁸⁾. Cependant, en 2009, l'étude CRO7 donnait des résultats contradictoires ⁽⁹⁾. Cette dernière ne montrait pas de différence d'efficacité selon la localisation de la tumeur dans le rectum.
- En cas de tumeurs très symptomatiques, le schéma PRODIGE avec chimiothérapie 1^{ère} plus agressive devrait-il être envisagé ?
- Quelle est l'importance de l'âge et de l'état général du patient dans l'efficacité de ces traitements plus agressifs ? Les études sont adressées à des patients jeunes (âge moyen 62 ans) avec le plus souvent un score de performance OMS à 0.
- Quel est le bon rythme de la surveillance dans la stratégie *watch and wait* ?

Des études sont également en cours sur la chimiothérapie néo-adjuvante « intensive » sans radiothérapie.

CONSENSUS CHC SELON LOCALISATION DE LA TUMEUR PAR RAPPORT À LA LIGNE RELIANT LE BORD SUP. PUBIS ET INSERTION DU MUSCLE RELEVÉUR ET LE STADE		
	Cancer proximal 1/3 proximal	Cancer distal 1/3 moyen et 1/3 distal
cT2N0 cT3aN0	Chirurgie	Radio-chimiothérapie standard Chirurgie 1 ^{ère} si 1/3 moyen débutant (T2N0) RAPIDO si nécessité amputation pour patient jeune OMS 0-1 <i>Watch and wait</i> ?
cT3bcd-T4 MRF+ N+ LPLN+ EMVI+	Chirurgie RAPIDO si T4 ou MRF+ ou CRM < 1 mm Chimiothérapie néo-adjuvante FOLFOX	RAPIDO <i>Watch and wait</i> ? Rare PRODIGE si tumeur très symptomatique ?

tableau 1 – Consensus du CHC pour le traitement des cancers du rectum localement avancés. T3a, Invasion du mésorectum < 1 mm ; b, 1-5 mm ; c, 5-15 mm et d, >15 mm ; MRF+, marge de résection circonférentielle envahie ; N+, ganglions pathologiques dans le mésorectum ; LPLN+, ganglions latéraux pathologiques ; EMVI+, invasion vasculaire extramurale ; CRM, marge de résection latérale.

Cette nouvelle stratégie va sans doute permettre une diminution significative du taux d'amputation abdomino-périnéale pour les tumeurs basses moyennement évoluées grâce au meilleur taux de réponse complète et à la stratégie **watch and wait** ⁽¹⁰⁾.

Cette nouvelle donnée sera donc un argument pour une éventuelle utilisation du TNT pour les tumeurs du tiers inférieur moins évoluées (T2 ou T3a N0) chez des patients demandeurs et informés.

En conclusion, ces 2 nouveaux schémas néo-adjuvants modifient de manière sensible la prise en charge des cancers du rectum évolués non métastatiques.

Une nouvelle fois, il est bon d'insister sur la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire optimale vu l'importance de l'IRM dans le bilan de départ (radiologie) et vu les différentes spécialités concernées par le traitement : gastroentérologie, chirurgie abdominale, oncologie digestive et radiothérapie.

La **réunion pluridisciplinaire d'oncologie digestive hebdomadaire** reste donc l'étape essentielle et incontournable pour décider de la meilleure stratégie thérapeutique pour nos patients.



CONTACT SERVICE D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

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

RÉFÉRENCES

1. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(10): 1319-28.
2. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA et al. A watch and wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol hepatol* 2017; 2: 501-513.
3. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 22(1): 29-42.
4. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicenter, randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 702-15.
5. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (15 suppl): 4006-4006.
6. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 702-715.
7. Shuang Liu, Ting Jiang, Lin Xiao, Shanfei Yang et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist* 2021; 26,- (9): e1555-e1566.
8. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 638-46.
9. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective post-operative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicenter, randomised trial. *Lancet* 2009; 373(9666): 811-20.
10. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (15 suppl): 4008-4008.

L'anatomopathologie dans le cancer du rectum : de la macroscopie aux gènes



Dr Noëlla Blétard
laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Florence Dôme
laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Brigitte Massart
laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Eric Lemaire
laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Véronique Jossa
laboratoire d'anatomie pathologique



Dr Anne Servais
laboratoire d'anatomie pathologique

En pratique, tout prélèvement chirurgical issu d'une intervention chirurgicale pour un cancer du rectum est accompagné d'un formulaire contenant toutes les informations pertinentes du patient et utiles à la prise en charge d'une pièce anatomique. Celle-ci est fixée au formol entre 24 et 48 h, mesurée, décrite et tatouée à l'encre de chine sur la graisse du mésorectum ou sur les zones suspectes d'être envahies (figure 1A).

L'un des points importants de **l'examen macroscopique**, car il est corrélé au risque de récurrence locale, est la description du mésorectum. Son aspect sera décrit comme lisse et régulier, incomplet avec

présence d'une brèche dans le fascia ou adhérent à une structure de voisinage. La dissection se fait en coupe transversale permettant de visualiser la tumeur ainsi que son rapport avec la paroi rectale et le mésorectum. Les ganglions lymphatiques régionaux seront recherchés dans la totalité du tissu graisseux.

L'inclusion de la tumeur dans des blocs de paraffine permet la réalisation d'analyses histologiques, immunohistochimiques et moléculaires ainsi que, parfois plusieurs années après la chirurgie, des tests complémentaires pouvant déboucher sur l'octroi de nouvelle molécule thérapeutique (figure 1B).



figure 1 – Vue macroscopique d'un échantillon de tumeur de rectum.
A : coupe transversale mettant en évidence un épaissement pathologique de la paroi postérieure du rectum. La marge radiaire est tatouée avec de l'encre noire.
B : prélèvement inclus dans un bloc de paraffine.

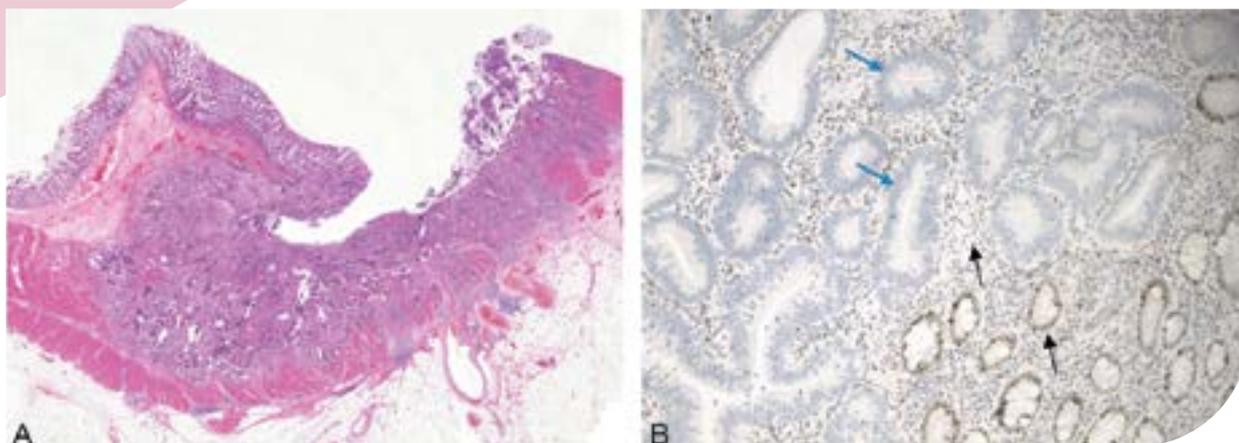


figure 2 – Analyses histologiques d'une tumeur du rectum.

A : adénocarcinome rectal moyennement différencié infiltrant la paroi jusqu'au tissu graisseux du mésorectum.

B : perte d'expression de l'Ac anti-MLH1 dans les noyaux des cellules tumorales (flèches bleues). Les noyaux des glandes normales et des fibroblastes du stroma sont normalement marqués (flèches noires).

L'analyse microscopique permet de déterminer le type de tumeur, sa différenciation, l'extension dans la paroi du rectum et la gradation de la réponse tumorale suite à un traitement de radio-chimiothérapie néo-adjuvante. L'évaluation de la marge circonférentielle est facilitée par l'encre de Chine apposée sur la surface du mésorectum et correspond à la plus petite distance entre cette surface encrée et les cellules tumorales (front d'infiltration directe, embole lympho-vasculaire, infiltration de filets nerveux ou de ganglions lymphatiques) (figure 2A).

Les **analyses immunohistochimiques** les plus fréquentes sont la mise en évidence des protéines du système MMR (hMSH2, hMLH1, hMSH6 et PMS2). C'est un screening rapide du phénotype stable (phénotype MSS ou *proficient MisMatch Repair (pMMR)*) ou non (*phénotype MSI ou déficient MisMatch Repair (dMMR)*) de la tumeur (figure 2B).

Si la tumeur présente une perte d'expression d'une ou deux protéines par rapport au tissu non tumoral, des analyses complémentaires seront réalisées dans un laboratoire de génétique afin d'établir le caractère sporadique dû à une hyperméthylation du promoteur du gène hMHL1 (parfois associée à une mutation V600E du gène BRAF) ou le caractère héréditaire (syndrome de Lynch) qui se caractérise par une instabilité des microsatellites, mise en évidence par PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Les analyses moléculaires ciblant des gènes spécifiques tels que N-RAS, K-RAS, BRAF, réalisés par technique NGS (*Next-Generation Sequencing*) ou par PCR peuvent être réalisés via le tissu inclus en paraffine mais à la demande du clinicien. Ce statut mutationnel peut se faire sur la tumeur primitive ou sur une métastase (le génome des cancers colorectaux étant assez stable) (figure 3).

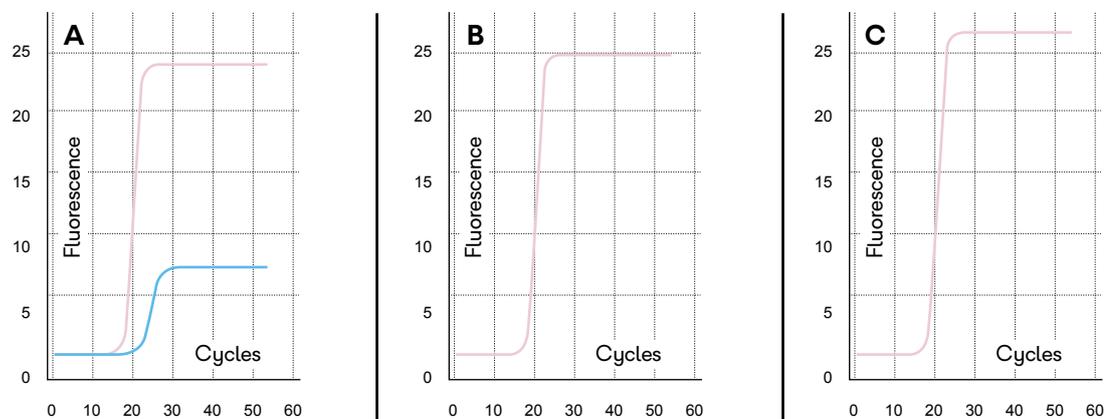


figure 3 – Méthode PCR. Mise en évidence de la mutation G12V du gène KRAS (illustration fournie par le Dr Paridaens, CHR Citadelle).

211013300001A KRAS GENOTYPE: MUTATION DETECTED IN KRAS CODON 12

TARGET		CQ	ΔCQ
— G12V	+	23.19	4.06
— KRAS Total	+	19.12	-

TARGET		CQ	ΔCQ
— KRAS Total	+	18.90	-

TARGET		CQ	ΔCQ
— KRAS Total	+	19.07	-

En outre, l'expression des protéines telles qu'Her-2neu, PDL1, TKR est de plus en plus demandée par les oncologues, permettant d'instaurer des thérapies de 2^e voire de 3^e ligne (figure 4).

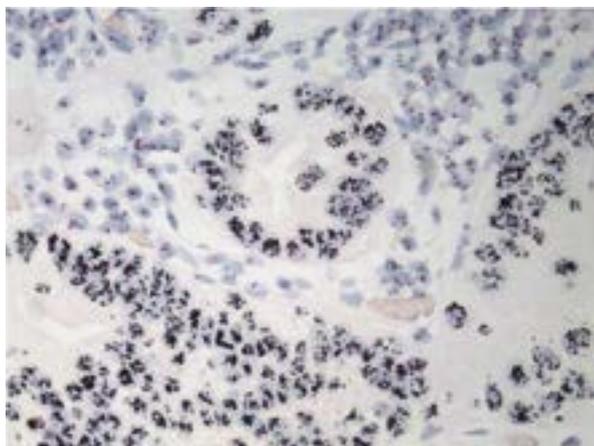


figure 4 – Méthode SISH (Silver in situ hybridization). Amplification du gène Her2Neu (spots noirs) par rapport au centromère (spot rouge) avec un rapport Her2/centromère > à 2 dans les glandes néoplasiques.

RÉFÉRENCES

1. Faucheron JL, Rullier E. Cancer du rectum. AFC 2009: pp 132.
2. Bibeau F, Léger A, Bazill C et al. Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. Ann Pathol 2020; 40 (2): 105-113.
3. Lybaert W, Demols A, Dero I et al. Highlights of the gastrointestinal cancers symposium 2020. Belg J Med Oncol 2021; 15 (5): 226-33.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Annals of Oncology, 2016; 27(8): 1386-422.



CONTACT
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 66 30

Quoi de neuf en imagerie ?



Dr Roland Materne

service d'imagerie médicale



Dr Jean-François Biquet

service d'imagerie médicale



Dr Denis Brisbois

service d'imagerie médicale



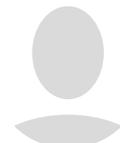
Dr Caroline Coibion

service d'imagerie médicale



Dr Jean-François Goyers

service d'imagerie médicale



Dr Pierre Lamborelle

service d'imagerie médicale



Dr Roxanne Ouhadi

service d'imagerie médicale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue la pierre angulaire de la mise au point locorégionale initiale et après traitement néo-adjuvant du cancer du rectum ⁽¹⁾.

L'examen, réalisé en décubitus dorsal après mise en place d'une voie veineuse périphérique et opacification entérique basse, dure entre 20 et 30 minutes. Il s'agit d'une exploration multiparamétrique en haute résolution avec antenne de surface en réseau phasé centrée sur la tumeur primitive (imagerie pondérée T2 sans suppression du signal de la graisse dans les trois plans de l'espace (figure 1), imagerie de diffusion dans le plan transverse, et imagerie pondérée T1 avec suppression du signal de la graisse avant et après administration intraveineuse d'un chélate de gadolinium dans le plan transverse)

complétée par un balayage ganglionnaire lombo-aortique et pelvien.

Une connaissance anatomique précise du pelvis (appareil sphinctérien, stratification pariétale rectale, jonction ano-rectale, ligne de réflexion péritonéale, fascia mésorectal, aponévrose de Denonvilliers, fascia présacré, voies de drainage lymphatique...) permet de définir l'extension cranio-caudale, circonférentielle, en profondeur et ganglionnaire de la tumeur (stade TNM) mais aussi de documenter d'éventuels éléments de mauvais pronostic (caractère mucineux et envahissement vasculaire) ⁽²⁾.

Sur base de ce compte rendu, soit le patient est orienté directement vers la chirurgie dont la voie

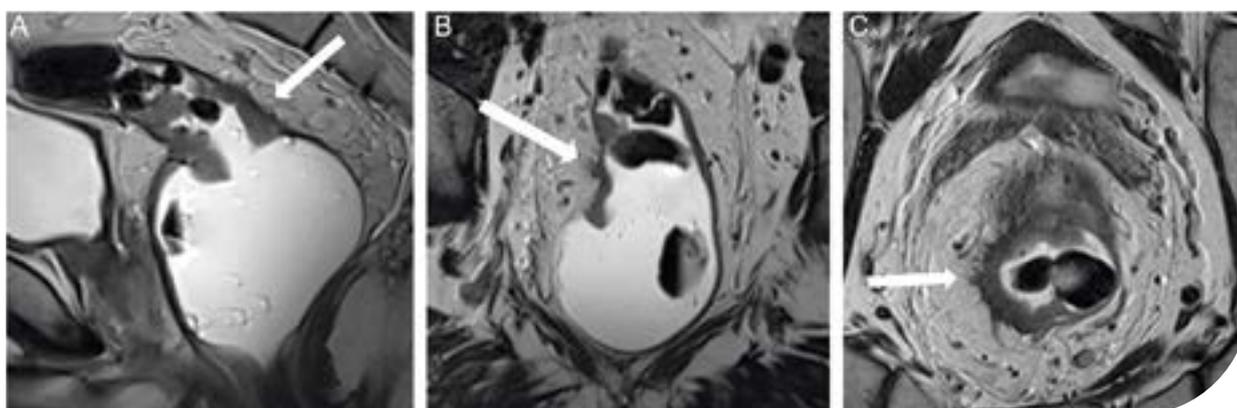


figure 1 – Coupes sagittale (A), coronale (B) et transversale (C) pondérées T2 d'un cancer du 1/3 supérieur du rectum (T3b).

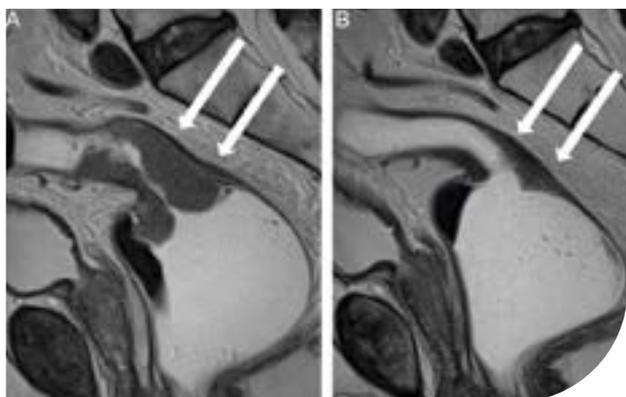


figure 2 – Coupes sagittales pondérées T2 d'un cancer des 1/3 moyen et supérieur du rectum (T3b) avant (A) et après (B) traitement néo-adjuvant.

d'abord sera fonction de la localisation et de l'étendue de la lésion, soit l'IRM pose l'indication d'un traitement néo-adjuvant préalable à toute chirurgie. Après traitement néo-adjuvant, la réponse peut être totale dans 15-38% des cas et partielle dans 50% des cas⁽³⁾ (figure 2). Le rôle de l'IRM est alors primordial pour épargner au patient toute sanction chirurgicale ou pour guider le chirurgien dans son geste qui visera si possible à conserver l'appareil sphinctérien. C'est à ce stade de réévaluation tumorale que l'imagerie de diffusion trouve toute sa place⁽⁴⁾.

L'avenir de l'imagerie du cancer du rectum réside vraisemblablement dans la **radiomique** qui, grâce à l'intelligence artificielle, permet d'extraire, à partir d'images de routine clinique, un grand nombre de données quantitatives parmi lesquelles seront retenus des descripteurs reproductibles⁽⁵⁾. Cette approche reste cependant, à ce stade, en cours de développement et d'évaluation.

RÉFÉRENCES

1. Cianci R, Cristel G, Agostini A et al. MRI for rectal cancer primary staging and restaging after neoadjuvant chemoradiation therapy: how to do it during daily clinical practice. *Eur J Radiol* 2020; 131: 109238.
2. Nikolouzakis T, Mariolis-Sapsaskos T, Triantopoulou C et al. Detailed and applied anatomy for improved rectal cancer treatment. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 431-440.
3. Horvat N, Rocha C, Oliveira B et al. MRI of rectal cancer: tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics* 2019; 39: 367-387.
4. Engin G, Sharifov R. Magnetic resonance imaging for diagnosis and neoadjuvant treatment evaluation in locally advanced rectal cancer: a pictorial review. *World J Clin Oncol* 2017; 8(3): 214-229.
5. Horvat N, Veeraraghavan H, Khan M et al. MR imaging of rectal cancer: radiomics analysis to assess treatment response after neoadjuvant therapy. *Radiology* 2018; 287(3): 833-843.



CONTACT / RENDEZ-VOUS IMAGERIE MÉDICALE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 50
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 10
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 61 00
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 55

Place du PET-CT dans la prise en charge du cancer du rectum



Dr François Renier

service de médecine nucléaire

INTRODUCTION

Cet article a été rédigé sur base des recommandations du Thésaurus de la Société Française de Médecine Nucléaire rédigées en 2018⁽¹⁾. Il reprend point par point les atouts et limites du PET-CT.

1. Tout hypermétabolisme colorectal, lorsqu'il est focal, quelle que soit l'indication initiale de l'examen, doit conduire à la réalisation d'une exploration endoscopique.

Dans l'étude prospective de Van Kouwen et al. incluant 100 patients ayant bénéficié d'une endoscopie pour suspicion de polype colorectal, 33% des dysplasies de bas grade, 76% des dysplasies de haut grade et 89% des carcinomes étaient visualisés sur le PET-CT⁽²⁾.

2. Place du PET-CT dans le bilan d'extension initial du cancer du rectum

Les guidelines internationaux limitent actuellement la place du PET-CT pour cette indication aux patients présentant des anomalies suspectes de

métastases sur l'imagerie conventionnelle ou des métastases connues et résecables, afin de s'assurer de l'absence d'autres sites métastatiques.

La révision de la nomenclature belge en 2016 a élargi les indications reconnues au bilan d'extension du cancer du rectum localement étendu et à l'évaluation pré-opératoire du cancer du rectum avec métastases hépatiques au terme de la chimiothérapie néo-adjuvante.

En pratique, l'intérêt de réaliser un bilan d'extension par PET-CT sera discuté au cas par cas en CMO selon l'état général du patient, les résultats de l'imagerie conventionnelle ou encore du taux de CEA.

Le PET-CT ne modifie en effet pas de manière significative la stadification loco-régionale (T ou N) établie par l'imagerie conventionnelle^(3,4).

Le PET-CT présente en revanche d'excellentes performances pour l'évaluation de l'atteinte métastatique.

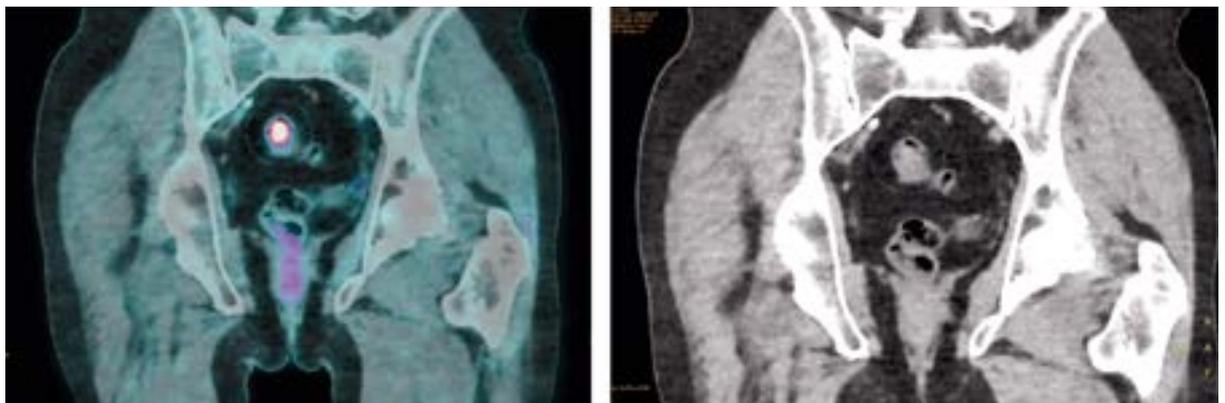


figure 1 – Hypermétabolisme focal sigmoïdien découvert fortuitement. Les résultats anatomopathologiques plaident en faveur d'un adénome tubuleux siège d'une dysplasie de haut grade avec suspicion d'un adénocarcinome intramuqueux.

La réalisation d'un PET-CT dans le bilan pré-thérapeutique du cancer colorectal induit un changement de stratégie thérapeutique chez environ 30% des patients. Ce changement d'attitude thérapeutique consistera le plus souvent en l'annulation d'une chirurgie inutile lors de la découverte de métastases^(5,6).

3. LE PET-CT est recommandé dans le bilan préopératoire des récidives locales et métastatiques des cancers colorectaux

Le PET-CT est plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour détecter les sites de récidives.

Les sites de récidives correctement identifiés par le PET et non identifiés ou indéterminés en TDM correspondent souvent à des récidives dans la région pré-sacrée, à des ganglions lombo-aortiques, à des nodules péritonéaux, à des récidives hépatiques au niveau des sites de traitement par radiofréquence ou encore au niveau de l'anastomose digestive.

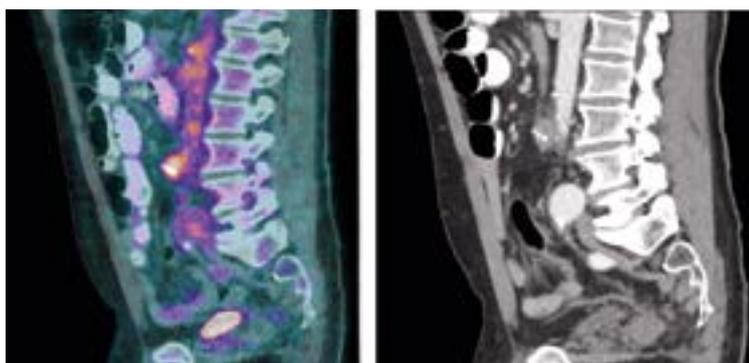


figure 2 – découverte au PET-CT d'une récidive ganglionnaire lombo-aortique gauche isolée, confirmée à l'analyse pathologique après biopsie rétropéritonéale par voie transcutanée, avec des marqueurs tumoraux négatifs.

Le PET-CT modifie la prise en charge thérapeutique chez 29% des patients dans la situation de détection de récidive du cancer colorectal, le plus souvent dans le sens d'une chirurgie annulée en raison de la découverte d'autres sites métastatiques⁽⁷⁾.

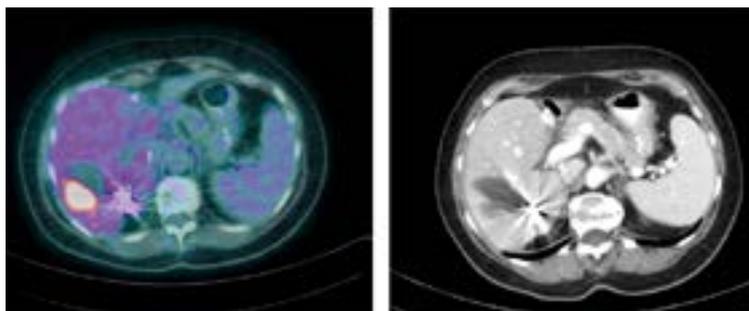


figure 3 – Détection d'une récidive métastatique hépatique sur le versant postérieur d'une plaque photopénique d'allure cicatricielle post-radiofréquence.

4. Evaluation de la réponse thérapeutique

4.1. Après radiofréquence des métastases hépatiques

Le PET-CT permet d'évaluer de manière très précoce (24-48 h) la présence d'une lésion résiduelle après radiofréquence; il présente par ailleurs des performances supérieures à la TDM pour prédire l'efficacité du traitement à un an.

Afin d'évaluer de manière plus tardive la réponse à un traitement par radiofréquence, un délai de minimum 6 semaines est recommandé afin de limiter le risque de faux positifs en lien avec la formation d'un tissu de granulation périphérique.

4.2. Évaluation après radio-embolisation des métastases hépatiques

La réponse métabolique au PET-CT des métastases hépatiques traitées par microsphères marquées à l'yttrium 90 est un facteur prédictif de survie globale.

4.3. Évaluation de la réponse au traitement du cancer colorectal métastatique

Le PET-CT présente d'excellentes performances pour l'évaluation précoce du traitement du cancer colorectal métastatique; par exemple après une seule cure de chimiothérapie ou par inhibiteurs des tyrosines kinases (figure 4). En particulier, il permet une identification fiable des non répondeurs.

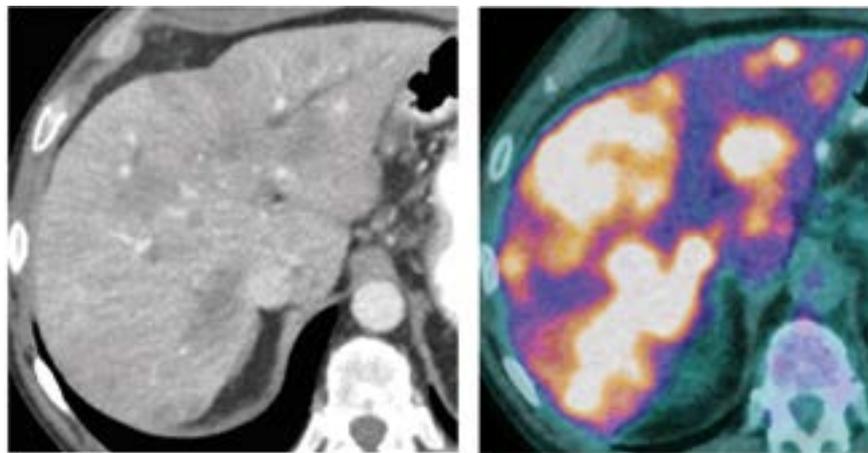
Il présente aussi de bonnes performances, supérieures à celle de l'imagerie morphologique, pour prédire la réponse histologique d'un cancer du rectum localement avancé traité par radio-chimiothérapie; un délai d'au moins 7 semaines après la fin du traitement doit être respecté pour réaliser un PET-CT, et, bien entendu, celui-ci doit être comparé à l'examen PET-CT pré-thérapeutique.

5. Planification de la radiothérapie

Le PET-CT réalisé lors du bilan initial pourra être proposé pour améliorer la définition des volumes d'irradiation et de surimpression avant la radiothérapie du cancer du rectum.

Le PET-CT présente en effet la meilleure corrélation avec les dimensions anatomopathologiques de la pièce opératoire; il présente en outre la plus faible variabilité inter-observateur.

PET-CT pré-chimiothérapie



PET-CT post-chimiothérapie

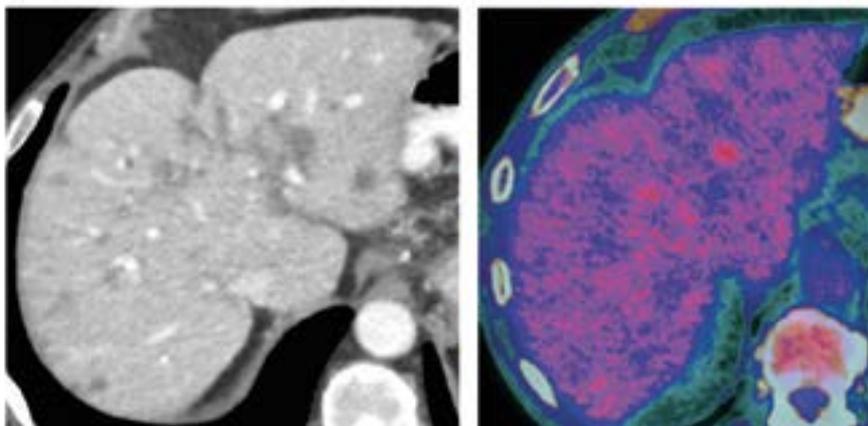


figure 4 – Réponse métabolique complète après chimiothérapie d'une carcinomatose hépatique avancée dans le cadre d'une néoplasie rectale.

RÉFÉRENCES

1. SFMN > Utilisation de la TEP en cancérologie > THÉSAURUS VERSION 09.05.2018. <https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/guides-et-recommandations>.
2. Van Kouwen MC, Nagengast FM, Jansen JB, et al. 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3713-7.
3. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S et al. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000; 7:85-7.
4. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:859-67.
5. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C et al. Diagnostic accuracy and impact on management of [18F]-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan; 42 [1]:152-63.
6. Petersen RK, Hess S, Alavi A et al. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4(5):471-482.
7. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41:1177-89.



**CONTACT / RENDEZ-VOUS
MÉDECINE NUCLÉAIRE**

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

Tous en fête !

Les jeunes patients du service d'hémo-oncologie pédiatrique avec leurs frères et sœurs dans les montagnes suisses..



Dr Christophe Chantrain

service d'hémo-oncologie pédiatrique



Alexandre Dondonne

étudiant en master 3 de médecine (ULiège) et animateur au camp Fratrie 2021



Mathilde Longrée

étudiante en master 3 de médecine (ULiège) et animatrice au camp Fratrie 2021

Depuis 2017, le service d'hémo-oncologie pédiatrique organise avec l'asbl Cap Espérance des camps de montagne pour les enfants atteints d'un cancer ou d'une maladie du sang, accompagnés de leur fratrie.

En 2020, le séjour avait malheureusement dû être annulé suite à la pandémie Covid-19. Cette année, enfants, médecin, infirmière et animateurs étaient déterminés à concrétiser l'aventure ! C'est ainsi que du 3 au 11 juillet, 31 enfants accompagnés d'une équipe médicale, d'une équipe cuisine/logistique et de 11 animateurs ont pu vivre une expérience formidable au milieu de sommets de 4.000 mètres.

Pour les enfants malades, ainsi que pour leurs frères et sœurs, ce voyage est d'abord un ressourcement. Découvrir la nature, les montagnes, marcher dans la neige en plein été, faire des grands jeux, participer à des veillées au coin du feu, tout en maintenant les traitements... Une belle façon de dépasser la maladie ! Vivre en groupe, avec ses frères et sœurs, retrouver sa place, se faire de nouveaux amis, passer du temps avec l'infirmière ou le médecin dans un décor différent, jouer, s'amuser en toute sécurité... Un beau clin d'œil à la vie !

Pour les adultes, que ce soient les professionnels de l'hôpital, les membres de l'intendance ou les animateurs, ce camp est aussi une merveilleuse leçon de vie. Pour l'illustrer, nous donnons la parole à 2 des 11 étudiants en médecine qui ont préparé et animé le camp Fratrie 2021 autour du thème *Tous en Fête*... Une belle manière de rattraper les festivités de 2020 !

Alexandre Dondonne, étudiant en master 3 de médecine à l'ULiège

Il est difficile de décrire avec des mots la richesse tant émotionnelle qu'humaine du camp Fratrie. Chaque jour, chaque heure, chaque minute passée avec les enfants, les animateurs, l'intendance, bref la communauté présente sur le camp, était unique. Sans même le savoir, nous étions tous sans aucun doute en train de vivre une des plus belles aventures de notre existence, proches les uns des autres.

En tant que futur médecin, je peux dire que j'ai choisi de travailler dans le monde médical avant tout pour faire de ma vie une expérience humaine. C'est donc, à mon sens, un métier qui demande beaucoup de capacités relationnelles. Comme toute compétence, c'est avec l'apprentissage qu'on acquiert, qu'on grandit et qu'on peut, petit à petit, améliorer ses qualités en communication, empathie et en relations humaines.

L'apprentissage que j'ai pu acquérir sur le plan humain en quelques mois lors de mes stages est minime en comparaison de ce que m'a apporté le camp Fratrie sur l'espace d'une dizaine de jours seulement. On se retrouve plongé dans une bulle où l'empathie et l'entraide sont les maîtres mots. C'est un retour à l'essentiel, au vrai. Ces enfants nous permettent de partager des moments et des conversations sans tabou, sans non-dit et très souvent placées sous l'œil de la bienveillance. En tant que médecin, je pense qu'il est essentiel de pouvoir accueillir et écouter le patient sans aucun a priori, afin de pouvoir offrir à tout un chacun une prise en charge de qualité égale. Encore une fois, cette capacité de discernement entre ce que j'interprète et ce qui est réel est au centre de ce que l'on vit au camp Fratrie. Durant cette longue semaine, le jugement et la critique de l'autre sont pratiquement

absents. Chacun se sent libre d'être celui/celle qu'il est réellement sans besoin de s'inquiéter du regard de l'autre.

Cette expérience permet de se rendre compte – ô combien – la différence ne doit pas être vécue dans la peur de l'autre mais dans l'amour, tant c'est une force puissante pour avancer et faire avancer les autres. C'est une leçon importante à tirer pour le futur, aussi bien dans l'appréhension du patient que dans le travail en équipe en milieu hospitalier.

La médecine est pour moi un métier d'entraide où l'on travaille tous en équipe dans un même but qu'est le confort ou la guérison du patient. J'ai vraiment pu ressentir lors du camp cette énergie de groupe, capable de permettre à chacun de se découvrir des talents, des forces encore insoupçonnées, et surtout qui pousse les plus forts comme les plus faibles à réaliser des choses qu'ils pensaient ne pas/plus être capables de faire.

Bien que ces enfants oublient, le temps du camp, leurs problèmes de santé pour vivre pleinement le voyage, il me semble important de noter qu'il m'a tout de même été permis d'ouvrir par moment la porte aux ressentis d'une personne dans la maladie. C'est une chose pour moi relativement importante. En tant qu'étudiant en médecine, nous sommes systématiquement mis en situation de soignant. Il me semble pourtant fondamental pour une prise en charge, entre autres de pathologies lourdes, de pouvoir échanger avec les personnes sur leur vécu pour pouvoir ainsi appréhender au mieux l'option thérapeutique qui peut leur être offerte.

Cela fait partie des opportunités formidables que m'a apportées le camp Fratrie. De plus, les enfants sont d'une spontanéité rare, laissant une entrée vers leurs sentiments réels face à ce qu'ils vivent en dehors de ce moment d'évasion.

Pour résumer, je pense qu'il faut considérer le camp Fratrie comme un accélérateur de vie. Il permet un apprentissage rapide sur soi-même, sur ce qui



compte vraiment mais aussi sur les valeurs pour lesquelles on doit plaider, dans sa vie privée comme dans sa future vie professionnelle. J'espère qu'il sera donné à tout futur médecin de vivre, ne serait-ce qu'une fois dans sa vie, une expérience humaine aussi riche que celle du camp Fratrie. Certaines leçons ne s'apprenant pas dans les livres.

Mathilde Longrée, étudiante en master 3 de médecine à l'ULiège

Le camp m'a énormément apporté sur le plan humain, il changera probablement la manière dont j'aborderai les patients dans le futur.

En Suisse, j'ai appris qu'un patient n'est pas défini par sa maladie. En participant à ce camp, on se dit qu'on part avec des enfants malades. Mais, dès l'entrée dans le car, la magie opère... La maladie disparaît, ou en tout cas, elle se fait toute petite. On apprend alors à connaître chaque enfant pour ce qu'il est et non à travers le filtre de sa maladie. Les différences se gommant assez vite entre les enfants malades et les frères et sœurs, à tel point qu'il nous arrive de se demander qui est malade et qui ne l'est pas. Chez chacun des enfants, j'ai pu observer la même énergie, la même motivation pour chacune des activités.

Apprendre à connaître chacun d'eux m'a permis de me rappeler l'importance de l'approche médicale centrée sur le patient et non sur la maladie.

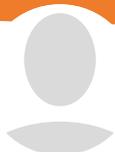
Un autre aspect que je retiendrai pour ma pratique future est l'impact d'une maladie dans l'entourage de l'enfant. J'ai pu observer cela dans les différentes fratries qui ont participé au camp. Chaque frère ou sœur a des réactions différentes : surprotection, besoin d'attention, etc.

J'ai pu participer à deux camps. Ils resteront pour moi une succession de moments inoubliables et très précieux. Ils me donnent le sourire à chaque fois que j'y pense et parfois quelques larmes de nostalgie. Je souhaite à chaque enfant malade de pouvoir vivre cette magnifique expérience.

Toutes les informations concernant les camps Fratrie et la façon de les soutenir sont disponibles sur le site de l'ASBL Cap Espérance (www.capesperance.wordpress.com).



Rêver l'école qui se rend à domicile



Nicolas Labiouse

coordinateur pédagogique de l'École en couleurs (Ecole Robert-Brasseur)
au sein de la Clinique CHC MontLégia



L'École en couleurs organise au sein de la Clinique CHC MontLégia un enseignement maternel, primaire et secondaire pour les enfants hospitalisés en pédiatrie, en chirurgie, en soins intensifs et en hématologie. Ce type d'enseignement à l'hôpital dépend de l'enseignement spécialisé du type 5 (organisé pour les enfants présentant une maladie nécessitant une hospitalisation ou qui sont en convalescence).

La poursuite de la scolarité de l'enfant malade à l'hôpital, à son domicile ou dans tout lieu de convalescence, procure au jeune de nombreux avantages, touchant à la fois aux aspects éducatifs, sociaux et sanitaires, tels que :

- tirer profit d'une activité intellectuelle qui

le détourne de ses soucis de santé et des contraintes associées aux mesures thérapeutiques qui lui sont prescrites

- lui rendre son « statut d'élève », membre d'une « communauté d'apprenants »
- lui éviter une trop grande rupture scolaire, travailler les matières vues par les élèves de son école d'origine, préparer son retour en classe...
- lui donner confiance en ses capacités en maîtrisant davantage la vie hospitalière au travers des activités scolaires et éducatives
- l'aider à se montrer plus disponible à l'égard de l'équipe soignante et plus participatif au traitement

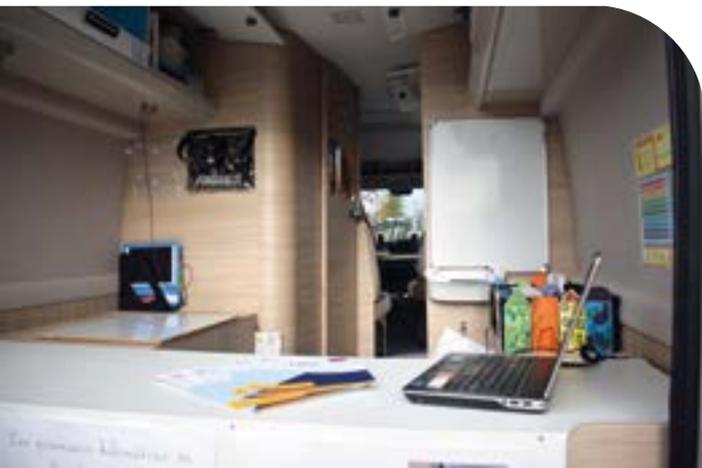
Pour les parents, ce cadre social singulier renforce le sentiment de réussite et de progrès. Dans le cas de certaines pathologies et traitements lourds, comme en hématologie, il n'est pas rare que l'enfant malade, même s'il n'est pas hospitalisé, ne puisse fréquenter son école. Ces périodes peuvent souvent être très longues, de plusieurs semaines à plusieurs mois. Le risque de décrochage est alors bien réel, pour l'élève ne suivant plus les cours ni dans son école d'origine, ni au sein de l'hôpital. Il y avait là une espèce de vide pédagogique. Il y avait, ... parce que depuis cette rentrée scolaire, l'école vient à l'élève.

C'EST MOI QUI CONDUIS, C'EST TOI QUI T'INSTRUIS !

Grâce à l'acquisition et l'aménagement d'un mobil home, nous pouvons maintenant proposer à l'enfant concerné un cadre scolaire quelque peu différent et attrayant en nous rendant soit devant son domicile, soit en un lieu fixé de concert avec les parents (parking d'une grande surface, parking d'un site touristique...).

Le véhicule est équipé d'un large panel d'outils pédagogiques afin d'offrir une réelle prise en charge scolaire de qualité identique à celle que l'on peut offrir dans une classe : matériel informatique, outils de manipulation au service des apprentissages,

L'ÉCOLE VIENT À L'ENFANT MALADE



référentiels, traces des séquences précédentes... Bref, offrir un cadre d'apprentissage adapté et attrayant afin de dynamiser le suivi scolaire proposé.

L'école vient à l'enfant, mais l'enfant va aussi à l'école: un véritable rendez-vous, une rencontre programmée. L'enfant reste ainsi, dans une certaine mesure dans le rythme scolaire, dans une certaine normalité. Ce vide pédagogique est maintenant comblé, alors en route!

L'école mobile a été inaugurée le 13 octobre 2021 en présence du ministre-président de la Fédération Wallonie-Bruxelles, Pierre-Yves Jeholet, et de toute l'équipe de l'école et de la pédiatrie.



Les groupes « Mon hormonothérapie » Une invitation à prendre soin de soi



Maude Vanderveken
psychologue sexologue

L'hormonothérapie intervient à titre préventif suite à la prise en charge d'un cancer du sein hormonodépendant par chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie. Un traitement de cinq ans par hormonothérapie permet en effet de diminuer de manière conséquente les risques de rechute. Or les recherches mettent en avant un taux d'inobservance de 20 % chez les patientes ^(1,2).

C'est en partant d'une prise en compte globale de la patiente sous hormonothérapie, de sa vie, de ses motivations et de ses difficultés que le Groupe santé CHC a mis en place depuis 2019 des cycles d'ateliers organisés de manière pluridisciplinaire. Les ateliers visent à améliorer la qualité de vie des patientes. Plus de 90 % des patientes ayant suivi le programme le recommanderaient.

En septembre, les patientes ont été conviées à une séance d'information sur les effets de l'hormonothérapie dans le cadre d'un cancer du sein ainsi que l'abord de la vie intime et sexuelle le temps du traitement par le Dr Marie-Pascale Graas, oncologue, et moi-même. Les patientes ont répondu à l'appel avec enthousiasme. Le lendemain de la séance d'information, 18 personnes se sont inscrites à un cycle de cinq ateliers thématiques. Ceux-ci ont lieu à l'Espace + à raison d'une fois par mois.

Au menu :

- Mon image corporelle : nutrition et image de soi, animé par une psychiatre et une diététicienne
- Ma peau : gestes à adopter et mise en lumière, animé par une dermatologue et une esthéticienne
- Intimité et vie sexuelle, animé par une gynécologue et une psychologue-sexologue
- Articulations et mise en mouvements, animé par un rhumatologue et une kinésithérapeute
- Mise en commun et perspectives, animé par une psychologue

Le premier atelier, animé par le Dr Sonia Fuchs, psychiatre, et Marion Janssens, diététicienne, a eu lieu le 26 octobre 2021. Les patients ont pu prendre connaissance des ressources du Groupe santé CHC afin de renforcer les leurs. Ceci en profitant de l'émulation du nouveau groupe constitué.

Il s'agit d'informer et de sensibiliser les patients, de les aider à faire face tout en intégrant de nouvelles compétences. Ces ateliers multidisciplinaires et diversifiés permettent aux patients d'une part d'améliorer l'observance de leur hormonothérapie et ainsi leur état de santé, et d'autre part d'améliorer leur qualité de vie.

**TU ME DIS, J'OUBLIE.
TU M'ENSEIGNES, JE ME
SOUVIENS.
TU M'IMPLIQUES, J'APPRENDS.**
(BENJAMIN FRANKLIN)

RÉFÉRENCES

1. Gūth U, Myrick ME, Kilic N et al. Compliance and persistence of endocrine adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131(2): 491-9.
2. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134(2): 459-78

L'Espace + Plus d'activités pour plus de soutien

L'Espace + est un lieu de soutien dédié au bien-être des patients atteints d'un cancer ainsi que de leurs proches. De nombreuses activités sont organisées telles que des cours de sport ou de relaxation. En septembre 2021, différentes activités ont repris telles que l'atelier peinture ou le yoga. D'autres ont démarré comme le Snoezelen.

UNE RECHERCHE DE FONDS CONSTANTE

Afin de pouvoir offrir ces activités, différentes collectes de fonds sont organisées tout au long de l'année.

- La 4^e balade à moto s'est déroulée le 27 juin 2021. Elle a été suivie d'un souper boulets qui a rassemblé 120 couverts et a permis de récolter 4.150€ au profit de l'Espace +.



- Le 1^{er} jogging au profit de l'Espace + a eu lieu ce 26 septembre et a rassemblé 91 participants, joggeurs ou marcheurs, récoltant un montant total de 1.164€.



- La 3^e édition des 24 h vélo, organisée pour la première fois à MontLégia, a permis de récolter la très belle somme de 4.940€ au profit de l'Espace +. 132 personnes ont pédalé pour la bonne cause : patients et anciens patients de la réhabilitation oncologique, familles et amis de ceux-ci, collaborateurs (17 services de l'hôpital représentés!).



CONFÉRENCES ET CYCLES SCIENTIFIQUES

« Le cancer du col de l'utérus : Prévenir – traiter – vivre pendant et après » : la journée de conférences qui s'est tenue à la Clinique CHC MontLégia le 21 septembre 2021 rassemblait 6 intervenants (3 médecins, 1 kinésithérapeute, 1 psychologue et 1 patiente) autour de ce sujet toujours sensible et d'actualité.



OCTOBRE ROSE

Comme chaque année, nous avons sensibilisé nos collaboratrices et nos patientes au dépistage dans nos cliniques et centres médicaux.



NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



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



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



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



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

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

CHC.be

CHO
GROUPE SANTÉ