

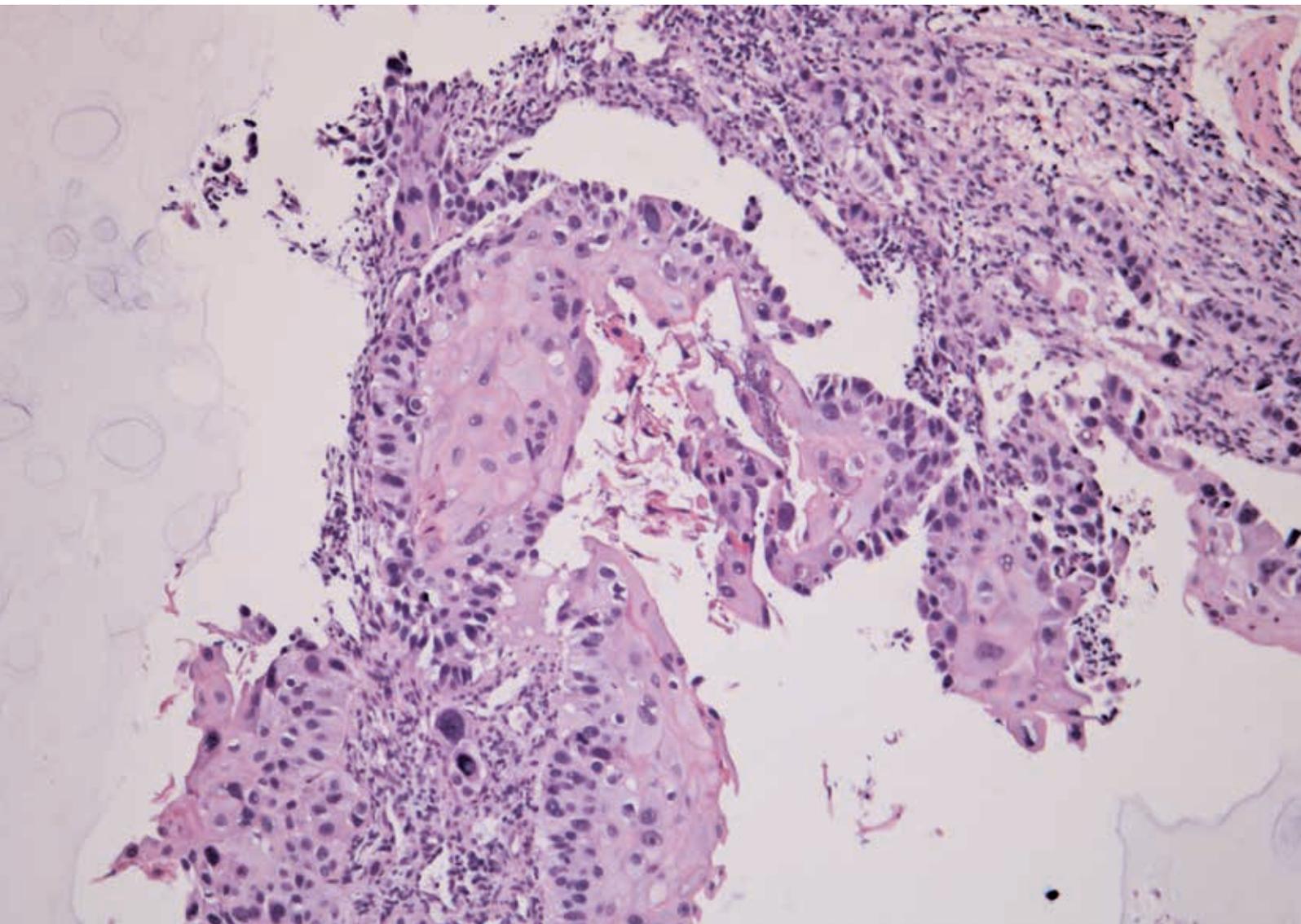
Actualités

onco-hématologiques

du CHC



n° 3 – juin 2018



Sommaire

4

Cancer pulmonaire non à petites cellules: épidémiologie et facteurs environnementaux

Dr Stéphanie Maréchal – candidate spécialiste, assistante en oncologie médicale

8

Rôle de l'anatomie pathologique dans la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules

Dr Florence Dome – service d'anatomopathologie

14

Rôle de l'imagerie dans le dépistage, le diagnostic et la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC)

Drs Jean-François Biquet, Olivier Cornet, Thierry Couvreur – service d'imagerie médicale

19

Diagnostic interventionnel du cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) par biopsie ou ponction transthoracique (PTT)

Drs Olivier Cornet, Thierry Couvreur – service d'imagerie médicale

21

Place du PET-CT dans la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules et l'exploration du nodule pulmonaire isolé

Dr François Renier – service de médecine nucléaire

27

Bilan préopératoire des cancers pulmonaires

Dr Frédéric Fievet – chef de service de pneumologie

30

Intérêt de l'EBUS dans le diagnostic des cancers pulmonaires

Dr Frédéric Fievet – chef de service de pneumologie

32

La chirurgie du cancer du poumon non à petites cellules

Dr Pierre Gérard – service de chirurgie vasculaire et thoracique

34

Radiothérapie et cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)

Dr Jean Vanderick, chef de clinique
Dr Nadine Lombard, consultante en radiothérapie
service de radiothérapie CHU de Liège, site du CHC Saint-Joseph

42

Traitement médical des carcinomes broncho-pulmonaires

Dr Anne-Catherine Davin – service d'oncologie

49

Tabac et cancer bronchique

Dr Thierry Michiels, pneumologue tabacologue
Marie-Rose Porcu, infirmière tabacologue

53

Nouveau programme de revalidation oncologique



Comité de rédaction

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

Coordination scientifique

Dr Christian Focan
Schémas scientifiques: Morgan Collin

Réalisation

service communication du CHC

Illustrations

CHC, Sabine Masciarelli et iStock

Editeur responsable

Dr Marie-Pascale Graas
Rue de Hesbaye 75
4000 Liège

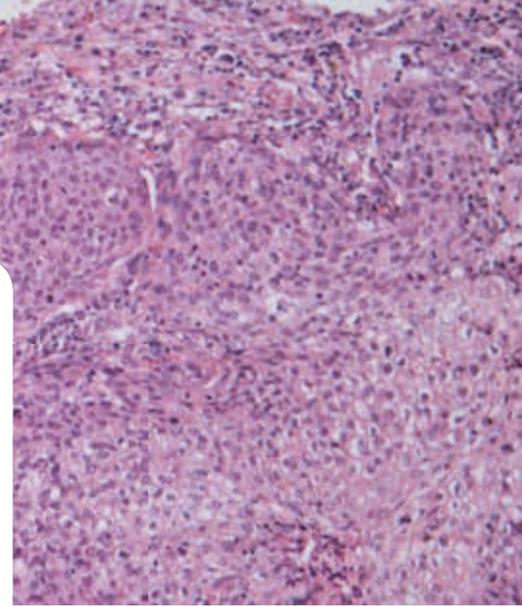
ISSN: 2593-0532

Tiré à 3700 exemplaires
Encre végétale

Graphisme stereotype



- Dr Marie-Pascale Graas – ONCOLOGIE MÉDICALE
- Dr Christian Focan – ONCOLOGIE MÉDICALE
- Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – NEUROCHIRURGIE
- Dr Olivier Plomteux – GASTROENTÉROLOGIE
- Dr François Renier – MÉDECINE NUCLÉAIRE



Le Cancer Pulmonaire Non à Petites Cellules en 2018

*L'absurdité est un plaisir fugace,
comme une cigarette que l'on fume en
riant, tout en sachant qu'elle est nocive.*

Norman Mailer

En 2018, le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme en Belgique. Sa prévalence est attisée par la vague du tabagisme des années 2000.

Durant de nombreuses années, le pronostic des patients qui souffraient de cette pathologie est resté très péjoratif hormis pour ceux qui bénéficiaient d'une prise en charge chirurgicale suite à une maladie limitée. De plus, si de nouvelles molécules de chimiothérapie voyaient le jour, la seule avancée qu'elles offraient aux malades était une toxicité moindre mais la survie globale ne changeait guère puisque la survie à 5 ans était de moins de 15% pour les stades III et moins de 5% pour les stades IV avant 2005.

Aujourd'hui, le vent a tourné. Ainsi, les avancées techniques en radiologie et en médecine nucléaire permettent de poser un diagnostic plus précoce et précis de la tumeur primitive mais aussi des lésions métastatiques. Les techniques chirurgicales se sont améliorées notamment en réduisant les complications post-opératoires. Les schémas thérapeutiques par radiothérapie ont évolué avec une place de plus en plus importante pour la radiothérapie stéréotaxique.

Mais les progrès les plus remarquables sont dus à la biologie moléculaire qui a permis d'identifier différentes mutations génétiques, exprimées ou non par les cellules cancéreuses. Depuis la découverte en 2004 du gène de l'EGFR et par la suite des voies dites de transduction (KRAS, BRAF, MEK, mTOR) ou d'autres dites de translocation (ALK, ROS1, RET), le développement de thérapies ciblées a considérablement modifié la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules.

Une deuxième vague révolutionnaire est arrivée en 2017 avec la confirmation que l'immunothérapie devenait le traitement de référence au point de remplacer la chimiothérapie chez de nombreux patients métastatiques en première ou deuxième ligne de traitement. Les chiffres se sont envolés que ce soit au niveau du taux de réponse globale mais aussi au niveau de la survie sans progression alors que les effets secondaires restent limités et gérables le plus souvent. Les défis futurs seront d'identifier de nouveaux biomarqueurs de réponse, d'étudier des combinaisons qui permettront de bloquer différents points de contrôle immunitaire ou de trouver de nouvelles associations thérapeutiques entre les thérapies ciblées, l'immunothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Malheureusement, deux ombres restent au tableau des cancers pulmonaires : le mésothéliome pleural même si l'immunothérapie offre quelques lueurs d'espoir et le cancer pulmonaire à petites cellules qui conserve un pronostic très mauvais.

Enfin, nous sommes interpellés par la rareté des campagnes en matière de prévention contre le tabagisme notamment auprès des jeunes, la faiblesse des moyens consacrés pour aider les patients afin qu'ils ne fument plus avant le développement d'un cancer mais aussi après un traitement puisque les études ont montré une diminution alors du risque de récurrence. Ces nouvelles thérapies ont un impact majeur sur le budget des soins de santé. Ne serait-il pas judicieux de réfléchir à des pistes qui permettraient de réduire le nombre de nouveaux cas de cancers pulmonaires en Belgique ?

Par ailleurs, le tabac augmente le risque de nombreux cancers : voies aéro-digestives supérieures, vessie, sein, etc. Le véritable enjeu est donc de diminuer le nombre des fumeurs. Dès lors, le rôle de chacun d'entre nous ne consiste pas à uniquement soigner notre patient et cela, quelle que soit sa pathologie, mais aussi à l'inciter à arrêter son tabagisme.



Cancer pulmonaire non à petites cellules : épidémiologie et facteurs environnementaux

Généralités

Le cancer pulmonaire est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme (après le cancer prostatique) et le 3^e chez la femme (après le sein et le colon). Il s'agit du cancer le plus meurtrier au monde, occupant la tête du classement chez l'homme et la 2^e position chez la femme, après le cancer mammaire. Notons qu'aux Etats-Unis, il occupe la 1^{ère} place chez la femme depuis plusieurs années⁽¹⁾. Si son pronostic est sombre, c'est notamment en raison d'un diagnostic souvent tardif. En effet, la majorité des cancers sont découverts à un stade avancé (20 %), voire métastatique (55 %).

Evolution de la répartition des différents sous-types histologiques

Le cancer du poumon non à petites cellules (non-small cell lung cancer, NSCLC) représente 80 à 85% des cancers pulmonaires, contre 15 à 20% de cancers à petites cellules (SCLC), et regroupe les principales entités histologiques suivantes : adénocarcinome, épidermoïde et carcinome à grandes cellules (figure 1). Notons que le rapport adénocarcinome/épidermoïde s'est modifié au fil du temps. À la moitié du XX^e siècle, l'histologie épidermoïde était largement dominante, suivie par le SCLC. L'adénocarcinome les a progressivement supplantés. Les explications suivantes sont proposées :

- amélioration des techniques diagnostiques (bronchoscopie souple, biopsies sous scanner), permettant des prélèvements plus périphériques
- changements des classifications histologiques (d'« anciens » cancers à grandes cellules devenant des adénocarcinomes)
- diminution du tabagisme chez l'homme, la consommation de tabac étant fortement liée à l'histologie épidermoïde
- modifications de la composition des cigarettes (tabac blond au pH plus acide, filtres, diminution du contenu en goudron) à l'origine d'une inhalation plus profonde et d'une atteinte plus périphérique des voies respiratoires⁽²⁾. Les cigarettes actuelles comportent davantage de nitrosamines, dont le rôle dans la carcinogenèse de l'adénocarcinome a été démontré⁽³⁾.



figure 1 : Cancers pulmonaires : répartition des différents sous-types histologiques

Incidence et mortalité : les chiffres belges

En Belgique, 8.196 nouveaux cas de cancers pulmonaires ont été diagnostiqués en 2013, dont 70 % chez des sujets masculins. Ces chiffres placent notre pays en tête du classement européen. Du côté des femmes, nous arrivons en 7^e position.

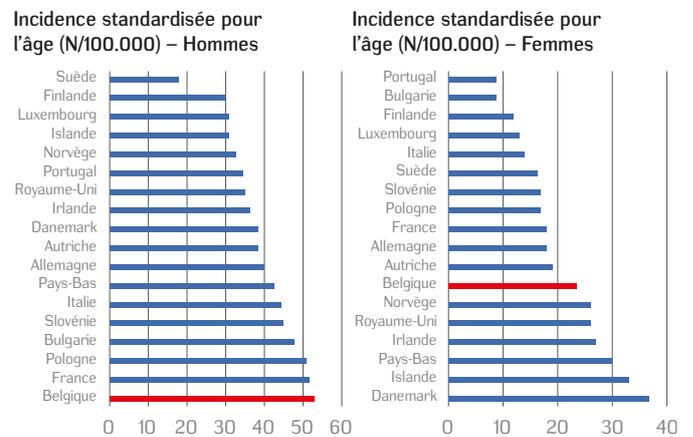


figure 2 : Cancers pulmonaires : comparaison des taux d'incidence standardisés selon l'âge entre différents pays européens⁽⁴⁾

Le risque de développer un cancer varie selon l'âge et le sexe. Ainsi, alors qu'il n'y a pas de différence notable si l'on considère les groupes les plus jeunes, le sex ratio (H/F) égale 2 dans le groupe des patients âgés de 50 à 74 ans, avec une incidence en diminution chez l'homme et en majoration chez la femme. Chez les plus de 75 ans, ce rapport s'élève à 5.

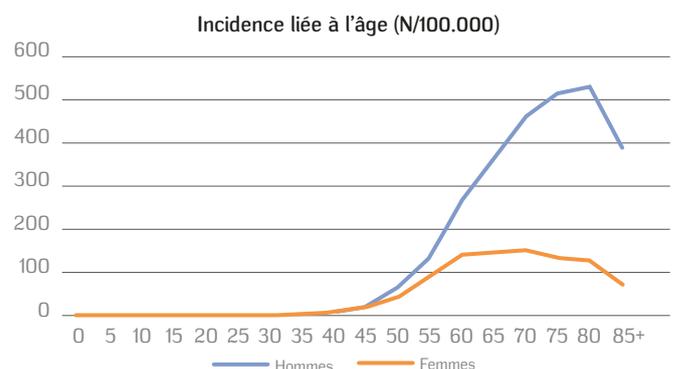


figure 3 – Cancers pulmonaires : taux d'incidence standardisé selon l'âge (N/100.000), Belgique, 2009-2013⁽⁴⁾

En 2012, 6.306 décès liés au cancer du poumon ont été enregistrés en Belgique (73% d'hommes). Malgré l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, la survie à 5 ans chez l'homme ne dépasse pas 16%, contre 23% chez la femme⁽⁴⁾.

Prévisions

L'incidence et la mortalité liées au cancer du poumon semblent en diminution chez l'homme mais en majoration chez la femme (figure 4). Le Registre belge du cancer prévoit une augmentation du nombre absolu de diagnostics dans les années à venir, avec 10.600 nouveaux cas annoncés pour 2025. Toutes histologies confondues, on attend d'ici 2025 une augmentation du nombre de diagnostics par an d'environ 26% (femmes > hommes; adénocarcinomes > SCLC > épidermoïdes; populations âgées > jeunes).

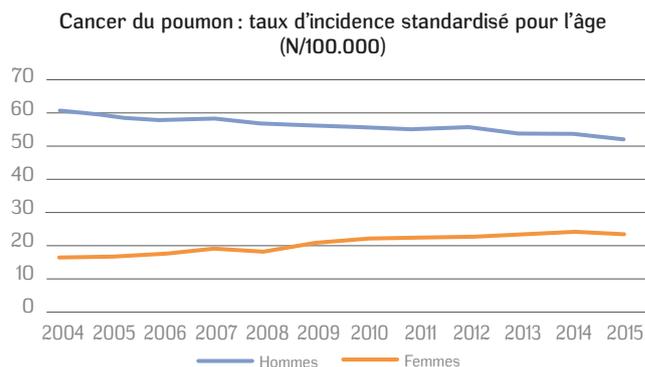


figure 4 – Cancers pulmonaires : évolution de l'incidence selon le sexe (N/100.000), Belgique, 2004-2015⁽⁴⁾

Chez l'homme, on attend une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome et du SCLC et une diminution de l'incidence de l'épidermoïde. Chez la femme, par contre, une progression est à craindre pour tous les sous-types histologiques (figures 5 et 6)⁽⁵⁾.

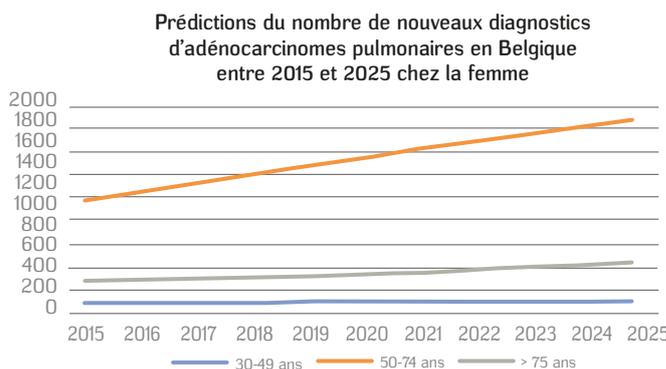
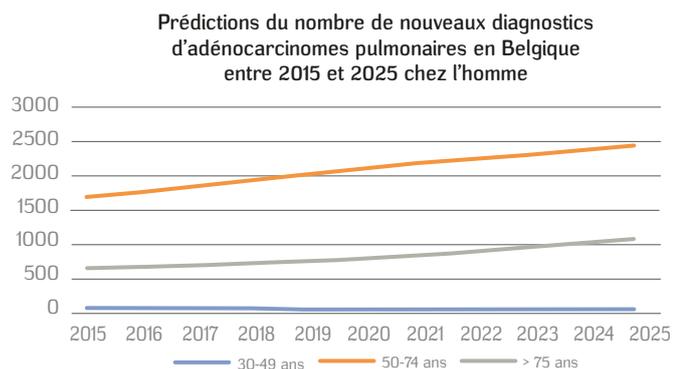
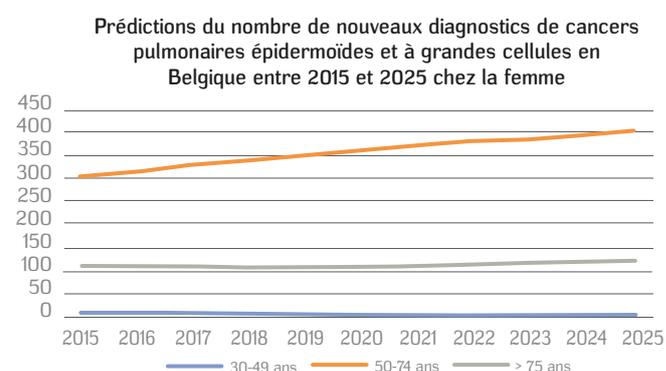
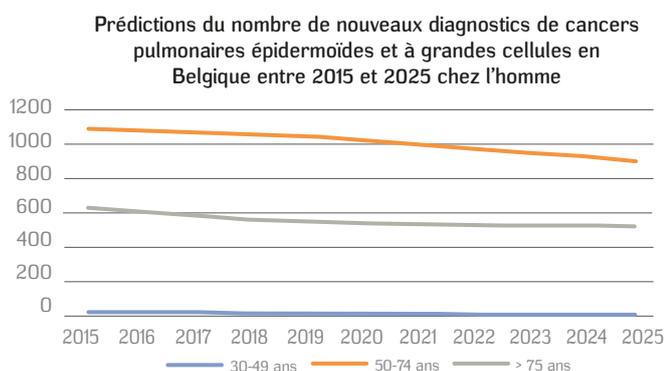


figure 5 – Prédictions du nombre de nouveaux diagnostics de cancers pulmonaires, selon le sexe, l'âge et l'histologie, Belgique, 2015-2025⁽⁵⁾

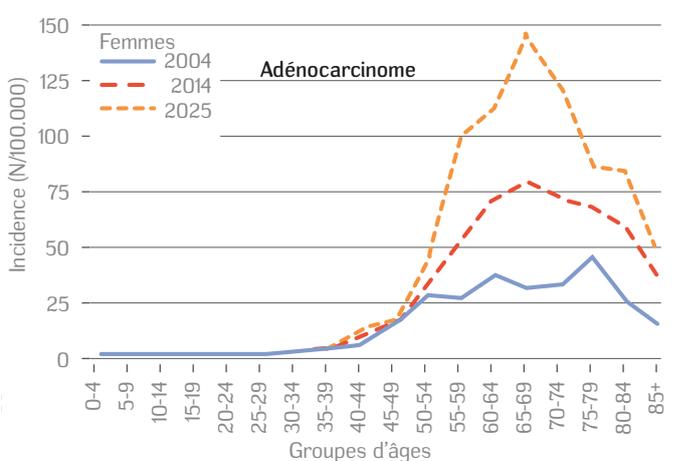
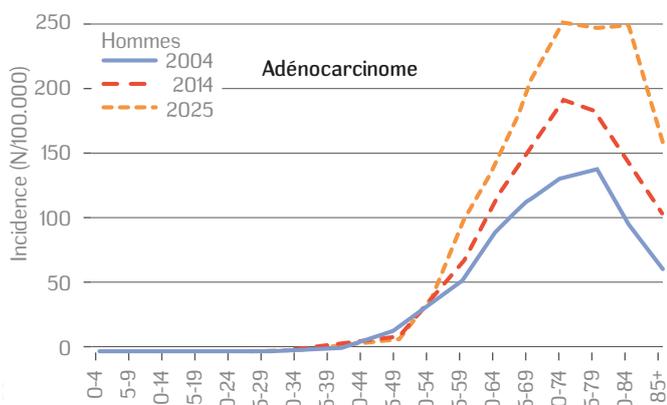
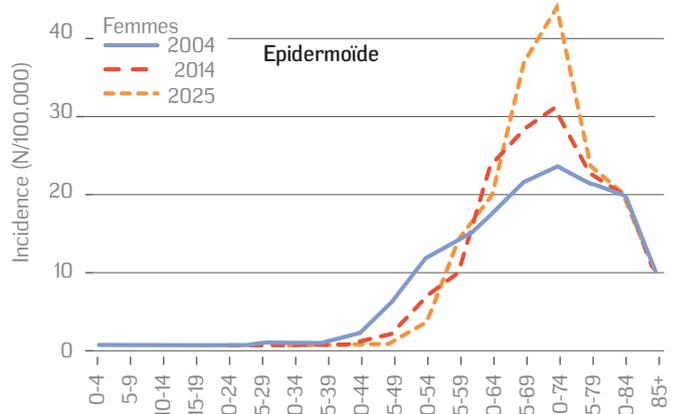
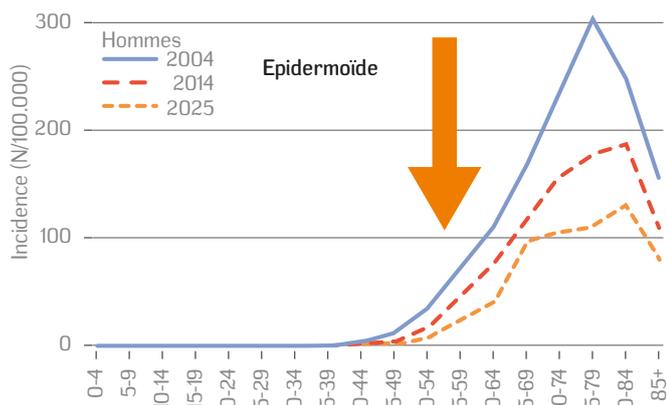


figure 6: Taux d'incidence observés et attendus, selon le sexe, l'âge et l'histologie, Belgique 2004-2025 (la flèche orange souligne la baisse d'incidence observée et attendue du NSCLC épidermoïde chez l'homme d'ici 2025)⁽⁵⁾

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs étiologiques sont mis en cause dans la carcinogénèse pulmonaire.

Le chef de file en est certainement le **tabagisme**, qu'il soit actif ou non:

- le tabagisme **actif** concerne 1 Belge sur 5. Le rôle du tabac dans la carcinogénèse pulmonaire est établi depuis de nombreuses décennies⁽⁶⁾. Il multiplie le risque de cancer pulmonaire par 15 et est incriminé dans 90% des cas. La presque totalité des épidermoïdes et des SCLC surviennent chez des fumeurs. La durée du tabagisme semble plus déterminante que son intensité. Il est en diminution actuellement chez l'homme mais en majoration chez la femme, et ce depuis les années 1980. On note une diminution du tabagisme dans les pays développés mais une majoration dans les pays en voie de développement (figure 7).
- le tabagisme **passif** constitue une entité carcinogène à part entière et est responsable de 50.000 décès par an dans le monde. On estime qu'un quart des cancers du poumon des non-fumeurs lui sont imputables. Les conjoints des fumeurs seraient plus à risque de 20 à 50% de développer un cancer⁽⁷⁾. Selon une étude européenne, les enfants exposés au tabagisme de leurs parents présenteraient un risque majoré de développer un cancer pulmonaire à l'âge adulte (RR 3.63)⁽⁸⁾.

Comportement des fumeurs

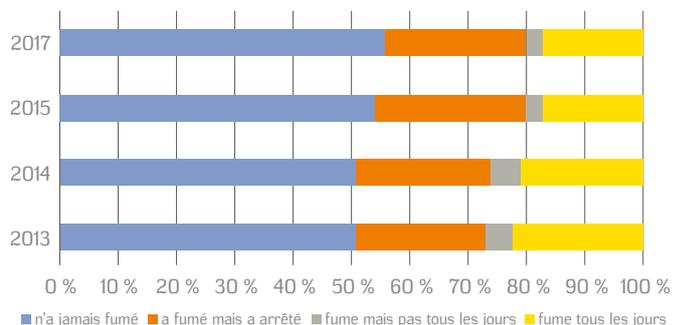


figure 7: Aperçu du comportement des fumeurs, selon une enquête menée pour la Fondation contre le cancer, Belgique, 2017

- les données des études concernant la consommation de **cannabis** sont contradictoires. La difficulté réside dans le fait que la marijuana est généralement mélangée au tabac.

En ce qui concerne les malades non-exposés à la fumée de cigarette, d'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont décrits :

- le **radon**, gaz radioactif inerte, produit de dégradation de l'uranium naturellement contenu dans les roches ou le sol, cause environ 480 décès par an en Belgique. C'est le premier carcinogène domestique à l'origine de la pollution intérieure⁽⁹⁾. La relation entre l'exposition au radon et le cancer bronchique est linéaire et indépendante de l'âge, du sexe et du tabac. Une étude belge a montré que les fumeurs exposés au radon présentaient un risque 4 fois plus grand de développer un cancer par rapport aux fumeurs non exposés⁽¹⁰⁾. Février 2018 a vu la mise en application d'une directive européenne visant à abaisser le seuil de référence d'exposition. Selon l'Agence fédérale de contrôle nucléaire, le nombre de bâtiments concernés en Belgique devrait passer de 21.000 à 36.000 (+80 %).
- l'**amiante** est responsable du développement de mésothéliomes chez les patients non-fumeurs professionnellement exposés et de cancers bronchiques (adénocarcinomes surtout) chez les patients tabagiques.
- la **pollution atmosphérique**: urbanisation et mortalité par cancer bronchique sont liées⁽¹¹⁾.
- les œstrogènes se comporteraient comme des promoteurs tumoraux et des traitements hormonaux substitutifs prolongés pourraient être associés à un risque accru de cancer pulmonaire. Les inhibiteurs de l'aromatase sont à l'étude dans cette indication⁽¹²⁾.
- les **facteurs de risque d'origine professionnelle**: rayonnements ionisants, goudrons, suies de combustion du charbon, certains métaux (arsenic, chrome, nickel...).

Notons que les cancers des non-fumeurs se distinguent de ceux des fumeurs en plusieurs aspects: ils touchent des patients plus jeunes, correspondent plus souvent à des adénocarcinomes, comportent plus fréquemment des altérations génétiques (mutations activatrices des exons 19 et 21 de l'EGFR). Globalement, ces maladies ont un meilleur pronostic⁽⁷⁾.

Après avoir discuté des facteurs environnementaux, signalons que le cancer pulmonaire peut aussi se développer au départ de **lésions parenchymateuses préexistantes** (BPCO, silicose, tuberculose).

Conclusion

Le NSCLC est une pathologie fréquente au pronostic sombre. Son histoire naturelle est étroitement associée à l'usage du tabac, en plus de certaines expositions domestiques et professionnelles. L'intensification de la lutte anti-tabac et de l'aide au sevrage tabagique est capitale afin de diminuer son incidence et sa mortalité.

Soulignons l'inversion du rapport histologique épidermoïde/adénocarcinome au fil des décennies, reflet de la modification des habitudes tabagiques. Le cancer du non-fumeur présente des caractéristiques et une histoire naturelle différentes de celui du fumeur.

Références

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68, 7-30.
2. Kubina M, Hedelin G, Charloux A et al. Les habitudes tabagiques des patients ayant un cancer épidermoïde ou un adénocarcinome bronchique différent-elles? *Rev Mal Respir*, 1999, 16, 539-549.
3. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT et al. Cigarettes smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(21), 1580-6.
4. Cancer Burden in Belgium, 2004-2013, *Belgian Cancer Registry*, Brussels, 2015.
5. Cancer Incidence Projections in Belgium, 2015 to 2025, *Belgian Cancer Registry*, Brussels, 2017.
6. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma – A study of 684 proved cases. *JAMA*, 1950, 143, 329-336.
7. Quoix E, Lemarié E. Epidémiologie du cancer bronchique primitif: aspects classiques et nouveautés. *Rev Mal Respir*, 2011, 28, 1048-58.
8. Vineis P, Airoldi L, Veglia F et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ*, 2005, 330, 277.
9. Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med*, 2010, 67(2), 98-103.
10. Poffijn A, Mak R, Van Hoorne M. Indoor radon exposure and lung cancer in Belgium. *Arch Belg*, 1989, 47(1-4), 104-6.
11. Vineis P, Forastere F, Hoek G et al. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer*, 2004, 111(5), 647-52.
12. Márquez-Garbán DC, Chen HW, Goodlick L et al. Targeting Aromatase and Estrogen Signaling in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155, 194-205.



Rôle de l'anatomie pathologique dans la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules

Est-ce un cancer ?

La première question à laquelle le pathologiste doit répondre, c'est la présence ou non de cellules cancéreuses. En effet, lorsque l'imagerie médicale met en évidence une lésion pulmonaire, elle ne peut à elle seule permettre un diagnostic de cancer. Seul le pathologiste peut affirmer la nature tumorale maligne de la lésion. Afin d'orienter sur l'origine primitive de cette lésion, il est indispensable que le pathologiste ait l'ensemble des renseignements cliniques du patient, incluant ses antécédents.

Sur quel type de prélèvement ?

Malheureusement, à l'heure actuelle, le cancer pulmonaire est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé. On a dès lors l'opportunité de réaliser des prélèvements via des techniques moins invasives telles que EBUS, EUS... mais ceux-ci sont souvent de plus petite taille. Les biopsies peuvent être réalisées au sein de la tumeur primitive comme les biopsies bronchiques, transbronchiques, transthoraciques ou au sein des sites métastatiques (ganglionnaires, hépatiques, cérébrales...). Il arrive parfois que le signe d'appel soit un épanchement et dans ces conditions, le nombre de cellules tumorales est souvent faible, ce qui oblige le pathologiste à économiser au maximum le matériel afin de réaliser l'ensemble des examens complémentaires pour une prise en charge optimale du patient et lui éviter de nouveaux prélèvements parfois traumatisants. L'ensemble de ces prélèvements de petite taille représentent 80% du matériel reçu en anatomie pathologique et les 20% restants sont constitués de prélèvements chirurgicaux⁽¹⁾.

Quelle est l'importance du type histologique ?

Jusqu'au début des années 2000, la seule distinction entre les carcinomes à petites cellules et les carcinomes non à petites cellules était suffisante pour un traitement systémique des cancers pulmonaires.

En 2004, les premières publications concernant des mutations de l'EGFR dans les adénocarcinomes conférant à ces tumeurs mutées une sensibilité particulière aux inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, gefinib) sont publiées avec la première modification de la classification OMS.

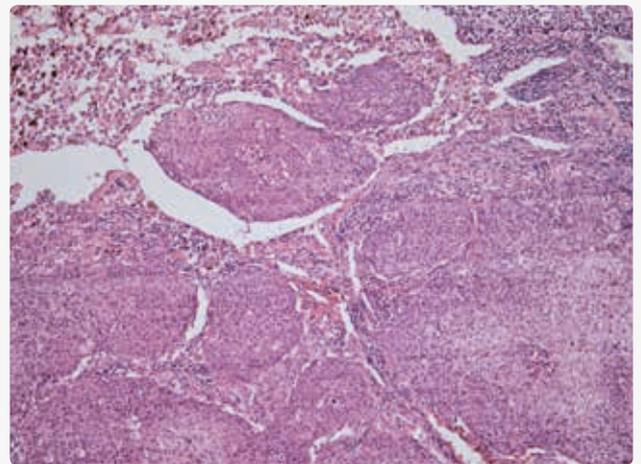


figure 1: Epidermoïde – grossissement 10 fois

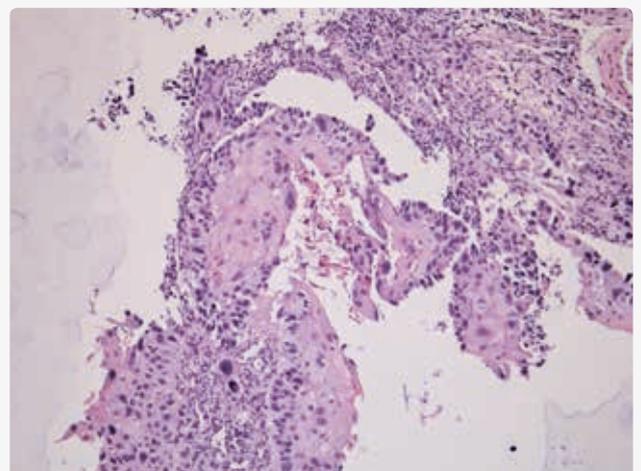


figure 1 bis: Epidermoïde – grossissement 20 fois

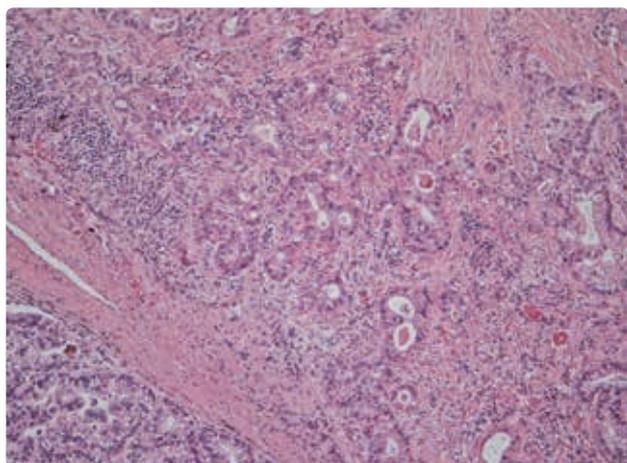


figure 2: Adénocarcinome – grossissement 10 fois

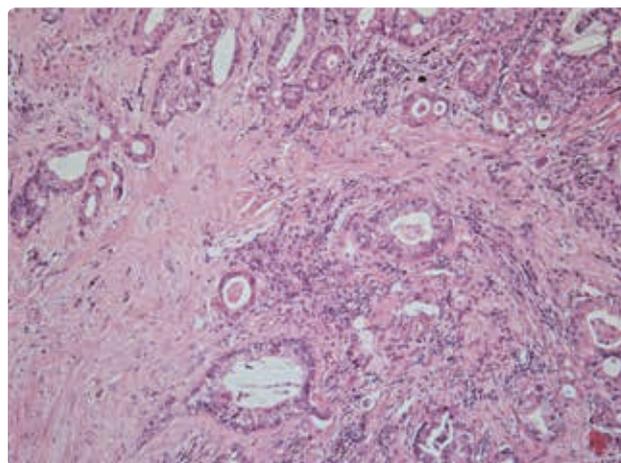


figure 2 bis: Adénocarcinome – grossissement 20 fois

Depuis, de nouveaux médicaments ont fait leur apparition, certains recommandés dans les carcinomes non squameux comme le perimetrexed, impliquant pour les pathologistes de bien distinguer adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes. D'autres anomalies moléculaires ciblées par des inhibiteurs spécifiques (ALK, ROS) ont fait évoluer la classification histomoléculaire des cancers pulmonaires en 2015⁽²⁾.

Le diagnostic histologique peut être fait sur la coloration classique (hématoxyline éosine) mais parfois la tumeur est peu différenciée et nécessite des examens complémentaires comme les examens immunohistochimiques (IHC). Il s'agit d'une réaction qui consiste à créer un couple anticorps-antigène qui va catalyser une réaction avec l'apparition d'un marquage cytoplasmique ou nucléaire au sein des cellules tumorales.

Ces examens doivent être utilisés avec parcimonie afin de limiter l'épuisement du matériel et uniquement pour différencier les adénocarcinomes des carcinomes épidermoïdes et ce pour plusieurs raisons :

- les adénocarcinomes et les carcinomes NOS (not otherwise specified) doivent être testés à la recherche des mutations EGFR.
- les adénocarcinomes sont associés à une meilleure survie avec un traitement par perimetrexed que les carcinomes épidermoïdes.

Les anticorps recommandés dans les guidelines belges et internationaux sont pour les adénocarcinomes le TTF-1 ou Napsin-A et pour les carcinomes épidermoïdes la cytokératine 5/6 et le p40⁽³⁾ (schéma 1).

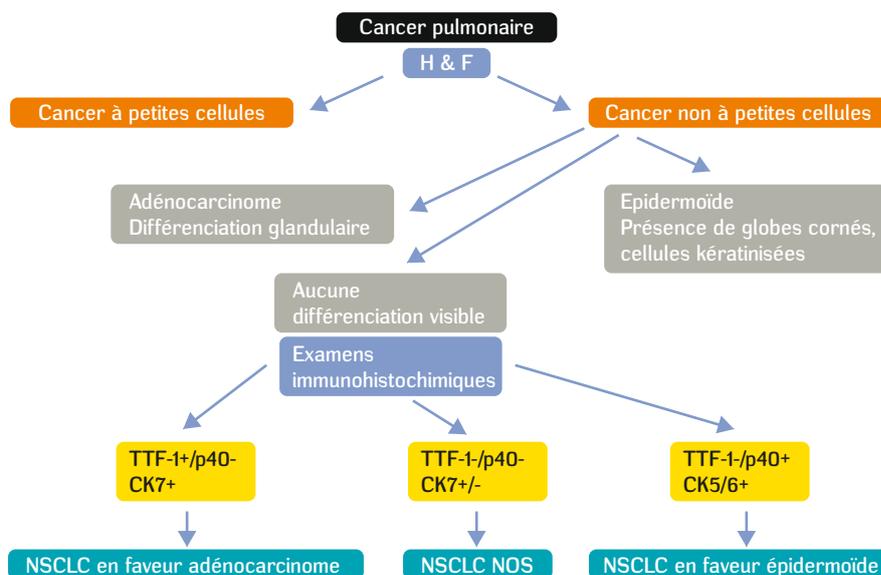


schéma 1: Algorithme de mise au point histologique et immuno-histologique des cancers pulmonaires non à petites cellules

Une fois le diagnostic et le sous-type histologique déterminés, le rôle du pathologiste n'est pas terminé. En effet, c'est le pathologiste qui choisit le meilleur prélèvement pour la réalisation de la biologie moléculaire.

L'immunothérapie est en plein essor dans différents cancers et notamment le cancer pulmonaire. Depuis fin 2017, le pembrolizumab est remboursé en première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules (adénocarcinome et épidermoïdes) de stade avancé (stades III et IV). Pour ce faire, il est demandé un marquage de PD-L1 de plus de 50%.

Il s'agit d'un marquage immunohistochimique d'interprétation délicate puisqu'il porte sur les cellules tumorales qui se mêlent le plus souvent à d'assez nombreuses cellules inflammatoires (schéma 2).

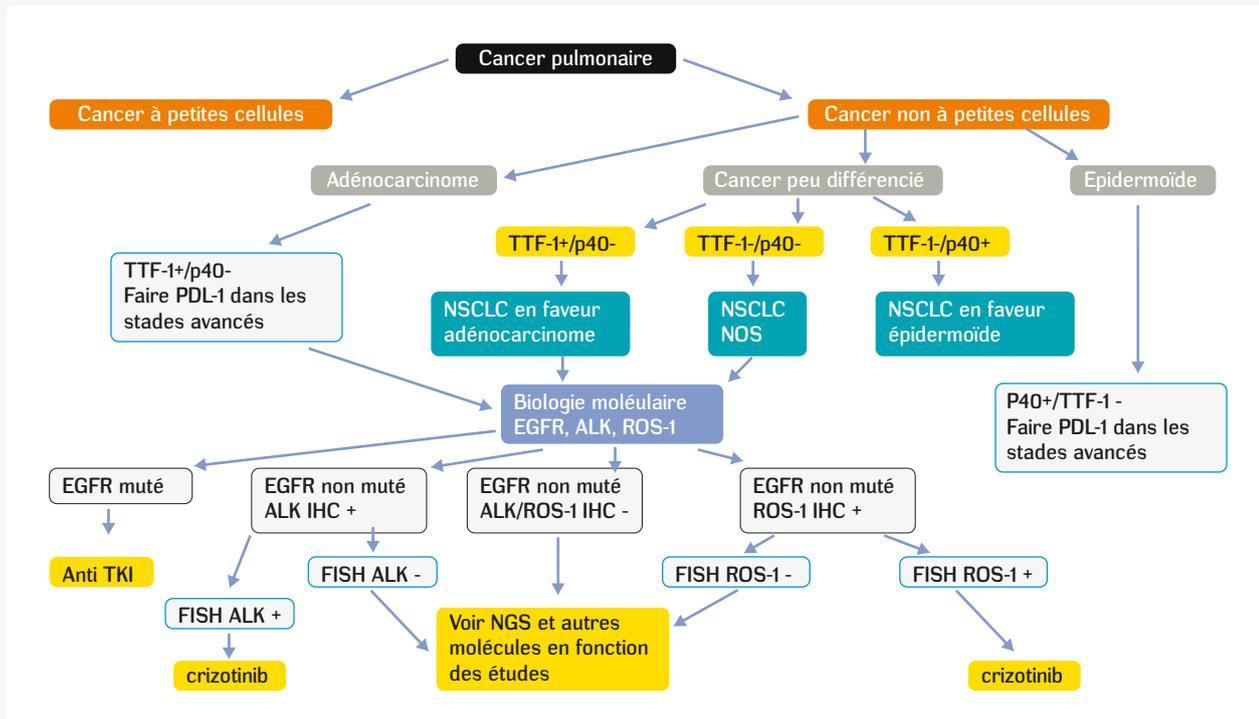


schéma 2: Algorithme de mise au point en immunohistologie et en biologie moléculaire (consensus national belge)

Quand recommander le testing moléculaire?

Le screening des anomalies moléculaires dans les cancers bronchiques non à petites cellules doit tout d'abord tenir compte du type histologique et souvent d'un préscreening IHC. Le pathologiste doit s'assurer de la qualité et préserver la quantité de matériel disponible. Le testing priorisera la recherche des altérations susceptibles de bénéficier de molécules actives sur ces anomalies et susceptibles de les corriger et en accord avec les conditions de remboursement de l'INAMI.

Quelles anomalies rechercher?

Anomalies avec conséquences thérapeutiques directes

→ EGFR

Les deux mutations les plus fréquentes sont les délétions courtes de l'exon 19 et la mutation L858R de l'exon 21. Elles représentent près de 90 % des mutations activatrices d'EGFR. Il arrive que la tumeur devienne résistante au traitement. La mutation de résistance la plus fréquente est la T790M (pour laquelle les TKI de troisième génération sont efficaces). Celle-ci est systématiquement recherchée en cas de progression ou récurrence chez les patients mutés traités par TKI.

→ ALK

Il est recommandé aujourd'hui de rechercher les réarrangements du gène ALK par technique d'hybridation in situ avec fluorescence (FISH). Le cas est considéré comme positif si un réarrangement est observé dans au moins 15 % des cellules tumorales (avec un minimum de 50 cellules analysables). Un préscreening des patients par technique d'immunohistochimie (IHC) est possible en particulier avec les clones D5F3 (Ventana) et 5A4 (Novocastra). Les patients présentant un test IHC positif (2+ ou

3+) seront testés par FISH. En cas de test négatif mais d'un tableau clinique évocateur (patient jeune, non-fumeur...), une technique de FISH peut être réalisée afin d'éliminer un éventuel faux négatif de l'IHC.

→ ROS-1

La FISH est considérée comme le gold-standard pour la détection des réarrangements de ROS-1, sans nécessiter une connaissance a priori de la fusion partenaire. La protéine de fusion est détectable en IHC (clone D4D6 Cell Signaling). Ce réarrangement donne la possibilité d'obtenir un remboursement pour le crizotinib.

Les biomarqueurs émergents

→ KRAS

Les mutations KRAS sont fréquentes dans les cancers pulmonaires (35%, souvent liées au tabagisme). La recherche des mutations KRAS sur les exons 12 et 13 est rapide par technique classique et souvent exclusive avec les mutations EGFR.

→ BRAF

Les mutations BRAF sont rares (4%), les mutations V600E dans l'exon 15 ne représentent que la moitié des mutations. De nouveaux traitements sont en essais cliniques actuellement.

→ Anomalies HER2

Les anomalies des HER2 dans les adénocarcinomes correspondent à de petites insertions dans l'exon 20 (2 à 6%). Une amplification de HER2 peut être observée, en association avec ces mutations de l'exon 20. Ces altérations de HER2 sont exclusives des autres mutations.

→ Réarrangements RET

Les réarrangements de RET peuvent être détectables par FISH. Des résultats prometteurs du ciblage des anomalies activatrices de RET avec le vandetanib ont été publiés.

→ Anomalies du MET

Les anomalies du MET, amplifications, mutations ponctuelles et surexpression par IHC ont été identifiées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, soit de novo, soit comme facteur de résistance aux TKI anti-EGFR ou anti-ALK. Il semblerait cependant que les patients avec des amplifications soient plus sensibles aux inhibiteurs de MET comme le crizotinib.

→ Mutations PIK3CA

Ces altérations sont essentiellement retrouvées dans les carcinomes épidermoïdes⁽⁴⁾.

Comment réaliser toutes ces recherches avec parfois le peu de matériel tumoral disponible sans devoir re-prélever le patient?

Jusqu'il y a peu, chaque mutation était recherchée de manière individuelle mais avec le développement de nouvelles plateformes NGS (next generation sequencing), tout cela est en train de changer.

NGS est un terme générique qui regroupe l'ensemble des techniques récentes de séquençage basées sur un séquençage dit «massivement parallèle». Sous ce terme, on entend séquençage à très haut débit sans a priori: génome complet, exome (séquençage des régions codantes du génome) et RNAseq (séquençage de l'ensemble des ARN messagers) ou séquençage à haut ou moyen débit avec a priori: séquençage ciblé d'un panel défini de gènes.

Cette technique permet de mettre en évidence en une seule fois l'ensemble des anomalies génétiques d'une tumeur en fonction du kit choisi.

Le NGS ciblé permet d'individualiser la présence de sous-populations tumorales. Cette méthode est très spécifique mais manque probablement de sensibilité en particulier dans le cas d'amplifications modérées ou de contamination trop importante par les cellules non tumorales⁽⁵⁾.

Il existe quatre niveaux de pertinence clinique:

1. mise en évidence de mutation actionnable (permettant une action thérapeutique) largement acceptée et présentant une utilité clinique
2. mise en évidence d'altération en cours de validation dans des essais cliniques de phase 2/3
3. mise en évidence d'altération connue mais dont la portée clinique est inconnue
4. mise en évidence d'altération nouvellement identifiée

En fonction de ces résultats, un traitement ciblé peut alors être proposé au patient.

Qu'est-ce que la biopsie liquide?

Ce terme est inapproprié puisqu'il ne s'agit pas d'une biopsie mais simplement d'une prise de sang, ce qui est très facilement réalisable.

Depuis les années 1960, la détection de biomarqueurs tumoraux dans le sang et dans d'autres liquides biologiques (urines, liquide pleural, ascite...) est couramment utilisée à titre diagnostique, pronostique ou pour mesurer l'efficacité d'un traitement anticancéreux. Ces marqueurs sont principalement de nature protéique (CEA, α -foetoprotéine, CA 15-3...), mais depuis les années 1990, il a été montré que l'ADN double brin circule dans le plasma sous forme libre en quantité variable selon les individus et les situations pathologiques dont ils sont atteints. Cet ADN plasmatisque provient en grande majorité des tissus normaux de l'organisme, mais dans certains cas, il provient également du tissu tumoral. L'ADN plasmatisque d'origine tumorale porte les anomalies moléculaires présentes dans la tumeur primitive ou dans les métastases, notamment les mutations ponctuelles, translocations et méthylations, ainsi que leurs évolutions au cours du temps.

Dans la pratique quotidienne, le choix du traitement peut être guidé par les résultats de biologie moléculaire réalisés sur l'ADN circulant. A l'heure actuelle, ces analyses sont réalisées en majorité sur le matériel tumoral issu des pièces opératoires ou de biopsies. La biopsie est un mode d'accès à l'ADN tumoral qui n'est ni sans risque ni sans limite. Outre la morbidité associée à ces gestes invasifs et les délais organisationnels, le matériel tumoral n'est pas toujours présent en quantité suffisante pour réaliser les tests d'immunohistochimie et les tests de biologie moléculaire qui sont de plus en plus nombreux. De plus, le traitement des biopsies et leur fixation altèrent les acides nucléiques et sont fréquemment responsables d'un échec des analyses de biologie moléculaire.

La sensibilité de détection des mutations dans le plasma est de 60% et la spécificité est de 95%. La bonne spécificité confirme qu'un résultat positif en ADN circulant devrait être pris en compte pour la prescription d'un traitement anti-EGFR. Cependant, la sensibilité de détection n'est actuellement pas suffisante pour remplacer les tests moléculaires sur biopsies par l'ADN circulant, et vient plutôt se positionner comme une solution complémentaire ou en l'absence d'alternative.

La sensibilité de détection dépend de plusieurs facteurs: du stade TNM, d'un éventuel traitement anticancéreux débuté avant le prélèvement sanguin, des modalités de conservation du plasma et enfin de la technique utilisée pour l'extraction et l'analyse de l'ADN tumoral plasmatisque⁽⁶⁾.

Actuellement en Belgique, dans le cadre du cancer pulmonaire, la biopsie liquide est essentiellement recommandée dans le suivi des patients traités par TKI en récurrence ou progression à la recherche de nouvelles mutations et/ou recherche de mécanisme de résistance (T790M). En aucun cas, elle ne permet de faire le diagnostic de cancer et encore moins le type histologique.

Que retenir?

- Avec l'apparition des nouvelles thérapies systémiques et ciblées, le rôle du pathologiste est devenu prédominant: du diagnostic au choix du traitement.
- Il est important pour le pathologiste d'avoir l'ensemble des renseignements cliniques: antécédents médicaux, stade clinique.
- Le typage tumoral et la distinction entre adénocarcinome et cancer épidermoïde avec utilisation ou non d'analyses complémentaires (IHC) sont nécessaires pour la bonne prise en charge du patient.
- Il est primordial d'utiliser le matériel tumoral avec parcimonie afin de permettre la recherche de mutations, réarrangements ou translocations pour la prescription de thérapies ciblées.
- L'utilisation du NGS ciblé permet la recherche de l'ensemble des mutations du génome tumoral.
- L'immunothérapie est en plein essor et la prescription de certaines molécules nécessite un examen immunohistochimique particulier.
- La biopsie liquide est actuellement recommandée dans le suivi du patient sous traitement en progression (recherche de résistance acquise comme la mutation T790M) ou pour les patients non biopsiables (lésion difficilement accessible, mauvaise fonction respiratoire).

Références

1. Lantuejoul S, Rouquette I, Brambilla E, Travis W. Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies. *Annales de Pathologie* (2016) 36, 5-14.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
3. Pauwels P, Rimmelink M, Hoton D, et al. Pathological diagnosis and molecular testing in non-small cell lung cancer: Belgian guidelines. *Belg J Med Oncol* 2016;10 (4):123-131.
4. Penault-Llorca F, Tixier L, Perrot L, Cayre A. Stratégie de testing moléculaire des cancers pulmonaires. *Annales de Pathologie* 2016; 36, 73-76.
5. Ulahannan D, Kovac MB, Mulholland PJ, et al. Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. *Br J Cancer* 2013; 109: 827-35.
6. Pecuchet N, Legras A, Laurent-Puig P, Blons H. Place du NGS et de l'AND tumoral circulant dans le testing moléculaire des cancers bronchiques. *Annales de Pathologie* 2016; 36, 80-93.

ancer pulmonaire

Service d'anatomopathologie

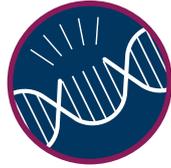
Tél. 04 224 88 70 – 04 224 88 75 – 04 224 88 77

- Le service est joignable du lundi au vendredi, de 7h30 à 17h.
- Les résultats des analyses sont transmis au médecin prescripteur de l'analyse, au médecin de famille ainsi qu'à tout autre médecin en charge du patient. Ils ne sont pas communiqués aux patients.

Our 4-front offensive against cancer



Tumor drivers & resistance mechanisms



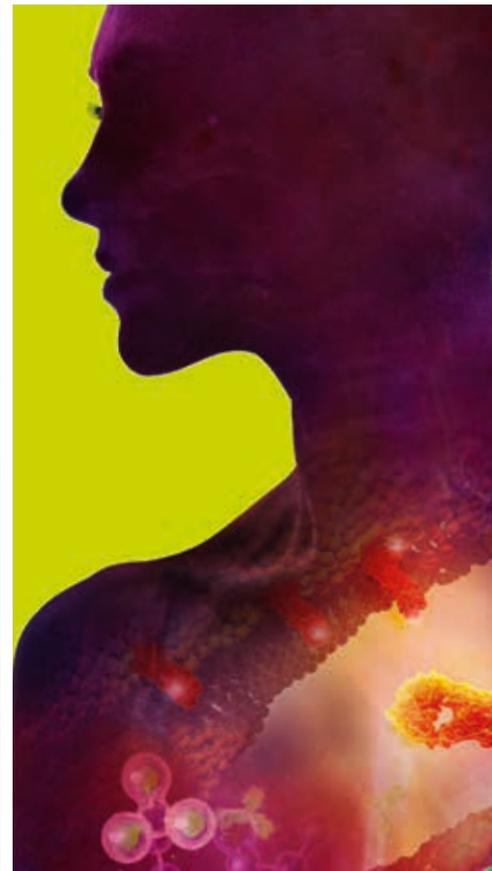
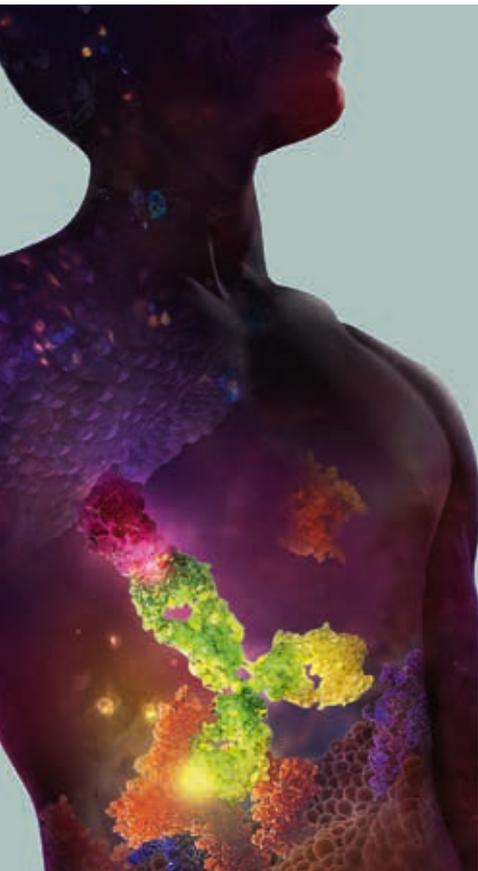
DNA damage response



Immuno-oncology



**Armed antibodies/
Antibody drug conjugates**





→ Drs Jean-François Biquet, Olivier Cornet, Thierry Couvreur – SERVICE D'IMAGERIE MÉDICALE

Rôle de l'imagerie dans le dépistage, le diagnostic et la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC)

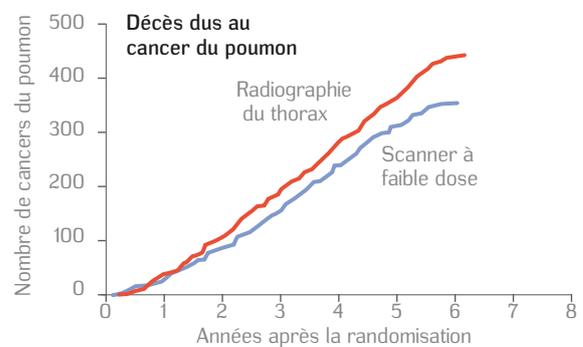
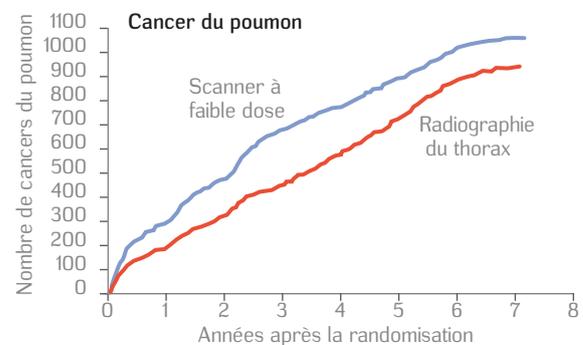
Importance du dépistage

En l'absence de dépistage, le diagnostic de cancer pulmonaire est souvent tardif dans plus de 70 % des cas, au-delà de tout traitement curatif chirurgical⁽¹⁾. Ces données de la littérature sont confirmées par notre expérience clinique. C'est pourquoi la détection et le suivi des nodules pulmonaires dans une population à risque par tomodensitométrie faiblement dosée (CTLD pour CT low dose) ont été implémentés en 2006⁽²⁾.

Au cours d'un essai de dépistage réalisé au CHC par CTLD en 2007 et 2008 sur une population de 1.007 patients tabagiques, nous avons diagnostiqué 20 néoplasies pulmonaires (1,9 % de la population cible) dont neuf étaient curables chirurgicalement. Ce pourcentage, en accord avec la littérature, confirme qu'un tel dépistage diminue la mortalité du cancer bronchique.

L'irradiation de la CTLD est comparable à celle d'une radiographie du thorax face profil, soit 0,3 mSv. Pour mémoire, l'irradiation naturelle d'origine cosmique et tellurique atteint 2 mSv par an.

Quand proposer un scanner faiblement dosé de dépistage ? Il n'existe pas encore de consensus à ce propos, mais il semble raisonnable de proposer cet examen une fois par an chez le fumeur de plus de 50 ans exposé à une tabagie de 30 paquets-année, c'est-à-dire 1 paquet par jour depuis au moins 30 ans. Dans cette population, la CTLD détecte des nodules chez la moitié des patients, dont moins de 1 sur 10 se révélera malin. En effet, la plupart des nodules inférieurs à 6 mm correspondent à des ganglions lymphatiques, des granulomes ou des lésions bénignes inflammatoires. Le suivi de ces patients permet de détecter un cancer chez 2 à 3 % d'entre eux, dont 60 à 80 % sont guérissables par la chirurgie⁽²⁾. Les figures 1A et 1B montrent la supériorité du CTLD sur le dépistage du cancer pulmonaire ainsi que son impact apparent sur la survie des patients (cf. article Drs Vanderick et Lombard : voir p. 34)⁽³⁾.



figures 1A et 1B – (A) nombre cumulé de cancers du poumon et (B) de décès liés au cancer du poumon.

Comparaison entre les patients diagnostiqués par radiographie du thorax (rouge) et CT low-dose

Source: The National Lung Screening Trial Research Team, *Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose computed Tomographic Screening*. N Engl J Med 2011; 365: 395-409

Afin d'obtenir une bonne compliance, il est utile de rappeler que cet examen ne nécessite aucune injection et ne nécessite qu'une apnée inférieure à 5 secondes.

En cas de découverte d'un nodule compris entre 6 et 10 mm, un examen comparatif dans un délai de 3 à 6 mois permet d'en apprécier le potentiel évolutif. Les nodules dont le volume augmente de 30 % sont considérés comme malins et candidats à la résection chirurgicale.

IVA										IVB					M1
M1a					M1b					M1c					
Tumeur controlatérale, épanchement pleural ou péricardique, nodules pleuraux ou péricardiques					Métastase extrathoracique unique					Plusieurs métastases extrathoraciques					Oui
															Métastase distale
															Non
															MO

SCALENE (ipsi-controlatéral)	CONTRO-LATERAL			IPSILATERAL			LOCALISATION	TNM STAGING 8								
	SUPRACLAVICULAIRE	HILAIRE	MEDIASTINAL	SOUS CARINAIRE	MEDIASTINAL	HILAIRE		PERBRONCHIQUE	IA1	IA2	IA3	IB	IIA	IIB	IIIA	
1	1	1	1	-	-	-	-	N3	IIIB				IIIC			
0	0	0	0	1	1	-	-	N2	IIIA				IIIB			
0	0	0	0	0	0	1	1	N1	IIB				IIIA			
0	0	0	0	0	0	0	0	NO	IA1	IA2	IA3	IB	IIA	IIB	IIIA	
Tumeur primaire								T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T3	T4		
Taille (cm)								≤ 1	[1;2]	[2;3]	[3;4]	[4;5]	[5;7]	≥ 7		
Localisation								Pas d'extension proximale			Bronche souche Atélectasie		Bronche souche Atélectasie		Carène	
Stade 0								Aucune			Plèvre viscérale		Cage thoracique Péricarde Nerf phrénique		Trachée, diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, œsophage, vertèbres, nerf récurrent	
TisNoMo								Aucun			Aucun		Même lobe		Autres lobes ipsilatéraux	
Nodules Satellites								Aucun			Aucun		Même lobe		Autres lobes ipsilatéraux	

tableau 1: 8^e classification TNM du cancer pulmonaire non à petites cellules

Nodules pulmonaires découverts de façon fortuite dans une population non ciblée

Les recommandations de la société Fleischner⁽³⁾ (voir p. 18) pour le suivi de ces nodules pulmonaires sont les suivantes.

Les nodules à suivre sont des nodules solides ou en verre dépoli non calcifié non graisseux. Un nodule stable pendant une période de deux ans est considéré comme bénin. Les examens sont réalisés en tomodensitométrie faiblement dosée en coupe millimétriques, ce qui permet un suivi volumique nodulaire. Les nodules en verre dépoli étant de croissance lente, leur suivi peut se prolonger sur une durée de 5 ans. Une augmentation de volume de 30% permet de détecter de façon fiable les lésions malignes (figures 2 et 3).

D'autre part, les images focales en verre dépoli sont de progression très lente et ne sont pas souvent hypermétaboliques (figure 4). Elles correspondent à des foyers d'hyperplasie adénomateuse dont la transformation en adénocarcinome peut être décelée au scanner, par leur croissance volumique, et par la mise en évidence de foyers solides au sein du verre dépoli⁽⁶⁾.

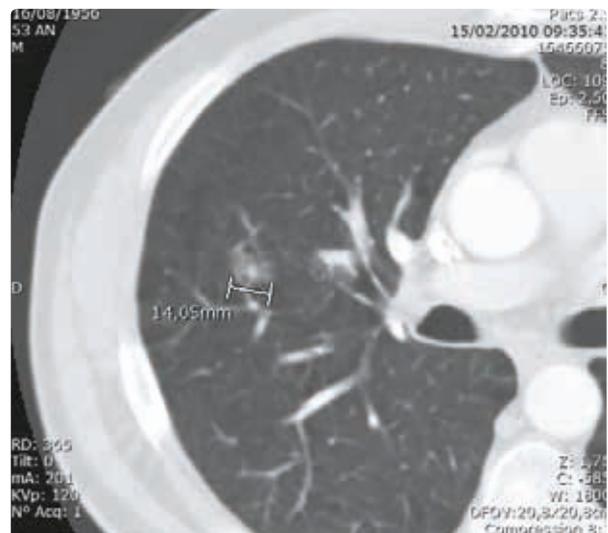


figure 2: Image verre dépoli de 14 mm avec nodule solide suspect au centre: aspect en coupe

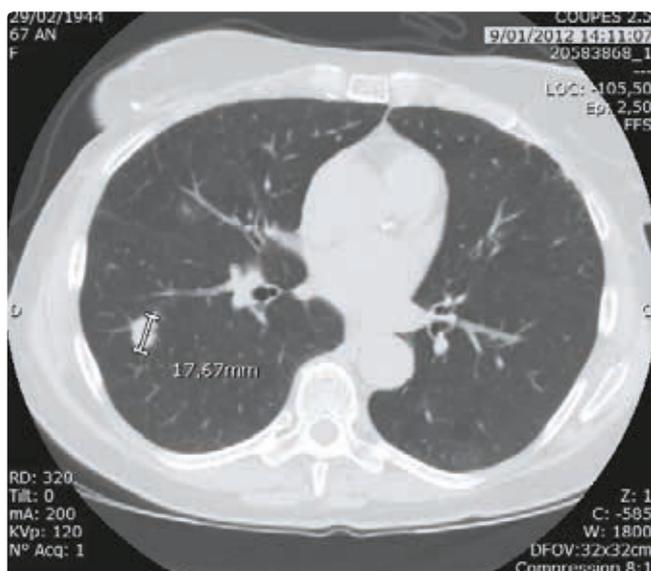


figure 3: Nodule périphérique spiculé d'aspect malin de 8 mm: patient opéré après ponction transpariétale positive pour adénocarcinome; pas d'adénomégalie au scanner; probabilité de N2 très faible; lobectomie avec curage ganglionnaire

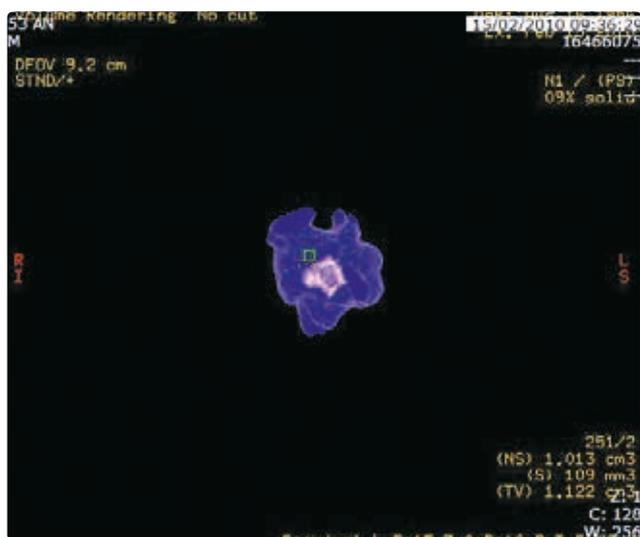


figure 4: Image 3D mesurant le volume du verre dépoli et de la composante solide. Le suivi a montré un temps de doublement de 4 ans. Diagnostic cytologique par ponction aiguille fine: adénocarcinome.

Stratégie de l'exploration radiologique dans un contexte clinique évocateur

En cas de radiographie suspecte ou de symptômes cliniques suggestifs d'une néoplasie thoracique (toux, hémoptysie, douleur thoracique, dyspnée, paralysie phrénique ou récurrentielle, altération de l'état général), l'examen tomодensitométrique avec injection de contraste constitue l'examen initial, il devra couvrir l'étage thoracique, le foie et les loges surrénaliennes.

Les critères morphologiques de malignité sont:

- une lésion non calcifiée supérieure à 15 mm de diamètre
- des contours spiculés
- une cavité à parois épaisses et irrégulières
- une localisation de la lésion au niveau des lobes supérieurs
- une croissance lésionnelle détectée au cours du suivi

Cet examen permet une stadification clinique de la tumeur selon la classification TNM huitième édition⁽⁵⁾, comprenant 4 stades principaux I à IV, déterminant le pronostic et la stratégie de prise en charge (tableau 1).

Dans cette optique, le but de l'imagerie est de mesurer précisément la taille de la lésion (T), de détecter l'extension ganglionnaire hilo-médiastinale (N) et les métastases (M).

Le niveau N2 est stratégique car il correspond à une extension médiastinale homolatérale y compris la station inter-trachéobronchique. Le niveau N3 traduit une extension controlatérale ou extra-thoracique (supra-claviculaire) et contre-indique la chirurgie.

L'imagerie permet alors de choisir la méthode et le site de prélèvement tissulaire, qui sera dirigé vers le site correspondant au stade le plus avancé. Cette mise au point devrait être réalisée dans un délai de moins de 6 semaines entre l'imagerie initiale et le traitement, afin d'éviter la progression de la maladie dans l'intervalle.

Le bilan initial par tomодensitométrie permet de distinguer quatre groupes de patients⁽⁶⁾ selon les stades TNM (tableau 1).

Un cancer périphérique de stade T1-2 sans adénomégalie N1 ou N2 au scanner pourra bénéficier d'une lobectomie chirurgicale avec curage ganglionnaire, en raison du risque de ganglion N3 négligeable chez ces patients (figures 2 et 3).

Les épanchements pleuraux de cytologie positive impliquent un stade IV inopérable. En cas d'épanchement dont la cytologie par ponction pleurale se révèle négative, une exploration de la cavité pleurale par pleuroscopie permet un diagnostic tissulaire d'envahissement.

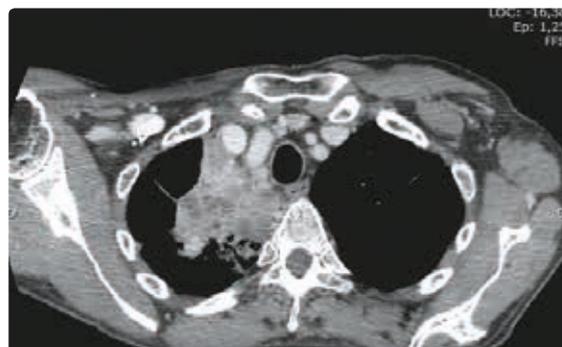


figure 5: Infiltration médiastinale de type bulky disease patient inopérable prélèvement tissulaire minimal invasive

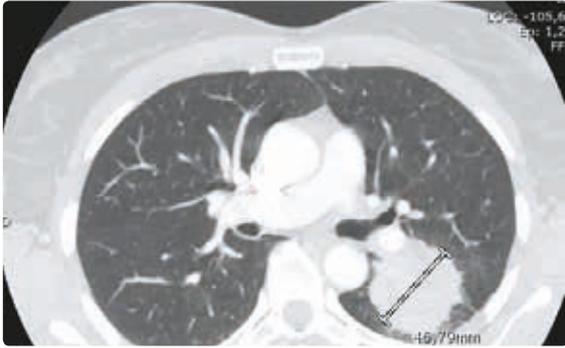


figure 6: Volumineuse tumeur avec atteinte hilare N1

Aux stades plus avancés, le scanner confirmera l'inopérabilité (figures 5 et 6).

Extension extra-thoracique

La recherche de dissémination intra-cérébrale se réalise idéalement par IRM avec injection de gadolinium.

Les tumeurs du sulcus avec syndrome de Claude Bernard Horner bénéficient d'une IRM afin d'exclure une atteinte plexuelle.

En conclusion

Le médecin généraliste est l'acteur idéal pour proposer à son patient tabagique de plus de 50 ans un dépistage par CTLD afin de déceler une néoplasie à un stade précoce, pouvant bénéficier d'un traitement curatif. Le médecin de famille s'attachera à dédramatiser le suivi par CTLD en informant le patient des modalités de cette surveillance et du faible pourcentage de nodules malins.

En cas de tumeur, la tomodensitométrie permet de dresser un stade clinique selon la 8^e édition de la classification TNM de l'extension tumorale (tableau 1). Chez les patients non chirurgicaux, on tentera d'obtenir une confirmation histologique par une méthode peu invasive (biopsie trans-pariétale, échoendoscopie bronchique ou oesophagienne, médiastinoscopie).

En cas de maladie limitée T1 N0, la chirurgie de lobectomie avec curage ganglionnaire à visée thérapeutique reste le traitement de référence si la réserve fonctionnelle est suffisante. Ce traitement peut être proposé après un diagnostic tomodensitométrique et cytologique.

Enfin, on se souviendra du caractère lentement progressif des nodules en verre dépoli pour lesquels la tomodensitométrie permet de détecter une transformation maligne.

Références

1. Registre Belge du Cancer. <http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.PDF>.
2. The International Early Lung Cancer Action Programme. *N E J M* 2006;355:1763-71.
3. The National Lung Screening Trial Research Team, Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose computed Tomographic Screening. *N E J M* 2011; 365: 395-409.
4. Mets O, Smithuis R. <http://www.radiologyassistant.nl/en/p5905aff4788ef/fleischner-2017-guideline-for-pulmonary-nodules.html>.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 8th edition.*, Eds Springer; Chicago 2017.
6. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e211S.
7. Takashima S, Sone S, Li F, et al. Small solitary pulmonary nodules (< or =1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions. *Am J Roentgenol.* 2003;180(4):955-64.

Fleischner Guidelines – 2017

Si nodule solide

	< 6 mm	6-8 mm	> 8 mm	Notes
Unique				
<i>Faible risque</i>	Pas de suivi	Scanner à 6-12 mois, puis scanner à 18-24 mois	Envisager scanner, PET/CT ou biopsie à 3 mois	
<i>Haut risque</i>	Eventuellement contrôle scanner à 12 mois	Scanner à 6-12 mois, puis scanner à 18-24 mois	Envisager scanner, PET/CT ou biopsie à 3 mois	
Multiple				
<i>Faible risque</i>	Pas de suivi	Scanner à 3-6 mois, puis scanner à 18-24 mois		Baser la conduite à tenir sur le nodule le plus suspect
<i>Haut risque</i>	Eventuellement contrôle scanner à 12 mois	Scanner à 3-6 mois, puis scanner à 18-24 mois		

Si nodule en verre dépoli pur ou avec composant solide

	< 6 mm	≥ 6 mm	Notes
Unique			
<i>Verre dépoli</i>	Pas de suivi	Scanner à 6-12 mois pour confirmer la persistance, puis suivi tous les 2 ans pendant 5 ans	Pour les nodules suspects < 6 mm, envisage suivi à 2-4 ans
<i>Partiellement solides</i>	Pas de suivi	Scanner à 3-6 mois pour confirmer la persistance. Si stable et si la partie solide est < 6 mm, alors suivi annuel pendant 5 ans	Les nodules partiellement solides < 6 mm sont trop petits pour être caractérisés Un nodule partiellement solide avec un contingent solide > 6 mm est hautement suspect.
Multiple	Scanner à 3-6 mois. Si stable, scanner à 2 et 4 ans	Scanner à 3-6 mois mais conduite à tenir basée sur le nodule le plus suspect	Les nodules multiples en verre dépoli tous < 6 mm sont habituellement bénins. Ils peuvent bénéficier d'une surveillance à 2 et 4 ans chez les sujets à haut risque.

Service d'imagerie médicale

Site	Contact	Joignable en semaine	Joignable le samedi	Les examens programmés en dehors des heures d'ouverture du service sont pris en charge par le service des urgences
Clinique Saint-Joseph	04 224 88 00	8h-18h	8h30-12h30	04 224 88 83
Clinique de l'Espérance	04 224 90 40 04 224 90 46	8h-17h30	8h00-12h30	04 224 98 00
Clinique Saint-Vincent	04 239 47 10	8h-13h et 14h-17h	non	Via les urgences de St-Joseph et de l'Espérance
Clinique Notre-Dame – Waremmes	019 33 94 55	8h-18h	8h30-12h	019 33 95 00
Clinique Notre-Dame – Hermalle	04 374 70 50	8h30-17h		04 374 70 99
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 10	8h-13h et 13h30-17h	8h30-12h30	087 21 35 00



→ Drs Olivier Cornet, Thierry Couvreur – SERVICE D'IMAGERIE MÉDICALE

Diagnostic interventionnel du cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) par biopsie ou ponction transthoracique (PTT)

Indications

Le prélèvement tissulaire par ponction transthoracique (PTT) d'une lésion pulmonaire, pleurale ou médiastinale⁽¹⁾ est indiqué lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier le stade de la maladie et/ou influencer la stratégie thérapeutique, et lorsque le diagnostic ne peut être établi par des techniques endoscopiques. La PTT est une alternative moins invasive à la médiastinoscopie dans certains cas de lésion médiastinale, ou à la thoracoscopie en cas d'atteinte pleurale. La PTT est effectuée la plupart du temps sous contrôle TDM, même si des lésions pariétale, pleurale ou sous-pleurale peuvent dans certains cas être biopsiées sous contrôle échographique.

Contre-indications

Il n'y a en pratique aucune contre-indication absolue à la PTT. La contre-indication principale est l'absence d'indication!

Il convient par ailleurs d'être prudent et de s'aider le plus possible des examens complémentaires et résultats biologiques disponibles afin de réduire au maximum les risques de complication.

Les troubles de coagulation doivent être reconnus et corrigés avant le prélèvement. Un poumon unique ou un seul poumon fonctionnel, l'insuffisance respiratoire chronique, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance cardiaque et l'emphysème sévère sont des contre-indications relatives qui peuvent augmenter le taux de complication de la PTT ou rendre toute complication plus sévère. En cas de coopération limitée du patient, notamment en cas de dyspnée ou de toux incoercible, les techniques de guidage en temps réel, telles que la fluoroscopie, l'échographie, le fluoro-CT ou le cone-beam CT, doivent être privilégiées, associées éventuellement à une médication appropriée.

Procédure

Une des étapes les plus importantes de la procédure est la planification du trajet de ponction qui doit être le plus court possible en évitant de passer au travers des structures vasculaires, bronchiques, de scissures ou de lésions emphysémateuses, en particulier les bulles. Certaines lésions sous-pleurales de petite taille bénéficient d'un abord tangentiel à la plèvre, avec trajet intrapulmonaire plus long permettant de stabiliser l'aiguille et ainsi d'obtenir un meilleur rendement diagnostique et un risque moindre de pneumothorax. Un abord postérieur est souvent préféré à un abord antérieur. Le pas-

sage au travers de zones de condensation ou d'adhérences pleurales sera favorisé. L'inclinaison de la Gantry, l'utilisation de coussins, un positionnement adapté des épaules ou le choix d'un trajet oblique par rapport au plan axial permettront d'aborder plus aisément les petites lésions cachées derrière une côte. La coopération maximale du patient doit être obtenue, d'une part en privilégiant l'anesthésie locale plutôt que la sédation, et d'autre part en expliquant correctement la procédure au préalable. Une prémédication par anxiolytique oral peut s'avérer utile dans certains cas.

Après désinfection cutanée, on effectue une anesthésie locale, de la peau et de la plèvre pariétale qui est richement innervée. Cette étape permet de simuler et repérer le futur trajet de l'aiguille de biopsie. La technique coaxiale est souvent privilégiée, car elle permet d'obtenir plusieurs prélèvements en réalisant un seul passage au travers de la plèvre. La première étape de la biopsie consiste à placer à proximité de la lésion ou dans sa portion périphérique une aiguille porteuse (18 G par exemple) qui sera la seule effectuant un passage transpleural. Au travers de celle-ci, on passera une aiguille plus fine (20 G) qui pourra être introduite dans la lésion à plusieurs reprises sans léser la plèvre (figures 1 à 4). Bon nombre de firmes proposent de tels systèmes, soit séparément, soit en kit, le design des aiguilles porteuse ou coupante étant variable.

Des instructions précises sont données au patient au cours de la procédure afin de s'assurer qu'il ne bouge pas, respire de manière régulière, ne tousse pas et maintienne une apnée lors de la réalisation d'un prélèvement ou lorsque l'aiguille ne porte pas son mandrin. L'injection de produit de contraste est utile, d'une part avant l'intervention afin d'éliminer la nature vasculaire d'une lésion ou d'identifier des structures vasculaires susceptibles d'être sur le trajet de ponction, d'autre part en cours de procédure en cas de lésion hilare ou médiastinale. Deux aiguilles en tandem peuvent également être utilisées afin de stabiliser une lésion de petite taille.

Il convient de cibler adéquatement la zone à biopsier: en cas de lésion nécrotique, le prélèvement devra être dirigé vers la partie périphérique de celle-ci afin d'obtenir le plus de cellules tumorales intactes. Une injection de produit de contraste ou les images d'un PET-CT éventuellement réalisées lors du bilan initial peuvent aider à différencier le tissu nécrotique du tissu vivant, hypermétabolique et vascularisé. Si la lésion est semi-solide, le prélèvement doit être dirigé vers la composante solide, puisque la composante non solide donne de moins bons fragments et peut correspondre à de l'hyperplasie alvéolaire atypique ou ne pas exprimer diverses mutations observées dans certaines tumeurs.

Ponction percutanée d'un nodule apical gauche, abord postérieur intercostal, patient en procubitus

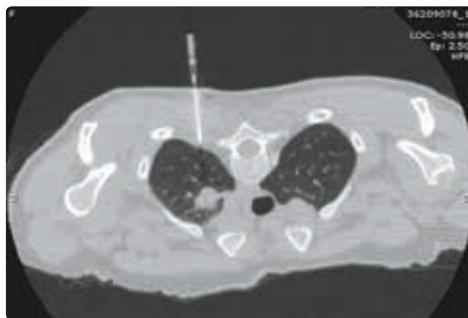
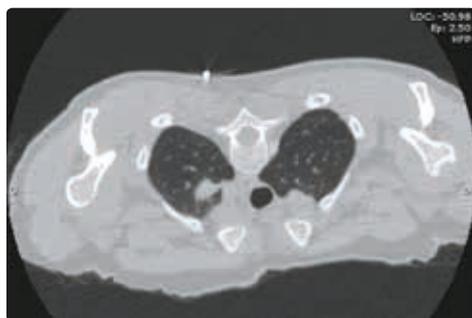


figure 1
Repérage cutané du point d'entrée et du trajet de ponction

figure 2
Anesthésie locale



figure 3
Mise en place de l'aiguille coaxiale au sein de la lésion

figure 4
Mise en place de l'aiguille coupante via le système coaxial au centre de la lésion

Après le retrait de l'aiguille coaxiale portante, le patient est repositionné immédiatement afin de placer le point de ponction en position déclive. Quelques coupes scanographiques sont effectuées aussitôt afin d'exclure toute complication, de même qu'une radiographie thoracique de contrôle 4 heures plus tard.

Tous les compartiments médiastinaux sont également accessibles à la PTT. L'absence habituelle de passage transpleural autorise de plus l'utilisation d'aiguilles de plus gros calibre (14 à 18 G).

Résultats

La PTT de lésions pulmonaires a une efficacité diagnostique globale de 92 à 95% dans les études récentes. Elle est de l'ordre de 75 à 90% au niveau médiastinal. Les résultats sont similaires, que la lésion mesure moins ou plus de 2 cm, dans des mains expérimentées toutefois. En dessous d'1 cm de diamètre, certaines séries rapportent une diminution progressive de la sensibilité de la PTT, ce qui ne constitue pas en soi une contre-indication. En cas de nodule pulmonaire en verre dépoli ou mixte (semi-solide), la PTT montre une efficacité diagnostique haute (91%) avec un taux de complication superposable à celui trouvé en cas de lésion solide. Le taux de faux positif est de 0,1%.

A l'époque de l'essor de la biologie moléculaire, le but des prélèvements n'est plus seulement de confirmer la malignité ou la bénignité d'une lésion et de fournir la différenciation histologique de celle-ci. Des analyses de plus en plus nombreuses peuvent être réalisées, permettant entre autres d'évaluer la sensibilité à des traitements spécifiques et d'affiner le pronostic du patient.

Complications

Les complications les plus communes de la PTT sont le pneumothorax et l'hémorragie pulmonaire⁽²⁻⁵⁾. Le taux de pneumothorax rapporté dans la littérature est très variable, s'étendant de 19,9 à 42%. Le taux de pneumothorax nécessitant un drainage percutané varie entre 10 et 50%. Les facteurs augmentant le taux de pneumothorax incluent: la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'absence d'adhérence pleurale, la durée de la procédure, le diamètre et la flexibilité de l'aiguille, l'obliquité de l'angle de pénétration dans la plèvre et le nombre de passages transpleuraux, la profondeur et le diamètre des cibles et leur difficulté de localisation, le caractère cavitaire des lésions et une assistance par ventilation mécanique.

Références

1. Khalil A, Christiane Baunin C, Catherine Beigelman C et al. Imagerie thoracique de l'adulte et de l'enfant. 2^e édition. Elsevier Masson 2013 (pp 1056).
2. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. Radiol Clin North Am 2000; 38: 235-266, vii.
3. Wallace M, Krishnamurthy S, Broemeling LD et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (< or = 1 cm) pulmonary lesions; Radiology 2002; 225: 823-828.
4. Charig MJ, Phillips AJ. CT-guided cutting needle biopsy of lung lesions-safety and efficacy of an out-patient service. Clin Radiol 2000; 55: 964-969.
5. Hiraki T, Mimura H, Gohara H et al. Incidence of and risk factors for pneumothorax and chest tube placement after CT fluoroscopy-guided percutaneous lung biopsy: retrospective analysis of the procedures conducted over a 9-year period. Am J Roentgenol 2010; 194: 809-814.



Place du PET-CT dans la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules et l'exploration du nodule pulmonaire isolé

La mise au point du nodule pulmonaire isolé et du cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) est rapidement devenue une des principales indications du PET-CT au 18F-FDG (FDG). La nouvelle nomenclature, publiée au Moniteur belge le 24 décembre 2015 et d'application depuis le 1^{er} janvier 2016, fait du cancer pulmonaire la pathologie oncologique bénéficiant du plus grand nombre d'indications reconnues pour l'usage du PET-CT en routine clinique.

1. Nodule pulmonaire isolé

Un nodule pulmonaire solide (NPS) diagnostiqué au scanner sera classé en nodule bénin, nodule hautement suspect de malignité ou nodule d'origine indéterminée.

Le nodule bénin ou à très faible probabilité de malignité ne nécessite soit aucun suivi, soit un suivi scanographique à un an.

Le nodule à forte probabilité de malignité doit faire l'objet sans retard d'une vérification histologique par biopsie ou résection chirurgicale. La réalisation d'un PET-CT peut alors être indiquée dans le cadre du bilan d'extension.

Le nodule est classé comme étant d'origine indéterminée dans 70 % des cas. La stratégie d'exploration varie alors en fonction de la probabilité clinique de malignité et de la taille du nodule.

Les principaux paramètres cliniques à prendre en considération sont l'âge, le statut tabagique et les antécédents de cancer.

L'estimation du risque de malignité peut se faire de manière qualitative ou à l'aide d'algorithmes. L'algorithme ACCP (American college of chest physicians) classe les patients en 3 catégories selon que la probabilité de malignité soit très faible (<5%), faible à modérée (5-65%) ou élevée (>65%) (tableau 1).

La version 2017 des guidelines de la société Fleischner (voir page 18) recommande de regrouper les catégories ACCP «risque faible à modérée» et «élevée» en une seule catégorie «haut risque».

La réalisation d'un PET-CT est recommandée pour la mise au point d'un NPS d'origine indéterminée de taille supérieure à 8 mm chez des patients à risque de développer un cancer⁽¹⁾.

La réalisation d'un scanner en coupes fines sera privilégiée pour la mise au point et le suivi de nodules mixtes ou en «verre dépoli»⁽¹⁾.

Le PET analyse l'activité métabolique glucidique du nodule. Celle-ci est évaluée visuellement et de manière semi-quantitative (SUV: «standard uptake value»). Plus le SUV est élevé, plus le risque de malignité est important.

Bien qu'il n'existe pas de définition visuelle ou semi-quantitative unanime d'une lésion pulmonaire suspecte au PET, la tendance actuelle est de positiver toute fixation supérieure au bruit du fond, en intégrant évidemment dans l'analyse les caractéristiques tomodynamométriques de la lésion et la probabilité clinique de malignité.

Le seuil de 8 mm a pour but de limiter le nombre de faux négatifs qui est lié entre autres à la résolution spatiale de la technique. Cette résolution est de 4 mm pour la machine qui équipe actuellement le service de médecine nucléaire du CHC mais il faut savoir qu'elle descend à 1 mm sur les machines de dernière génération.

L'acquisition des images PET est bien plus longue que pour les images CT et s'effectue donc en respiration libre. Une vigilance supplémentaire s'impose pour l'analyse des lésions des bases pulmonaires qui sont davantage sujettes aux mouvements durant l'acquisition, ce qui est susceptible d'engendrer une moindre sensibilité de l'examen. Certains suggèrent même de relever le seuil pour la réalisation d'un PET à 10 mm pour ces localisations. Il existe des

tableau 1 Probabilité de malignité – ACCP

	Très faible (<5%)	Faible à modérée (5-65%)	Elevée (>65%)
Critères	Jeune âge, non fumeur, pas d'antécédent oncologique, nodule de petite taille, marges régulières, et/ou localisation autre que lobaire supérieure	Mélange de critères de probabilité faible et élevée	Age avancé, fumeur, antécédent oncologique, marges irrégulières/spiculées et/ou localisation lobaire supérieure

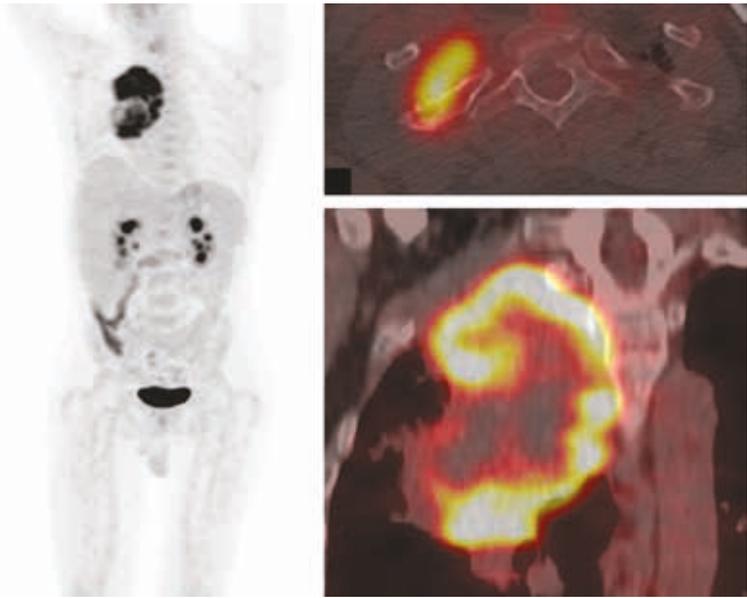


figure 1: Suspicion d'envahissement pariétal (Pancoast Tobias) sur base de l'imagerie métabolique

techniques d'acquisition 4D (gating respiratoire) visant à éliminer les effets des mouvements respiratoires mais ces techniques sont actuellement trop contraignantes pour une utilisation systématique en routine clinique et elles exposent par ailleurs le patient à une irradiation supplémentaire.

2. Bilan d'extension d'un NSCLC

Le premier examen à réaliser est un scanner thoracique avec injection de produit de contraste.

Au terme de cet examen, la réalisation d'un PET-CT est recommandée chez tout patient potentiellement éligible à une approche thérapeutique à visée curative.

Son impact sur la planification thérapeutique est majeur. La réalisation d'un bilan d'extension par PET-CT modifie le stade de la maladie établi par l'imagerie conventionnelle dans un cas sur deux, avec un impact sur l'approche thérapeutique dans 42,3% des cas⁽²⁾. Il y a davantage de «upstaging» que de «downstaging» (41,1% vs 9,5%). Un tiers des patients éligibles à une chirurgie curative avant la réalisation du PET-CT verront le plan de traitement modifié et réorienté, soit vers une radiochimiothérapie, soit vers une chimiothérapie palliative. Plus d'un tiers des candidats à une radiochimiothérapie ne seront finalement éligibles qu'à une chimiothérapie palliative. De plus, le PET-CT diminue de manière significative le nombre de thorcotomies inutiles comparativement à l'imagerie conventionnelle⁽³⁾.

Evaluation de la tumeur primitive

Le scanner reste la modalité d'imagerie standard pour l'évaluation de la tumeur primitive. Le PET-CT apportera des informations complémentaires telles que l'évaluation d'un nodule situé dans le même

lobe ou la recherche d'un éventuel envahissement pariétal ou médiastinal (figure 1). Le PET/CT s'avère également intéressant lorsqu'il s'agit de déterminer, au sein d'une lésion condensante, ce qui est tumoral et ce qui est atelectasique. Cette distinction est par ailleurs décisive si une radiothérapie est envisagée.

Staging ganglionnaire

La détermination précise du statut ganglionnaire médiastinal est une étape essentielle dans l'évaluation de l'éligibilité d'un patient à une chirurgie curative. L'atout majeur du PET-CT dans le staging médiastinal est son excellente valeur prédictive négative, de l'ordre de 95%⁽⁴⁾.

Il n'est pas recommandé de compléter de manière systématique le staging ganglionnaire par des investigations invasives pour des tumeurs T1-2 lorsqu'il n'existe aucune activité métabolique suspecte sur l'exploration PET-CT. L'ESMO (European society for medical oncology) ne recommande la réalisation d'investigations complémentaires que dans les cas suivants : tumeur principale de plus de 3 cm, tumeur de localisation centrale, stade cN1 avec présence de formations ganglionnaires médiastinales de plus de 1 cm de petit axe sur le scanner.

Une étude publiée en juillet 2017 dans la revue *Lung Cancer* a démontré par ailleurs, sur une population de patients atteints d'un NSCLC de stade cT1-2N0M0 traités par radiothérapie stéréotaxique, qu'il n'existait pas de différence significative en termes de survie sans récurrence et de survie globale lorsqu'une investigation médiastinale invasive était utilisée en complément au PET-CT⁽⁵⁾.

Un autre paramètre qui a son importance est l'activité métabolique de la tumeur primitive. En effet, il a été démontré que le SUV maximum (SUVmax) de la tumeur primitive était un facteur prédictif significatif quant à la présence de métas-

tales ganglionnaires occultes et un facteur pronostic significatif en termes de survie globale⁽⁶⁾.

La valeur prédictive positive du PET-CT est par contre suboptimale, jusqu'à un tiers des ganglions hypermétaboliques suspects pouvant in fine se révéler inflammatoires bénins. La nécessité d'une confirmation histologique, à défaut d'être réalisée de manière systématique, doit faire l'objet d'une discussion en concertation multidisciplinaire (CMO). La réalisation du PET-CT en dehors de tout phénomène inflammatoire ou infectieux récent est vivement conseillée afin de limiter le risque de faux-positif.

Recherche de métastases à distance

Une méta-analyse, publiée en 2013, portant sur 9 études (780 patients), attribue au PET-CT, pour la détection de métastases à distance, tous organes confondus, des valeurs de sensibilité et de spécificité respectivement⁽⁷⁾ de 93% et 96% (figure 2).

La sensibilité chute en revanche à 24% pour la détection des métastases cérébrales⁽⁸⁾. Pour cette raison, le bilan d'extension initial d'un NSCLC doit toujours comprendre, en plus de l'examen PET-CT, une exploration de l'encéphale, idéalement par IRM.

Il reste hautement recommandé, particulièrement chez le patient oligométastatique, d'obtenir une confirmation histologique de la nature métastatique de la ou des lésions par biopsie.

3. Rôle du PET-CT dans la planification du traitement par radiothérapie

Au moment du diagnostic, le NSCLC est dans 20% des cas à un stade non métastatique localement évolué (stade III). A ce stade, la radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence. La radiothérapie exclusive, éventuellement précédée d'une chimiothérapie d'induction, reste une alternative validée, notamment lorsqu'une altération de l'état général risque de compromettre la réalisation d'une irradiation sans interruption.

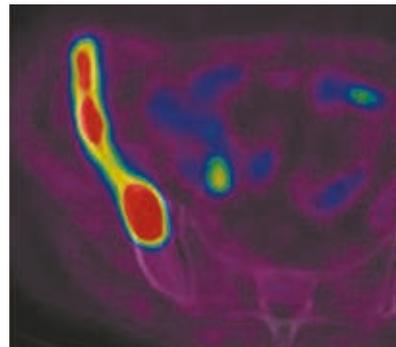
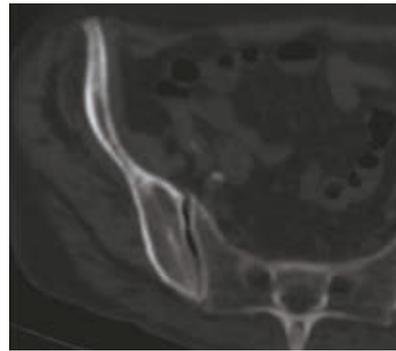


figure 2: Vaste infiltration métastatique intensément hypermétabolique sans traduction scanographique évidente par un adénocarcinome pulmonaire

Le taux de récurrence locorégionale après (chimio-) radiothérapie demeure élevé, de l'ordre de 33 à 68%^(9, 10).

La délimitation préthérapeutique du volume tumoral sur base des images métaboliques fournies par le PET-CT permet, comparativement à celles réalisées à partir des images TDM seules, de réduire le volume cible dans plus de 50% des cas⁽¹¹⁾ et, par conséquent, de permettre une éventuelle augmentation de la dose biologique équivalente. La délimitation du volume tumoral métabolique permet en outre une exclusion aisée des atelectasies post-obstructives et améliore la concordance inter-observateurs⁽¹²⁾. C'est ainsi que cette méthode est déjà depuis plusieurs années largement utilisée pour la prise en charge de ces patients, y compris au CHC (figure 3).

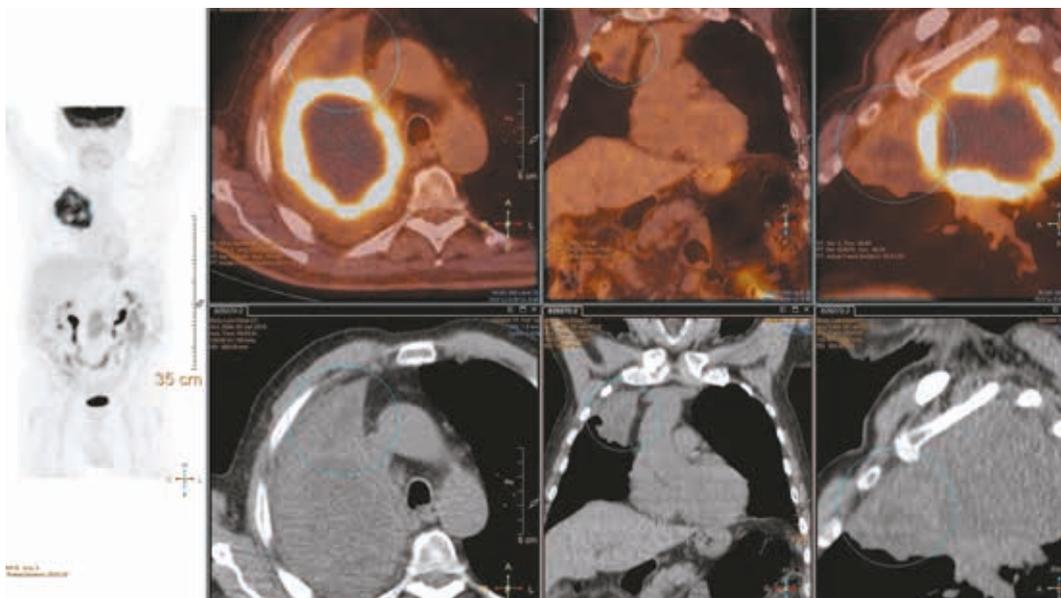


figure 3: Néoplasie pulmonaire lobaire supérieure droite, à centre nécrotique, responsable d'une atélectasie post-obstructive non hypermétabolique du segment 3

Le PET-CT offre d'autres perspectives intéressantes telles que la «radiothérapie adaptative» consistant à adapter le volume métabolique cible en cours de traitement, ou encore le concept de «dose painting» permettant de prescrire la dose en fonction du SUV au sein du volume tumoral (figure 4).

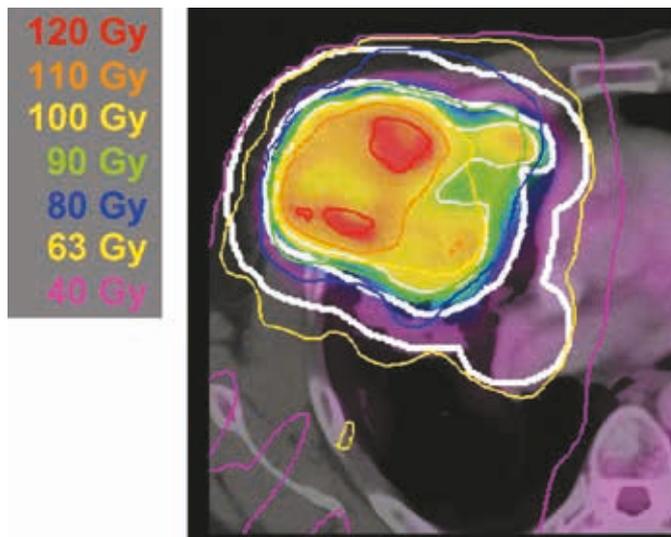


figure 4: «Dose painting» (Meijer Radioth Oncol 2011)

4. Valeur pronostique du PET-CT pré-thérapeutique

Le PET-CT jouit d'une valeur pronostique élevée en améliorant l'exactitude diagnostique de la classification TNM⁽¹³⁾.

Le SUVmax, qui représente la valeur du voxel présentant le plus haut niveau de captation au sein de la tumeur primitive, est un facteur pronostique indépendant chez des patients éligibles à un traitement à visée curative⁽¹⁴⁾. Une étude réalisée en 2015 démontre que les régions qui, à l'intérieur de la tumeur, présentent les valeurs de SUV les plus élevées sont les plus à risque de rechute. Les auteurs recommandent que cette information soit prise en compte dans la planification du traitement par radiothérapie en vue d'une éventuelle escalade de doses⁽¹⁵⁾. Enfin, une méta-analyse réalisée en 2014 démontre que le SUVmax, aussi bien avant qu'après un traitement par radiothérapie, a une valeur pronostique indépendante en termes de survie globale et de récurrence locale⁽¹⁶⁾.

5. Evaluation de la réponse à un traitement thérapeutique

Evaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante et à une radiochimiothérapie concomitante

La réalisation d'un PET-CT à la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante améliore la sélection des patients candidats à une chirurgie curative⁽¹⁷⁾. De nombreuses études, dont notamment une étude prospective de phase 2 publiée en 2016, ont évalué par PET-CT la réponse précoce à la chimiothérapie néoadjuvante, ici en l'occurrence après seulement deux cures⁽¹⁸⁾. Cette stratégie ouvre la porte à de possibles adaptations du traitement néoadjuvant, d'autant plus avec l'apparition sur le marché de nouvelles drogues. Le PET pourrait en effet s'avérer très utile pour évaluer précocement l'efficacité d'une thérapie ciblée, en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Le PET a également été utilisé pour évaluer la réponse précoce à une radiochimiothérapie concomitante. Ainsi, le TLG («total lesion glycolysis» = volume métabolique x SUV) aurait une valeur prédictive sur la survie sans progression (PFS) après seulement deux semaines de traitement (20 Gy)⁽¹⁹⁾.

Une des principales informations d'une étude prospective multicentrique publiée en 2013 incluant 250 patients atteints d'un NSCLC de stade III traités par radiochimiothérapie, est que le SUVmax mesuré approximativement 14 semaines après la fin du traitement a une valeur pronostique en termes de survie⁽²⁰⁾. Une étude plus récente a démontré par ailleurs qu'un SUVmax élevé après la fin du traitement est associé à une probabilité de contrôle local plus faible ($P < 0,001$)⁽²¹⁾. Il est actuellement admis que le moment le plus opportun pour évaluer par PET-CT la réponse à un traitement par radiothérapie se situe entre 12 et 16 semaines après la fin du traitement.

du PET-CT

Evaluation de la réponse thérapeutique chez les patients atteints d'une maladie métastatique

L'imagerie joue un rôle majeur dans l'évaluation objective de la réponse tumorale aux traitements anticancéreux. La plupart des méthodes d'évaluation sont basées sur la mesure de la taille. En 1979, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé des critères standardisés, appelés critères OMS, pour rapporter les résultats des nouveaux traitements dans les cancers. Par la suite, les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)) ont été définis afin d'unifier les diverses modifications des critères OMS et fournir des critères standardisés et simplifiés qui permettent une comparaison entre les essais cliniques.

Les critères RECIST ont fait l'objet d'une actualisation début 2009⁽²²⁾. Les modifications principales ont été de diminuer le nombre de lésions cibles à mesurer et de prendre en compte le petit plutôt que le grand axe des formations ganglionnaires. Bien que ces critères aient apporté une standardisation dans la lecture et l'interprétation de l'efficacité des traitements, ils sont mal adaptés pour l'évaluation de certains organes (foie, os) et certains traitements.

De plus, les seuils choisis (-30% pour la réponse et +20% pour la progression) l'ont été arbitrairement, sans faire l'objet d'une validation qui prouverait qu'ils reflètent le devenir du patient (par exemple, la survie globale). Il est même probable que les seuils de progression ou de réponse pour prédire une différence de survie soient différents en fonction du type de traitement et du type de cancer. Par exemple, les thérapies ciblées telles que les anti-EGFR n'induisent souvent que peu de changement de taille, alors que la survie des patients est nettement prolongée.

De même, les critères morphologiques sont inadaptés pour évaluer la réponse aux thérapies focales guidées par l'image (radiofréquence...) qui laissent souvent des cicatrices aussi larges (voire plus) que la lésion initiale.

Ainsi, d'autres critères d'évaluation de la réponse au traitement ont été développés, basés sur un seuil de réponse différent, des mesures de densité reflétant la nécrose tumorale, la mesure uniquement des portions viables, ou des critères d'imagerie fonctionnelle (de perfusion, de diffusion) et métabolique (critères PERCIST)⁽²³⁾.

L'évaluation de la réponse au traitement dans le cadre d'un essai clinique ou dans la routine ne répond cependant pas aux mêmes besoins. Ainsi, la réponse métabolique d'une maladie métastatique

sera avant tout évaluée de manière qualitative. Les paramètres de quantification tels que le SUVmax seront utilisés au cas par cas en fonction du type de maladie et/ou du type d'organe. Le plus important est de respecter un protocole rigoureux et reproductible pour la préparation du patient et l'acquisition des images PET. Il permet en effet de limiter au maximum l'influence de différents paramètres, qu'ils soient techniques, biologiques ou physiques, sur la quantification. En le respectant, la variabilité des mesures quantitatives ne devrait pas excéder 10%.

Le service de médecine nucléaire du CHC est le premier hôpital non universitaire du pays à avoir obtenu en 2010, et conservé depuis lors, l'accréditation EARL (resEARCh4Life) délivré par l'EANM (European association of nuclear medicine), gage de notre strict respect des procédures de bonnes pratiques.

6. Conclusion

Le PET-CT occupe aujourd'hui une place incontournable en oncologie thoracique. Il est indiqué pour la mise au point d'un nodule pulmonaire solide de plus de 8 mm de diamètre chez un patient à risque, le bilan d'extension initial d'une tumeur éligible à une approche thérapeutique à visée curative, l'établissement du volume métabolique cible en vue d'une radiothérapie, l'évaluation de la réponse à un traitement néoadjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie) avant de valider la chirurgie, l'évaluation d'une condensation résiduelle après radiothérapie, et enfin la mise au point d'une suspicion objectivée de récurrence.

Service de médecine nucléaire

Clinique Saint-Joseph

- Rendez-vous: 04 224 88 30 – 04 224 88 36
- Secrétariat du service: 04 224 88 31 (pas de rendez-vous)
- Le service des rendez-vous est joignable du lundi au vendredi, de 8h à 18h30.

Clinique Sainte-Elisabeth

- Rendez-vous: 087 21 37 50
- Le secrétariat est joignable du lundi au vendredi de 8h à 17h.

Références

1. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*2013;143:825-39. Part 2: pretest probability and algorithm. *Chest* 2013;143:840-6.
2. Erasmus JJ, Macapinlac HA. Low-sensitivity FDG-PET studies: less common lung neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012;42:255-60.
3. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009;361:32-9.
4. Wang J, Welch K, Wang L, et al. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81-9.
5. Schonewolf CA, Verma V, Post CM, et al. Outcomes of invasive mediastinal nodal staging versus positron emission tomography staging alone for early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Lung Cancer* 2017.
6. Zhou X, Chen R, Huang G, et al. Potential clinical value of PET/CT in predicting occult nodal metastasis in T1-T2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT. *Oncotarget* 2017; 8(47):82437-82445.
7. Li J, Xu W, Kong F, et al. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol* 2013;22:151-5.
8. Yihua Wu, Peiwei Li, Honghe Zhang, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013;132(2):E37-47.
9. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181-90.
10. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J thorac Oncol* 2012; 7(4):716-22.
11. Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:435-41.
12. Steenbakkens RJ, Duppen JC, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):435-48.
13. Chang CF, Rashtian A, Gould MK. The use and misuse of positron emission tomography in lung cancer evaluation. *Clin Chest Med* 2011;32:749-62.
14. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*2000;18:425-8.
15. Calais J, Thureau S, Dubray B, et al. Areas of high 18F-FDG uptake on preradiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*2015;56:196-203.
16. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-42.
17. Doms C, Verbeken E, Stroobants S, et al. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;26:1128-34.
18. Miller AB, Hoogstraten B., Staquet M., et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47(1):207-2014.
19. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EGC, et al. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013;54:1528-34.
20. Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3823-30.
21. Markovina S, Duan F, Snyder BS, et al. Regional lymph node uptake of [(18)F]Fluorodeoxyglucose after definitive chemoradiation therapy predicts local-regional failure of locally advanced non-small cell lung cancer: results of ACRIN 6668/RTOG 0235. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2015;93:597-605.
22. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, and al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198 (4): 737-745.
23. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in solid tumors *J Nucl Med.* 2009 May; 50(Suppl 1): 122S-150S.



Bilan préopératoire des cancers pulmonaires

Introduction

La résection pulmonaire chirurgicale quand elle est possible (stade Ia à IIIa en théorie) offre la meilleure chance de survie pour les patients présentant un carcinome pulmonaire non à petites cellules. Ceci implique que la tumeur primaire soit enlevée en totalité en incluant les voies de drainage lymphatique et que les marges de résection soient exemptes de tissu tumoral. A ce jour, la lobectomie reste associée à un moindre risque de récurrence qu'une simple résection tumorale. Il s'agit d'une procédure non dénuée de risques avec une mortalité à 30 jours variant entre 2 % et 12 %. En effet, 20 % à 50 % des patients présenteront des complications postopératoires non seulement de types respiratoires et cardiaques mais aussi rénaux et chirurgicaux⁽¹⁾.

La littérature déborde de recommandations variées quant à la prise en charge préopératoire du cancer bronchique. Ces arbres décisionnels divergent dans leurs modalités selon les sociétés scientifiques qui les éditent mais toutes incluent

- une évaluation cardiovasculaire
- un bilan fonctionnel respiratoire

Evaluation cardiovasculaire

La chirurgie thoracique d'exérèse pulmonaire est grevée de complications cardiaques majeures de l'ordre de 2 à 12 % (infarctus du myocarde, OAP, fibrillation ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire) et ces complications augmentent d'un facteur 7 le risque de décès. Il importe dès lors d'établir une évaluation de ce risque préopératoire le plus précis possible. Nous pourrions citer par exemple le score tRCRI (thoracic Revised Cardiological Risk Index) (tableau 1). Ce dernier intègre une anamnèse complète, un examen clinique, la créatinine sanguine et l'ECG de repos. Un bilan plus « technique » comprenant une échocardiographie, une scintigraphie voire une coronarographie n'est donc pas un élément obligatoire per se. Il n'est recommandé que si le score est ≥ 2 ⁽²⁻⁵⁾.

Bilan fonctionnel respiratoire

Ce dernier doit associer plusieurs indicateurs dont la synthèse permettrait de prédire aussi précisément que possible quel sera l'état physiologique respiratoire secondaire à l'amputation pulmonaire et donc un élément de qualité de vie incontournable à évaluer^(3,5):

- une spirométrie (VEMS = Volume Expiratoire Maximal en une Seconde)
- une mesure du transfert du Co (DlCo) et donc de la qualité des échanges gazeux

REVISED CARDIAC RISK INDEX (Circulation 1999)

Chaque item vaut 1 point

1. Chirurgie à haut risque

- Intrapéritonéale
- Intrathoracique
- Vasculaire, supra-inguinale

2. Antécédent de maladie coronarienne

- Antécédent d'infarctus
- Antécédent d'épreuve d'effort positive
- Douleur thoracique évocatrice
- Prise de dérivés nitrés
- ECG : ondes Q pathologiques

3. Antécédent d'insuffisance cardiaque

- Antécédent de décompensation cardiaque
- Œdème pulmonaire
- Dyspnée paroxystique nocturne
- Crépitations bilatérales ou galop B3
- Radio : redistribution vasculaire pulmonaire

4. Antécédent d'AVC ou AIT

5. Traitement par insuline

6. Créatininémie > 2 mg/dl

Risque de complication majeure

Points	Classe	Risque
0	I	0,4%
1	II	0,9%
2	III	6,6%
3 ou plus	IV	11%

Complications majeures :

infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque, bloc complet auriculo-ventriculaire

- un calcul de la fonction résiduelle pulmonaire théorique (Split Function Study)
- un test de marche de type « navette » ou « montée des escaliers »
- un test d'effort sur cycloergomètre (calcul de la Vo2 max = consommation maximale en oxygène de l'organisme).

Le cathétérisme cardiaque droit et l'étude des gaz du sang sont par contre de mauvais prédicteurs⁽²⁻⁵⁾.

La spirométrie

(en pourcentage des valeurs prédites):

VEMS > 80 % de la norme	OR 1 (OR = Odds Ratio)
VEMS entre 60 et 79 %	OR 1.25
VEMS entre 40 et 60 %	OR 2.01
VEMS < 40 %	OR 2.78

La mesure de transfert du Co

(en pourcentage des valeurs prédites):

DlCo > 80 % de la norme	OR 1
DlCo entre 70 et 80 %	OR 1.12
DlCo entre 60 et 69 %	OR 1.29
DlCo < 60 %	OR 1.35

Le calcul de la fonction respiratoire résiduelle

Il est la meilleure valeur prédictive de complications postopératoires (et non les valeurs pré-opératoires). Il est basé sur le nombre de segments fonctionnels qui constituent le poumon normal à savoir 10 à droite et 9 à gauche^(3,5).

Il s'établit comme suit en fonction de la chirurgie à réaliser:

Avant lobectomie:

Spirométrie → VEMS post-opératoire = VEMS pré-opératoire x (1-a/b)

a = nombre de segments fonctionnels à réséquer

b = nombre total de segments fonctionnels

Avant pneumectomie:

Recours à une scintigraphie pulmonaire de Ventilation /Perfusion →

VEMS post-opératoire = VEMS pré-opératoire x (1-FC)

FC = contribution fonctionnelle des segments à ôter

Le test de marche de type «navette» ou «de montée des escaliers»

Le test de type navette (shuttle walk), standardisé dans la littérature, peut être utilisé comme un test simple de screening déterminant la VMA (Vitesse Maximale Aérobie) et par corrélation la VO₂max⁽⁶⁻⁸⁾. Le patient effectue à un rythme incrémentiel dicté par un dictaphone, une marche – course à plat entre 2 points séparés de 20 m qu'il doit impérativement relier en un temps imparti. Une distance totale parcourue inférieure à 400 m est considérée comme un risque de complication importante et demande la réalisation d'une ergospirométrie.

Le test de type montée des escaliers (stair climb) est quant à lui plus difficile à standardiser. Il établit une corrélation entre l'altitude – la Vo₂max et la vitesse d'ascension. Retenons par exemple qu'une altitude parcourue de moins de 22 m (soit 6,6 étages de 3,33 m) est considérée comme un risque de complication importante et demande la réalisation d'une ergospirométrie.

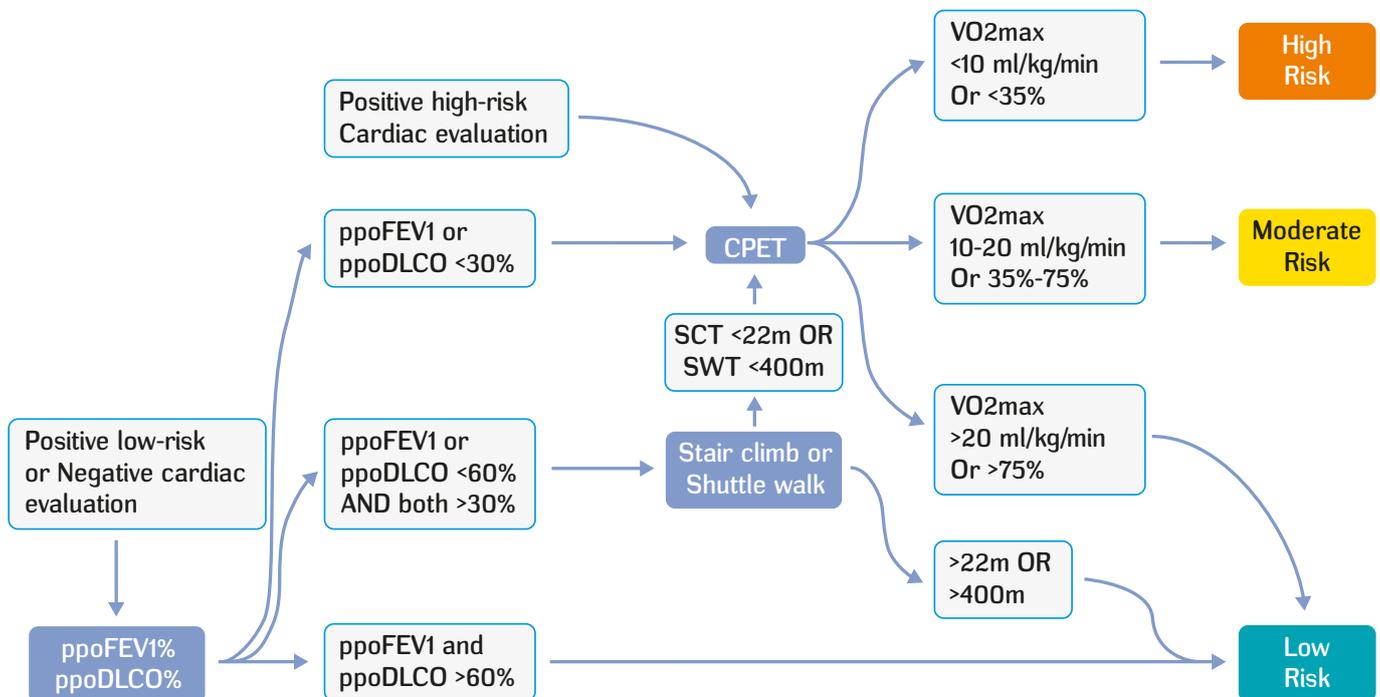


figure 1: ACCOP algorithme d'évaluation du risque opératoire

Bilan préopéra

L'ergospirométrie (Cardio-Pulmonary Exercise Testing)

Elle est considérée comme le «gold standard» quant à la corrélation qu'elle permet d'établir entre la VO_2 max obtenue lors d'une épreuve d'effort sur un vélo et les complications péri-chirurgicales^(7,8). Des valeurs seuils ont été établies et reprises dans l'algorithme de synthèse ci-dessous publié par l'ACCOP en 2013 (figure 1).

Retenons qu'une VO_2 max entre 20 et 40 ml /kg /sec est associée à un risque faible de mortalité à l'inverse d'une VO_2 max < 10 ml/kg /sec associée à un risque élevé.

Tout n'est cependant pas aussi figé et des stratégies d'amélioration préopératoires visant à diminuer le risque de complications sans, il est vrai, preuves scientifiques robustes de leur efficacité, existent. Citons le réentraînement à l'effort incluant au besoin une réhabilitation respiratoire ambulatoire ou dans un centre adapté, et l'arrêt du tabac si possible huit semaines avant l'opération.

Pour conclure ce chapitre, je préciserai que tous ces éléments ne sont que des outils de réflexion et d'aide à la démarche thérapeutique. Ils ne peuvent se soustraire totalement à la discussion entre le médecin et son patient. De plus, l'indication à tout geste chirurgical doit résulter d'une discussion multidisciplinaire entre tous les intervenants concernés par le cancer du poumon à savoir le généraliste, le pneumologue, l'oncologue, le radiothérapeute et bien entendu... le chirurgien thoracique.

Références

1. Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: acceptable morbidity and mortality, expected results and quality control. *Surg Oncol* 2002; 11: 263-6.
2. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89-108.
3. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123: 105S-14S.
4. Wesorick DH, Eagle KA. The preoperative cardiovascular evaluation of the intermediate-risk patient: new data, changing strategies. *Am J Med* 2005; 118: 1413.
5. Bolliger CT, Koegelenberg CF, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 301-6.
6. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002; 121: 1106-10.
7. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth A. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992; 101: 356-61.
8. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2343-55.



Intérêt de l'EBUS dans le diagnostic des cancers pulmonaires

Principe

L'EBUS (pour Endo Bronchial Ultra Sound) est une technique d'exploration semi-invasive découverte au début des années 1990 et qui combine à la fois une vision endoscopique et une vision échographique de l'arbre trachéo-bronchique (figure 1). Elle permet dès lors de repérer non seulement des anomalies endoluminales mais également des structures situées derrière l'épithélium recouvrant la paroi. Sous guidage échographique, il est alors possible de procéder à un prélèvement de ces anomalies et ce, en toute sécurité⁽¹⁻³⁾.



figure 1: Appareillage EBUS

Elle est à la fois une alternative et/ou un complément à la médiastinoscopie éventuellement en fonction des éléments apportés par le PET-CT (figure 2, tableau 1)⁽¹⁻³⁾.

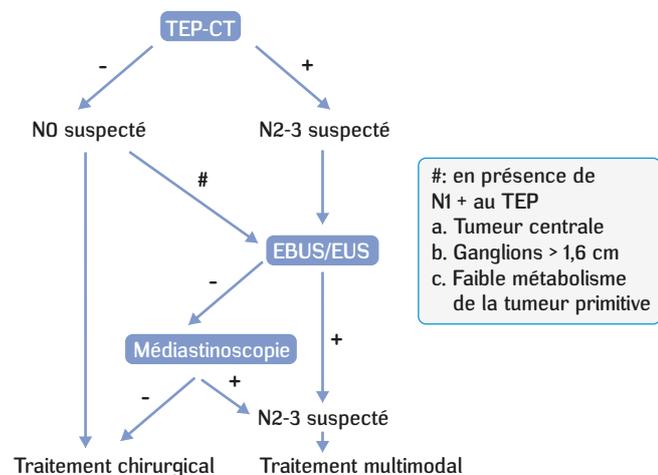


figure 2: Algorithme de la stadification médiastinale intégrant les données du PET-CT et les techniques EBUS/EUS de faible invasivité

Technique	Sensibilité	Spécificité	Exactitude
CT thorax	65 % [20-86]	80 % [43-90]	75 % [52-79]
TEP	89 % [67-100]	92 % [79-100]	90 % [78-100]
EBUS-TBNA	92 % [85-96]	100 % [100-100]	94 % [89-97]
Médiastinoscopie	81%	100 % [100-100]	

tableau 1: Comparaison des techniques non invasives (CT, TEP), faiblement invasive (EBUS) ou invasive (médiastinoscopie) d'investigation du médiastin dans le cancer broncho-pulmonaire suspecté ou confirmé

Ses indications principales sont l'exploration de lésions médiastino-hilaires péribronchiques à savoir:

- Les ganglions (établissant le «N» staging du cancer bronchique). Les aires ganglionnaires accessibles à une ponction sous EBUS sont les aires paratrachéales hautes (2R-2L) et basses (4R-4L) tant à droite qu'à gauche, l'aire prétrachéale⁽³⁾, l'aire sous-carinaire⁽⁷⁾, les aires juxta-tronc souche droit et gauche (10R-10L) et hilaires bilatérales (11R-11L). (voir figures 3 et 4).
- Les masses d'allure tumorale (pouvant établir le «T» staging) (voir page 15 – 8^e classification TNM du cancer pulmonaire non à petites cellules).
- Certaines pathologies bénignes du médiastin telles que la sarcoïdose, la tuberculose, le lymphome.

Préparation

- Examen réalisé en ambulatoire (hôpital de jour) mais sous sédation surveillée par un anesthésiste.
- Un jeûne d'au moins 6 heures doit être respecté (ni boire, ni manger, ni... fumer).
- Préparation par un aérosol contenant un bronchodilatateur et par un anxiolytique sublingual.
- Interruption des anticoagulants oraux et antiplaquettaires.
- Anesthésie de la bouche et de l'arrière gorge (spray à base de xylocaïne). Sédation via une perfusion intraveineuse.
- Mise en place d'un cale bouche.
- Pendant toute la durée de l'examen, et afin de prévenir autant que possible des complications, de l'oxygène est administré par voie nasale. Les paramètres vitaux, à savoir la tension artérielle, le rythme cardiaque et la saturation, sont vérifiés en permanence.
- Entre chaque utilisation, afin d'éviter tout risque de contamination du patient par des microbes (? bactéries) ou virus, les appareils sont soigneusement nettoyés et stérilisés.

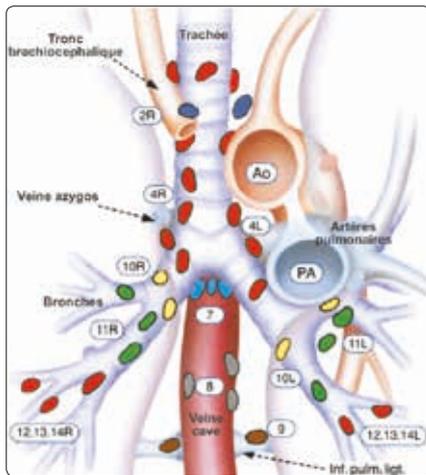


figure 3: Adénopathies locorégionales

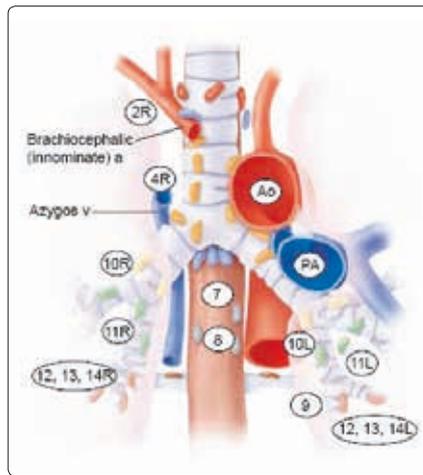


figure 4: Visualisation des aires ganglionnaires au niveau de la fenêtre aortico-pulmonaire

Durée

- 20 minutes pour l'examen en tant que tel.
- Un repos de 2 heures, en salle de réveil puis à l'hôpital de jour, est également prévu avant d'autoriser la sortie (surveillance et dissipation des effets de la sédation).
- Il est déconseillé de reprendre la conduite d'un véhicule le jour même.

Complications

- Nausées et toux habituelles (lors de l'anesthésie locale).
- Crachats hémoptoïques (avec du sang) dans les heures qui suivent la procédure si des biopsies sont réalisées.
- Pic de température, même jusqu'à 39°, dans les 12 heures qui suivent la procédure (traitement par aspirine ou paracétamol). Si la fièvre persiste plus de 24 heures après l'examen, une consultation médicale est nécessaire.

Complications rares à très rares

- Si susceptibilité à l'anesthésique local, complications sévères possibles, y compris un arrêt cardiaque. (On a décrit dans la littérature 2 cas de décès sur plus de 50.000 endoscopies bronchiques).
- Chutes de tension sévères, des arythmies cardiaques, des infarctus du myocarde, des syncopes, des convulsions, des difficultés respiratoires, et des infections.

Références

1. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2015 Jul;60(7):1040-50. doi: 10.4187/respcare.03779. Epub 2015 Mar 10.
2. Mehta RM, Biraris PR, Pattabhiraman V, Srinivasan A, et al. Defining expanded areas in EBUS sampling: EBUS guided trans- and intra-pulmonary artery needle aspiration, with review of transvascular EBUS. *Clin Respir J*. 2018 Jan 13. doi: 10.1111/crj.12764. [Epub ahead of print]
3. Sampsonas F, Kakoullis L, Lykouras D, Karkoulas K, Spiropoulos K. EBUS: Faster, cheaper and most effective in lung cancer staging. *Int J Clin Pract*. 2018 Feb;72(2). doi: 10.1111/ijcp.13053. Epub 2018 Jan 3. Review.

Service de pneumologie

- Clinique Saint-Joseph 04 239 47 00
- Clinique de l'Espérance 04 224 98 60
- Clinique ND Waremme 019 33 94 41
- Clinique ND Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth 087 21 37 00



La chirurgie du cancer du poumon non à petites cellules

La chirurgie est une option pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Elle ne s'applique toutefois qu'aux stades précoces (stades I et II) de la maladie (grade 1B). Le bilan d'extension de la maladie est dès lors essentiel. Il repose notamment sur l'évaluation des ganglions lymphatiques médiastinaux, dont une biopsie est parfois nécessaire. Celle-ci est réalisée par médiastinoscopie et/ou EBUS (voir page 30).

L'intervention chirurgicale consiste à réséquer a priori complètement la tumeur. Elle devra régulièrement être associée aux traitements médicaux et/ou à la radiothérapie.

De par sa complexité, la chirurgie du cancer du poumon peut avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie future du patient. Avant toute prise de décision, il importe d'évaluer la fonction pulmonaire du patient afin de s'assurer qu'après l'exérèse du cancer, ce dernier gardera suffisamment de parenchyme fonctionnel. D'autres tests, comme la fonction cardiaque, sont également à considérer avant l'intervention chirurgicale. La décision finale d'opérer revient au chirurgien après discussion collégiale en concertation d'oncologie multidisciplinaire (recommandation de grade 2B).

Les types de chirurgie du poumon

Il existe différentes opérations pour traiter le NSCLC :

- La lobectomie : exérèse d'un des cinq lobes des poumons. Cette chirurgie consiste à retirer le lobe contenant la tumeur. C'est l'opération la plus fréquemment réalisée.
- La pneumonectomie : exérèse du poumon droit ou gauche. Elle est réservée aux tumeurs centrales du poumon. Sa morbidité et sa mortalité sont malheureusement assez élevées. Cette intervention chirurgicale est de moins en moins pratiquée.
- La segmentectomie ou la résection cunéiforme (wedge resection) : ablation partielle d'un lobe pulmonaire. Ces interventions sont réservées aux patients avec une fonction respiratoire ne permettant pas une lobectomie (grade 1B). La taille de la tumeur doit être inférieure à 2 cm de diamètre (grade 1C).
- La résection en manchon (sleeve resection) : résection d'une tumeur dans une bronche du poumon. Cette opération est utilisée pour traiter des patients avec une tumeur relativement centrale en évitant une pneumonectomie (grade 2C).

Le type d'opération choisi dépend donc de la taille et de la localisation de la tumeur, ainsi que de la fonction pulmonaire du patient.

Pour toutes ces opérations, un curage ganglionnaire médiastinal doit être réalisé (grade 1B).

Ces interventions se font sous anesthésie générale et peuvent être réalisées de deux façons : soit par thoracotomie (figure 1), soit par chirurgie thoracique assistée par vidéo (figures 2 et 3).

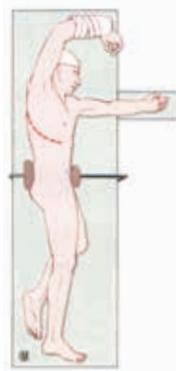


figure 1: Position du patient pour thoracotomie axillaire

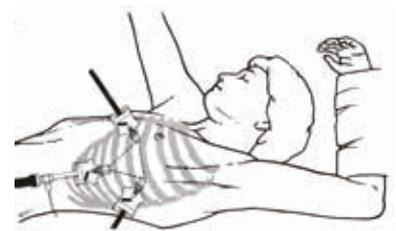


figure 2: Position du patient pour vidéothoracoscopie chirurgicale



figure 3: Patient installé pour vidéothoracoscopie chirurgicale

Après exérèse de la tumeur, un drain (ou deux) est mis en place au sein de la cavité thoracique pour évacuer les sérosités et l'air restant dans la cavité. En l'absence de complication, le patient séjourne généralement de 5 à 7 jours à l'hôpital.



La chirurgie thoracique assistée par vidéo (VATS)

Chez les patients porteurs d'une tumeur de stade précoce (stade I), une procédure par vidéo assistée appelée VATS est recommandée (grade 2C). Elle s'effectue par de petites incisions sans écartement des côtes, contrairement à la thoracotomie. Le VATS est une procédure où l'on introduit un tube rigide avec une caméra par une petite incision. Ce tube passe entre les côtes et retransmet sur un écran l'image de l'intérieur de la cavité thoracique. D'autres petites incisions (une ou deux) sont ajoutées, par lesquelles sont introduits de longs instruments. A l'aide de ces instruments, le chirurgien procède à la même intervention que par thoracotomie. Une des incisions peut éventuellement être agrandie pour extraire la pièce de résection. Le séjour à l'hôpital est habituellement de 4 à 5 jours.

Les risques et effets secondaires de la chirurgie pulmonaire

La mortalité à 30 jours d'une chirurgie pulmonaire varie de 2 à 12 %. Les effets secondaires sont essentiellement la douleur, l'infection, les fuites aériennes prolongées et la pneumonie.

La récupération postopératoire de ce type de chirurgie varie de quelques semaines à quelques mois. Les douleurs suite à l'écartement costal lors de thoracotomie peuvent limiter les activités durant un à deux mois. Les patients opérés par VATS récupèrent plus rapidement et décrivent moins de douleurs.

La capacité de retrouver une activité normale après la chirurgie dépend naturellement de la qualité du poumon avant la chirurgie et de la présence ou non d'une autre pathologie associée (emphysème, bronchite chronique...).

Malgré les risques encourus par l'intervention chirurgicale, l'opération s'avère la meilleure option pour traiter le NSCLC.

Références

1. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, et al. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur J Cardiorac Surg* 2001; 20:694-9.
2. Widikker I, Louis Simonet M, Rochat T (2008). Cancer bronchique non à petites cellules et chirurgie thoracique: le rôle du praticien en ligne. <https://www.revmed.ch/content/revmed/download/71632/635846>
3. Howington J, Blum M, Chang A, et al. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST/143/5/MAY 2013 SUPPLEMENT*:e278S-e313S.
4. The American Cancer Society medical and editorial content team (2016). <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/treating/surgery.html>

Service de chirurgie vasculaire et thoracique

- Clinique Saint-Joseph 04 224 89 58
- Clinique de l'Espérance 04 224 98 60
- Clinique Saint-Vincent 04 239 47 00
- Clinique ND Waremme 019 33 94 41
- Clinique ND Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth 087 21 37 00



→ Dr Jean Vanderick, chef de clinique
 Dr Nadine Lombard, consultante en radiothérapie
 SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE CHU DE LIÈGE, SITE DU CHC SAINT-JOSEPH

Radiothérapie et cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)

Historique

Malgré toutes les campagnes anti-tabac et les multiples efforts pour décourager les fumeurs, les tumeurs pulmonaires restent parmi les plus fréquentes et mortelles en cancérologie, dans les pays développés.

L'incidence de ces cancers, plus importante chez les hommes que chez les femmes, est supérieure en Wallonie par rapport aux autres régions du pays et à la moyenne nationale belge et reste stable dans le temps⁽¹⁾.

Suite à l'absence de test de dépistage utilisable en routine et non nocif, le diagnostic de ce cancer est posé dans la majorité des cas à un stade localement avancé, symptomatique, voire métastatique. Le décès des patient(e)s survenant par évolution néoplasique consiste soit en une généralisation de la maladie par échappement aux traitements systémiques, soit en une évolution locorégionale défavorable suite à un manque de contrôle locorégional du cancer, soit la conjonction des deux.

À l'inverse des thérapies ciblées qui subdivisent les *Non Small Cells Lung Cancers* (NSCLC) en plusieurs sous-catégories agissant chacune sur un pathway moléculaire précis, l'utilisation des traitements de radiothérapie se base encore sur la classification internationale. Il est toutefois difficile de comparer l'évolution favorable des diffé-

rents stades TNM dans le temps suite aux modifications de classement engendrées par les différentes versions de cette classification TNM et à l'utilisation de nouveaux examens de diagnostic: une meilleure stadification de la maladie, en particulier dans les stades III et IV de la classification TNM, entraîne l'addition ou le retrait de cas de mauvais pronostic et peut changer le pronostic vital de tout un stade sans que les traitements n'en soient responsables: cet effet mathématique est connu sous le nom de «effet Will Rogers»⁽²⁾.

Place de la radiothérapie: principes généraux

La complexité de la radiothérapie pulmonaire (et/ou médiastinale) dans le NSCLC doit tenir compte de nombreux facteurs: état général du patient au moment du diagnostic, stadification de la néoplasie pulmonaire, fonctions respiratoire et cardiaque, localisation exacte de la lésion et des ganglions pathologiques par rapport aux organes thoraciques à risque, notamment l'œsophage, mouvements respiratoires du patient, comorbidités non néoplasiques, ...

Les recherches en laboratoire des années 70 ont démontré que les doses totales nécessaires pour stériliser une tumeur pulmonaire varient souvent de 80 à 100 Gy⁽³⁾. Ces doses sont en clinique incompatibles avec une vie normale ultérieure en fonction de la dose à administrer aux organes à risque situés à proximité.

L'utilisation d'énergies de méga-voltage issues d'accélérateurs modernes avec scanners incorporés (ou fluoroscopies de repositionnement sur table en stéréotaxie) s'avère indispensable, associée à une contention du patient, reproductible à chaque séance et l'emploi de techniques d'administrations tridimensionnelles (3D-RT, IMRT) ou stéréotaxiques (SBRT ou SART).

La validation du traitement est effectuée avant que celui-ci ne commence par une dosimétrie prévisionnelle calculée sur le scanner individuel en position de traitement; on le fusionne régulièrement avec le PET-scan qui confirme la présence et la localisation d'un hypermétabolisme néoplasique. Avant la première séance, on peut prédire la dose qui sera absorbée par les organes à risque; celle-ci devra être minimale et ne pas dépasser un seuil de toxicité qui varie aussi selon la dose par fraction/jour et entraînerait des séquelles.

Cancer primitif	TX	N0	M0
inconnu	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a,b,T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stade IIIB	T4	N0,N1	M0
	T4	N2	M0
Stade IV	Tous les T	N3	M0
	Tous les T	Tous les N	M1

figure 1: Choix de la radiothérapie en fonction du stade selon classification TNM 2010 – Indication potentielle de SBRT pour les stades repris dans l'encadré rouge – Radiothérapie conventionnelle dans les autres cas – Sources: données personnelles.

Radiothérapie stéréotaxique : indications

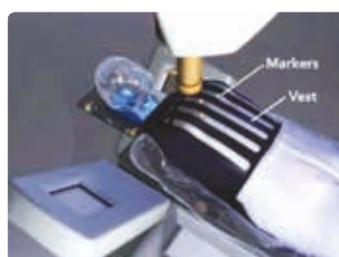
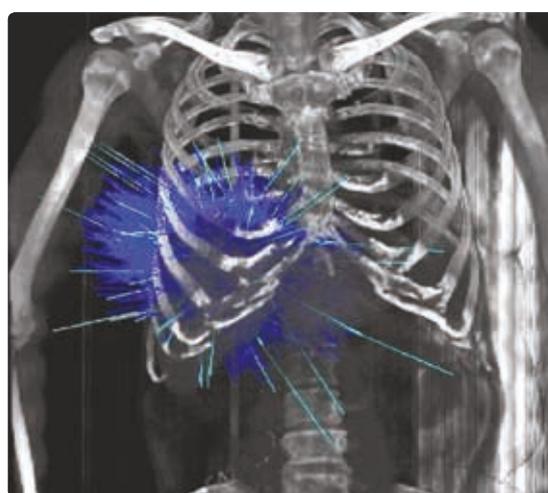
LA SBRT ou SART (stereotactic ablative radiation therapy) s'administre dans les tumeurs de stades 1 et 2, c-à-d sans envahissement du médiastin ou de la paroi thoracique et généralement à plus de 1,5 cm du médiastin et des hiles. Délivrée seule, généralement en 3 à 5 séances étalées sur une à deux semaines, son administration englobe des volumes tumoraux allant habituellement jusqu'à 3 cm de grand axe, mais jusqu'à 5-6 cm de diamètre avec Cyberknife (figure 1).

Totalement ambulatoire, elle constitue une alternative curative à la chirurgie radicale, permettant souvent à des patients plus âgés ou médicalement inopérables d'être traités assez facilement. Son rapport qualité/prix est de loin le plus favorable car cette thérapeutique ne génère pratiquement aucune hospitalisation et peu d'incapacité fonctionnelle, ni revalidation.

L'appareil le plus performant en stéréotaxie, le Cyberknife, est le seul à «tracker» les mouvements respiratoires de la tumeur en temps réel et accompagner le patient durant la totalité de sa respiration grâce à l'emploi d'un gilet thoracique connecté à la machine (figures 2 et 3). L'inconfort de positionnement sur table pour le patient durant la séance est minime et le traitement indolore. La durée de la séance d'environ 30 minutes permet l'administration combinée de plus de 100 faisceaux pour cerner totalement la tumeur et atteindre la dose-équivalente de 100 Gy, par exemple, 3 séances de 20 Gy ou 5 séances de 12 Gy. La marge de sécurité englobant la tumeur est souvent limitée à 2 mm pour éviter la toxicité pulmonaire. La précision de positionnement de la machine est de 0,1 mm.

Le traitement par lui-même n'est pas anxiogène car le patient est dans une position de repos stable (décubitus dorsal avec matelas aux formes individuelles) et un environnement agréable. Un petit apprentissage est souvent utile pour que la respiration soit régulière et relaxante.

Après la réalisation du traitement, la lésion, restée en place, doit involuer par résorption et cicatrisation progressive: le PET-scan au FDG devant se négativer progressivement en 6-18 mois (figure 4). Une première évaluation à 3 mois a une excellente valeur pronostique. Il est possible que des captations aspécifiques inflammatoires ou infectieuses à proximité des zones traitées prolongent la positivité du PET-scan. Les variations d'intensité des SUV doivent permettre de poser le diagnostic différentiel dans le temps, par exemple entre l'apparition d'un ganglion inflammatoire réactionnel ou une progression médiastinale secondaire.



figures 2 et 3: Addition de multiples faisceaux convergents non coplanaires permettant de cibler la totalité de la lésion quelle que soit sa forme, en permettant les mouvements respiratoires.

Utilisation d'un gilet connecté à la machine qui détecte en temps réel les mouvements respiratoires et permet un positionnement adéquat du tube émetteur de rayonnements par rapport à la tumeur qui se déplace en fonction de la respiration. Source: Accuray.

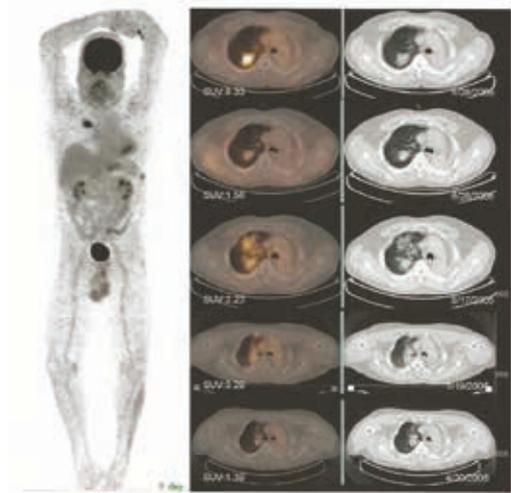


figure 4: Evolution du PET-scan de manière régulière chez un patient traité par pneumectomie gauche pour une première néoplasie du poumon et présentant un NSCLC du poumon droit résiduel 4 ans plus tard. Traitement par Cyberknife.

1^o ligne: PET avant traitement de SBRT

2^o ligne: Réponse métabolique complète avec persistance d'une image radiologique.

3^o ligne: Augmentation des SUV faisant craindre une évolution défavorable. Réaction inflammatoire du poumon sain interprétée comme une pneumopathie post-radique hypermétabolique.

4^o et 5^o lignes:

Décroissance progressive et spontanée de l'hyperactivité métabolique et cicatrisation après 1 an. Image pulmonaire purement cicatricielle.

Source: *Treating tumors that move with Respiration*, illustration page 60 – Harold C. Urschel Jr et Al, Page 60. ISBN 978-3-540-69885-2 Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2007

L'effet secondaire le plus souvent rencontré après une stéréotaxie pulmonaire consiste en des douleurs costales, pariétales ou une toux d'origine pleurale qui répondent bien aux traitements symptomatiques et dont la régression spontanée peut demander plusieurs semaines.

Progressivement, la radiothérapie stéréotaxique devient un premier choix à égalité avec la chirurgie dans les stades débutants. Ceci d'autant plus que l'âge moyen de la population augmente, le Cyberknife n'étant pas contre-indiqué quel que soit l'âge.

Aux Etats-Unis, une comparaison rétrospective a repris 76.623 patients opérés de chirurgie pulmonaire et 8.216 patients traités par SBRT entre 2004 et 2013. Tous ces patients étaient porteurs d'une NSCLC de stade T1-T2a, N0 M0⁽⁴⁾. Deux paramètres ont été analysés: les taux de mortalité à 30 et 90 jours post-traitement: avantage significatif en faveur de la stéréotaxie, augmentant en fonction de l'âge au moment du traitement, de l'importance de la résection chirurgicale.

Présenter la stéréotaxie à chaque patient comme une alternative d'une efficacité comparable à la chirurgie doit faire partie de chaque consultation multidisciplinaire. Une chirurgie de rattrapage n'est pas contre-indiquée après stéréotaxie si le patient ne présente pas de contre-indication chirurgicale initiale.

Une indication plus rare de la stéréotaxie est le complément d'irradiation à réaliser en post-opératoire d'une petite tumeur opérée lorsque certaines marges de résection histologiques ne sont pas saines. Localiser très précisément le site d'envahissement résiduel (R1) est primordial et doit pouvoir se faire sur le scanner post-opératoire. Si ce n'est pas le cas, une radiothérapie conventionnelle plus large peut être envisagée.

Lésions localement avancées: premier choix pour la chimio-radiothérapie

Lorsque le stade lésionnel ne permet ni stéréotaxie d'emblée, ni chirurgie, la radiothérapie classique garde toutes ses indications et vise le contrôle locorégional dans les stades non métastatiques.

En cas de maladie métastatique, il est fréquent d'avoir recours à une radiothérapie locorégionale pulmonaire palliative afin de bloquer la progression tumorale et retarder tout type d'évolution défavorable: douleurs locales, compression bronchique, atélectasie importante entraînant une dyspnée, hémoptysies... Dans ce cas, on emploie souvent un hypofractionnement de quelques séances afin d'importuner le patient le moins longtemps possible, d'autant plus que la radiothérapie se déroule souvent après échecs de plusieurs lignes de traitements systémiques.

En cas de syndrome cave supérieur avec diagnostic de NSCLC, la radiothérapie conventionnelle est indiquée en urgence; elle débute en même temps qu'une chimiothérapie première, sans attendre la réponse clinique à cette dernière, si possible immédiatement après la mise en place d'un stent. Le traitement est différent des syndromes caves liés aux néoplasies de type *small cells* pulmonaires (SCLC) où une première cure urgente de chimiothérapie est administrée seule sans radiothérapie au moment du diagnostic.

Dans tous les stades non métastatiques, la radiothérapie est envisagée à visée curative; il est impossible d'atteindre les mêmes doses équivalentes à celles de la radiothérapie stéréotaxique, d'autant plus que les lésions initiales sont souvent volumineuses (T3) et/ou les extensions ganglionnaires médiastinales diffuses et éloignées de la tumeur primitive (N3).

Les doses de radiothérapie administrées (stades IIIA et IIIB) varient entre 60 et 75 Gy sur la tumeur macroscopique et de 50 Gy sur les infiltrations microscopiques, avec un fractionnement de 1,8 à 2 Gy par séance et par jour. Une dose minimale de 60 Gy a été considérée comme «standard» dans les 30 dernières années. La dose optimale à délivrer et le bon fractionnement restent flous. L'escalade des doses totales à administrer au-delà de 60-70 Gy est presque toujours incompatible avec le maintien de fonctions normales pour les organes à risque voisins (poumon sain, cœur, œsophage...). L'utilisation de techniques plus sophistiquées (radiothérapie par modulation d'intensité – IMRT – ou radiothérapie modulée en arc – VMAT) couplées à la dosimétrie par ordinateur vise à diminuer la toxicité de manière prévisionnelle.

La dose initiale de 60 Gy en fractions de 2 Gy fut déterminée initialement par l'étude RTOG 73-01⁽⁵⁾: Comparaison de 3 niveaux de doses de 40-50-60 Gy: meilleur contrôle local avec des doses supérieures (50 et surtout 60 Gy) et meilleure survie si obtention d'un contrôle local de la maladie. Survie médiane de 10 mois et 5% de survie à 5 ans.

Par comparaison à une radiothérapie exclusive, l'addition de chimiothérapie à la radiothérapie augmente la survie des patients, en induction avant radiothérapie: les 2 essais les plus connus CALGB⁽⁶⁾ et RTOG 88-08⁽⁷⁾: survie médiane avec chimiothérapie + radiothérapie 60 Gy augmentée à 13,8 mois et survie à 5 ans augmentée à 19%.

D'autres schémas ont essayé la chimiothérapie administrée pendant la radiothérapie.

Deux types d'association de chimio-radiothérapie ont longtemps coexisté:

- l'administration de chimiothérapie AVANT la radiothérapie (chimio-radiothérapie néoadjuvante) essaie de diminuer temporairement le volume tumoral primitif avant radiothérapie et de prévenir le risque de métastases à distance.
- l'addition de chimiothérapie PENDANT la radiothérapie (chimio-radiothérapie concomitante) renforce l'efficacité locale de la radiothérapie et prévient l'apparition de lésions secondaires, au prix d'une toxicité exacerbée.

En association avec la chimiothérapie, l'augmentation de la dose d'irradiation au-delà de 70 Gy n'est pas corrélée à une meilleure survie, même si on additionne un anticorps anti-EGFR: Etude RTOG 0617⁽⁸⁾: comparaison de 2 doses totales différentes d'irradiation (60 versus 74 Gy) en association avec carboplatine plus paclitaxel avec/sans Cetuximab®; la survie est moins bonne avec l'administration de 74 Gy qu'avec 60 Gy; absence pas de différence de survie entre radiothérapie 3D et IMRT, ni de bénéfice lié à l'addition de Cetuximab®.

Publiée en 2010, la méta-analyse comparant chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiothérapie versus chimio-radiothérapie concomitante à l'irradiation a définitivement prouvé que la concomitance des deux traitements augmentait la survie des patients NSCLC localement avancés suite à un meilleur contrôle local de la maladie mais avec une toxicité œsophagienne aiguë plus élevée⁽⁹⁾. La survie globale passe de 18,1% à 23,8% à 3 ans (bénéfice de 5,7%). A 5 ans, le bénéfice est encore de 4,5%. Par contre, pas d'avantage de la chimiothérapie concomitante sur la chimiothérapie néoadjuvante lorsqu'on compare la progression néoplasique à distance.

Aujourd'hui, le schéma standard retenu pour les NSCLC de stade III non opérables consiste en une chimio-radiothérapie concomitante en utilisant un sel de platine avec une dose totale minimale de 60 Gy en 30 séances, si possible augmentée entre 66 et 70 Gy en fonction de la toxicité potentielle.

La chimiothérapie néoadjuvante seule comportant 1-2 séances reste indiquée avant chimio-radiothérapie concomitante si le volume initial à traiter en radiothérapie est susceptible d'entraîner une toxicité trop importante. La situation est alors réévaluée après fonte tumorale liée à l'administration de 2 cures de chimiothérapie. L'effet de la chimiothérapie étant exponentiel décroissant sur le matériel tumoral, il ne sert à rien de poursuivre seule la chimiothérapie plus longtemps, au risque d'induire des résistances.

Une chimio-radiothérapie concomitante à dose plus faible (40-45 Gy) peut être envisagée chez les sujets considérés initialement comme trop à risque pour la chirurgie exclusive, afin de les rendre opérables dans un deuxième temps.

Autres schémas de radiothérapie pour maladie locale avancée

Parmi de multiples essais réalisés, d'autres traitements de radiothérapie n'ont pas révélé de bénéfice clair en survie à ce jour:

- les schémas hypofractionnés et accélérés à 2 séances par jour, voire 3 séances par jour destinés à augmenter la dose et le contrôle local en diminuant la toxicité.
- la radiothérapie avec boost intégré simultané (SIB) sur le volume tumoral primitif: une dose plus importante est donnée chaque jour à la tumeur primitive seule.
- la radiothérapie post-opératoire systématique, à l'exception des cas avec marge chirurgicale positive, de certains patients avec sous-groupe N2 positif. Une radiothérapie seule peut être proposée après réalisation d'une chimiothérapie complémentaire plutôt qu'une chimio-radiothérapie concomitante.
- la protonthérapie qui semble montrer un léger bénéfice en contrôle local mais sur un nombre restreint de patients et sans étude comparative avec la radiothérapie conventionnelle, au prix d'un coût de revient nettement plus élevé. Ce traitement n'est pas remboursé en Europe.
- l'irradiation prophylactique cérébrale des NSCLC: pas de bénéfice en survie globale (étude RTOG0214) malgré une incidence de lésions secondaires cérébrales diminuée de manière significative dans le groupe ayant reçu une prophylaxie de 10 X 3 Gy sur l'encéphale.

Evolution actuelle : radiothérapie et immunothérapie

De nouvelles associations sont en cours d'évaluation et combinent la radiothérapie et l'immunothérapie : utilisée seule dans les stades résistants aux traitements classiques, l'immunothérapie démontre des réponses spectaculaires dans les NSCLC en interférant sur le mécanisme des *check point inhibitors* PD-1 et PDL-1 : réveil de l'immunité cellulaire du patient inhibée par la tumeur. Leur combinaison avec la radiothérapie externe dans les stades localement avancés ou même métastatiques semble très prometteuse.

Décrit pour la première fois en 1953, l'effet abscopal (du latin 'ab-' et du grec 'skopos') signifie littéralement 'à distance de la cible' et désigne les effets provoqués indirectement par l'irradiation locale sur d'autres cellules néoplasiques éloignées du site de radiothérapie⁽¹⁰⁾.

De 1960 à 2014, 23 case reports, une étude rétrospective et 13 études précliniques ont décrit cet effet lié à la radiothérapie⁽¹¹⁾.

La radiothérapie induit cet effet abscopal indépendamment de l'âge, dans divers types de tumeurs et dans différents types de fractionnements et de techniques, d'autant plus que la tumeur est immunogénique. Les études précliniques suggèrent que la réponse immune est induite par la radiothérapie en augmentant l'immunité adaptative antitumorale et entraîne un effet systémique suite à la radiothérapie. Les doses et régimes de radiothérapie, de même que le timing entre radiothérapie et immunothérapie, ne sont pas connus. Pour que l'effet abscopal soit cliniquement significatif, il sera aussi nécessaire qu'il se prolonge dans le temps.

Le couplage optimal d'une immunothérapie à la radiothérapie dans le NSCLC est d'améliorer la réponse locale en association avec la chimio-radiothérapie et de prévenir l'apparition de métastases à distance. Celles-ci surviennent généralement après traitement de chimio-radiothérapie dans 80 % des cas la première année qui suit le traitement.

Une première étude randomisée comparative de stade III a comparé placebo versus Durvalumab (anticorps IgG anti PDL1) adjuvant administré pendant un an en complément d'une chimio-radiothérapie première dans les NSCLC localement avancés de stade III (étude PACIFIC). Le boost immunitaire provoqué entraîne un taux de survie sans progression à un an de 55,9% (bras Durvalumab) contre 35,3% (bras placebo); cet effet se prolonge à 18 mois : 44,2% (Durvalumab) contre 27% (placebo) ; le délai d'apparition de métastases à distance augmente à 14,6 mois et la survie médiane à 23,2 mois pour les patients traités avec Durvalumab, de manière significative par rapport au placebo⁽¹²⁾. Ces valeurs sont d'autant plus remarquables que les patients ont bénéficié dans un premier temps d'une chimiothérapie pendant la radiothérapie dont un des principaux effets secondaires est l'immunosuppression. Dans le groupe des patients traités au Durvalumab, 15,4% des patients ont dû stopper le traitement adjuvant pour intolérances contre 9,8% dans le groupe placebo. Le prix d'une année d'administration de Durvalumab est estimé à 180.000 USD par patient.

Certains auteurs prédisent déjà la possibilité d'envisager une radiothérapie locorégionale à hautes doses en association avec l'immunothérapie dans les cancers métastatiques immunogéniques⁽¹³⁾.

Evolution future : vers un diagnostic plus précoce d'où une radiothérapie plus efficace

L'amélioration de la survie du NSCLC traité progressera de manière importante lorsque des nouvelles techniques de dépistage seront implémentées en routine clinique chez les patients à risque afin de détecter les lésions plus débutantes.

Deux voies sont à privilégier, sans être en concurrence directe :

- Des examens radiologiques du poumon performants ne délivrant que des doses minimales de RX à la population : **CT scan thoracique Very Low dose** (en cours de développement technologique). Une étude rétrospective américaine du National lung screening trial research team basée sur 22.000 patients randomisés **entre RX Thorax et CT Low-dose**⁽¹⁴⁾ a démontré :
 - un test positif de screening de tumeur meilleur par CT Low dose
 - une majorité de NSCLC à des stades TNM plus débutants dans le bras CT
 - une diminution de la mortalité à long terme par cancer du poumon dans le groupe CT Low dose par rapport au groupe RX Thorax (figure 5).

Les radiologues américains n'ont toutefois pas (encore) recommandé le CT Low dose comme examen de routine dans le screening de la population. La dose reçue dans le thorax reste supérieure à la dose d'une simple RX thorax et augmenter les doses de rayonnements médicaux à la population peut induire également des cancers du poumon secondaires. Mais on peut s'attendre à la commercialisation future de scanners «Very» Low dose ne délivrant à la population pas plus de rayonnement qu'une radiographie du thorax de face.

- Les analyses métabolomiques dont le but est de détecter dans le sang circulant une infime trace du métabolisme tumoral, à un stade préclinique.

Conclusion

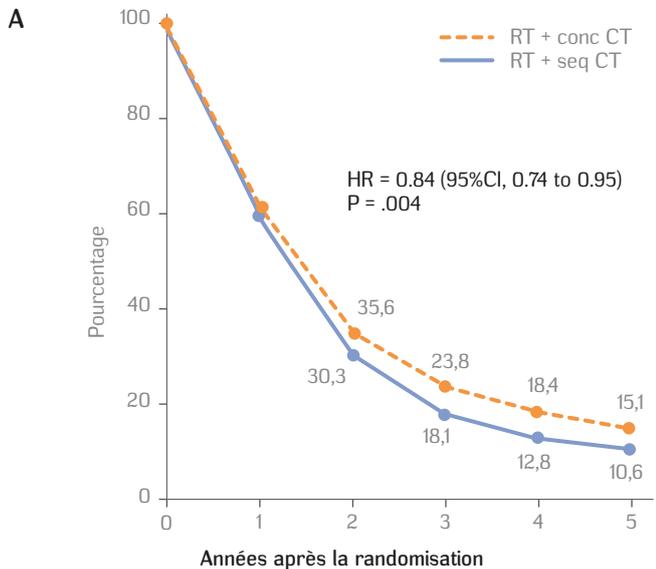
Le combat thérapeutique des patients atteints de NSCLC du poumon est loin d'être gagné malgré les progrès évidents actuels. Deux pistes importantes se dégagent.

Dans les stades avancés loco-régionalement, de nouvelles immunothérapies seront couplées de plus en plus souvent à la radiothérapie conventionnelle et vont progressivement remplacer la chimiothérapie. Les gains thérapeutiques en survie attendus se marqueront principalement par un allongement de la survie avant rechute, mais resteront modestes.

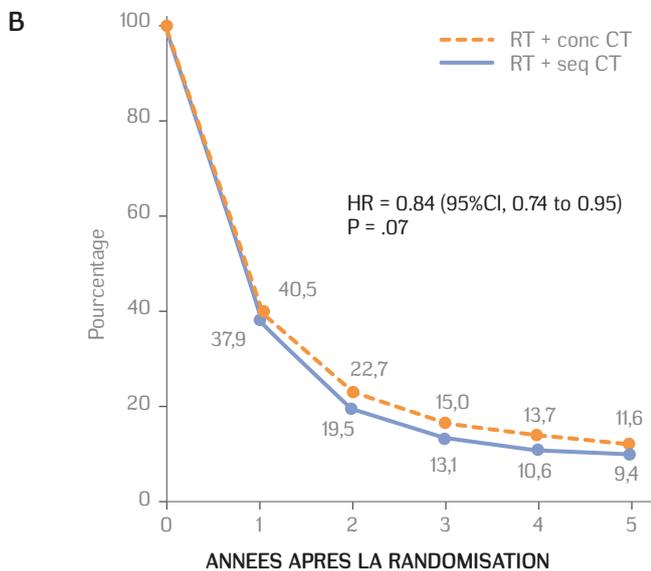
L'arrivée prochaine d'un dépistage radiologique plus performant et moins nocif du cancer pulmonaire (majoritairement les NSCLC) devra permettre une diminution progressive du nombre de cas localement avancés en les transférant vers des stades plus débutants dont la curabilité à long terme sera meilleure. L'utilisation de traitements ambulatoires de stéréotaxie deviendra majoritaire, surtout chez les patients plus âgés, avec un rapport coût/bénéfice très acceptable, un risque de complications nettement diminué, couplé au maintien d'une excellente qualité de vie.

Références

1. Belgian Cancer Registry, annual reports and website.
2. Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN. Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer. The Will Rogers phenomenon revisited. *Jr Arch Intern Med* 2008; 168:1541-9.
3. Fletcher G. Clinical dose responses curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Cancer* 1973; 46:1-12.
4. Stokes WA et al. Post-Treatment Mortality After Surgery and Stereotactic Body Radiotherapy for early-Stage Non-smal Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2018; 36:642-651.
5. Perez C, Stanley K, Rubin P et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cells carcinoma of the lung. Preliminary report by the RTOG Group. *Cancer* 1980; 45:2744-2753.
6. Dillman R, Seagren S, Propert K et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 1990; 323:940-945.
7. Sause W, Kolesar P, Taylor SIV et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable NSCLC: RTOG, ECOG and SWOG. *Chest* 2000; 117:358-364.
8. Bradley JD, Paulus R, Komaki R. et al. Standard dose versus high dose conformal chemoradiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB NSCLC (RTOG0617): a randomized two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187.
9. Anne Aupérin et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential Radiochemotherapy in locally advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
10. Mole R. Whole body irradiation therapy – radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953:234-41.
11. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The Abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat. Rev.* 2015 June; 41(6):503-510.
12. Antonia SJ et al, for the PACIFIC investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929.
13. Rancoule C, Pacaut-Vassal C, Vallard A, Mery B, et al. Place d'une radiothérapie locorégionale dans les cancers métastatiques. *Bulletin du Cancer* vol.104 N°1 janvier 2017, p.86-91.
14. The National Lung Screening Trial Research Team, Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.



Nombre de morts/Patients par année	Années				
	0y-1y	1y-2y	2y-3y	3y-4y	>4y
RT + conc CT (n=803)	240/4985	147/278	67/171	30/118	37/188
RT + seq CT (n=602)	253/491	171/242	70/129	30/83	23/128



Nombre de morts/Patients par année	Années				
	0y-1y	1y-2y	2y-3y	3y-4y	>4y
RT + conc CT (n=595)	365/408	98/170	36/104	12/80	21/134
RT + seq CT (n=589)	391/399	90/133	33/60	13/58	12/100

figure 5: (A) Courbes de survie et (B) courbes de survie sans progression. Nombres de personnes analysées-années et nombre de décès annuels pendant les 4 premières années et au-delà.

Source: Anne Aupérin et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential Radiochemotherapy in locally advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See full leaflet for how to report adverse reactions.

TECENTRIQ® 1200 mg - 1 vial of 20 ml with 60 mg/ml (*) : 5673,87 €

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Each 20 mL vial of concentrate contains 1,200 mg atezolizumab*. After dilution (see section 6.6 of SmPC), one mL of solution contains approximately 4.4 mg of atezolizumab. *Atezolizumab is an Fc-engineered, humanised IgG1 anti-programmed deathligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of SmPC. PHARMACEUTICAL FORM Concentrate for solution for infusion. Clear, colourless to slightly yellowish liquid. THERAPEUTIC INDICATIONS Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) after prior platinum-containing chemotherapy or who are considered cisplatin ineligible (see section 5.1 of SmPC). Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving Tecentriq (see section 5.1 of SmPC). POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION Tecentriq must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer. Posology. The recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered intravenously every three weeks. Duration of treatment. It is recommended that patients are treated with Tecentriq until loss of clinical benefit (see section 5.1 of the SmPC) or unmanageable toxicity. Delayed or missed doses. If a planned dose of Tecentriq is missed, it should be administered as soon as possible; it is recommended not to wait until the next planned dose. The schedule of administration must be adjusted to maintain a 3 week interval between doses. Dose modifications during treatment. Dose reductions of Tecentriq are not recommended. Dose delay or discontinuation. (see also sections 4.4 and 4.8 of the SmPC) Table 1: Dose modification advice for Tecentriq. [Immune related adverse reaction→Severity→Treatment modification]: Pneumonitis→grade 2→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤10mg prednisone or equivalent per day. Pneumonitis→grade 3 or 4→Permanently discontinue Tecentriq. Hepatitis→Grade 2: (ALT or AST > 3 to 5 x upper limit of normal [ULN] or blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN)→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Hepatitis→Grade 3 or 4: (ALT or AST > 5 x ULN or blood bilirubin > 3 x ULN)→Permanently discontinue Tecentriq. Colitis→Grade 2 or 3 Diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) or Symptomatic Colitis→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone equivalent per day. Colitis→Grade 4 Diarrhoea or Colitis (life threatening; urgent intervention indicated)→Permanently discontinue Tecentriq. Hypothyroidism or hyperthyroidism→Symptomatic→Withhold Tecentriq. Hypothyroidism: Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing. Hyperthyroidism: Treatment may be resumed when symptoms are controlled by antithyroid medicinal product and thyroid function is improving. Adrenal insufficiency→Symptomatic→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy. Hypophysitis→Grade 2 or 3→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy. Hypophysitis→Grade 4→Permanently discontinue Tecentriq. Type 1 diabetes mellitus→Grade 3 or 4 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L)→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when metabolic control is achieved on insulin replacement therapy. Infusion-related reactions→Grade 1 or 2→Reduce infusion rate or interrupt. Treatment may be resumed when the event is resolved. Infusion-related reactions→Grade 3 or 4→Permanently discontinue Tecentriq. Rash→Grade 3→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when rash is resolved and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Rash→Grade 4→Permanently discontinue Tecentriq. Myasthenic syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome and Meningoencephalitis→All Grades→Permanently discontinue Tecentriq. Pancreatitis→Grade 3 or 4 serum amylase or lipase levels increased (> 2 x ULN) or Grade 2 or 3 pancreatitis→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when serum amylase and lipase levels improved to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Pancreatitis→Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis→Permanently discontinue Tecentriq. Myocarditis→Grade 2→Withhold Tecentriq. Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Grade 3 and 4→Permanently discontinue Tecentriq. Other immune-related adverse reactions→Grade 2 or Grade 3→Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Grade 4 or recurrent Grade 3→Permanently discontinue Tecentriq (except endocrinopathies controlled with replacement hormones. Patients treated with Tecentriq must be given the Patient Alert Card and be informed about the risks of Tecentriq (see also package leaflet). Special populations. Paediatric population. The safety and efficacy of Tecentriq in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available. Elderly. Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment of Tecentriq is required in patients ≥ 65 years of age. Renal impairment. Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2 of SmPC). Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population. Hepatic impairment. Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. Tecentriq has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2 of SmPC). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2. Patients with ECOG performance status ≥ 2 were excluded from the clinical trials in NSCLC and 2nd line UC (see sections 4.4 and 5.1 of SmPC). Method of administration. Tecentriq is for intravenous use. The infusions must not be administered as an intravenous push or bolus. The initial dose of Tecentriq must be administered over 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes. For instructions on dilution and handling of the medicinal product before administration, see section 6.6 of SmPC. CONTRAINDICATIONS Hypersensitivity to atezolizumab or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. UNDESIRABLE EFFECTS Summary of the safety profile. The safety of Tecentriq is based on pooled data in 2,160 patients with metastatic UC and NSCLC. The most common adverse reactions were fatigue (35.4%), decreased appetite (25.5%), nausea (22.9%), dyspnoea (21.8%), diarrhoea (18.6%), rash (18.6%), pyrexia (18.3%), vomiting (15.0%), arthralgia (14.2%), asthenia (13.8%) and pruritus (11.3%). Tabulated list of adverse reactions. The Adverse Drug Reactions (ADRs) are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. The following categories of frequency have been used: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Table 2: Summary of adverse reactions occurring in patients treated with Tecentriq in clinical trials. Blood and lymphatic system disorders: Common, thrombocytopenia. Immune system disorders: Common, hypersensitivity. Endocrine disorders: Common, hypothyroidism^b, hyperthyroidism^b - Uncommon, diabetes mellitus^c, adrenal insufficiency^d - Rare, hypophysitis. Metabolism and nutrition disorders: Very common, decreased appetite - Common, hypokalaemia, hyponatremia. Nervous system disorders: Uncommon, Guillain-Barré syndrome^e, noninfective meningitis^f - Rare, noninfective encephalitis^g, myasthenic syndrome^h. Cardiac disorders: rare, myocarditisⁱ. Vascular disorders: Common, hypotension. Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: Very Common, dyspnoea - Common, pneumonitis^j, hypoxia, nasal congestion. Gastrointestinal disorders: Very common, nausea, vomiting, diarrhoea - Common, abdominal pain, colitis^k, dysphagia - Uncommon, pancreatitis^l, lipase increased - Rare, amylase increase. Hepatobiliary disorders: Common, AST increased, ALT increased - Uncommon, hepatitis^m. Skin and subcutaneous tissue disorders: Very Common rashⁿ, pruritus. Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common, arthralgia - Common, musculoskeletal pain. General disorders and administration site conditions: Very Common pyrexia, fatigue, asthenia - Common, infusion related reaction, influenza like illness, chills. ^a Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, myxoedema, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased. ^b Includes reports of hyperthyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, endocrine ophthalmopathy, exophthalmos, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased. ^c Includes reports of diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus. ^d Includes reports of adrenal insufficiency, primary adrenal insufficiency, and Addison's disease. ^e Includes reports of GuillainBarré syndrome and demyelinating polyneuropathy. ^f Includes reports of meningitis. ^g Includes reports of encephalitis. ^h Reported in studies other than those in metastatic UC and NSCLC patients. The frequency is based on the exposure in 8,000 patients across all atezolizumab clinical trials. ⁱ Includes reports of pneumonitis, lung infiltration, bronchiolitis, interstitial lung disease, radiation pneumonitis. ^j Includes reports of colitis, autoimmune colitis, colitis ischaemic, colitis microscopica. ^k Includes reports of pancreatitis and pancreatitis acute. ^l Includes reports of autoimmune hepatitis, hepatitis, hepatitis acute. ^m Includes reports of acne, eczema, erythema, erythema of eyelid, erythema multiforme, exfoliative rash, eyelid rash, folliculitis, furuncle, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, drug eruption, palmarplantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, seborrheic dermatitis, skin exfoliation, skin toxicity, skin ulcer, toxic skin eruption. Description of selected adverse reactions. The data below reflect exposure to atezolizumab for clinically significant adverse reactions in clinical studies (see section 5.1 of SmPC). The management guidelines for these adverse reactions are described in sections 4.2 and 4.4 of SmPC. Immunerelated pneumonitis. Pneumonitis occurred in 3.1% (68/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. Of the 68 patients, one experienced a fatal event. The median time to onset was 3.5 months (range 3 days to 20.5 months). The median duration was 1.5 months (range 0 days to 15.1+ months; + denotes a censored value). Pneumonitis led to discontinuation of atezolizumab in 10 (0.5%) patients. Pneumonitis requiring the use of corticosteroids occurred in 1.6% (34/2,160) of patients receiving atezolizumab. Immunerelated hepatitis. Hepatitis occurred in 0.3% (7/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 1.1 months (range 9 days to 7.9 months). The median duration was 1 month (range 9 days to 1.9+ months; + denotes a censored value). Hepatitis led to discontinuation of atezolizumab in 2 (< 0.1%) patients. Hepatitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.2% (5/2,160) of patients receiving atezolizumab. Immunerelated colitis. Colitis occurred in 1.1% (23/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 4 months (range 15 days to 15.2 months). The median duration was 1.4 months (range 3 days to 17.8+ months; + denotes a censored value). Colitis led to discontinuation of atezolizumab in 5 (0.2%) patients. Colitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.5% (10/2,160) of patients receiving atezolizumab. Immunerelated endocrinopathies. Hypothyroidism occurred in 4.7% (101/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 5.5 months (range 21 days to 31.3 months). Hyperthyroidism occurred in 1.7% (36/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 3.5 months (range 21 days to 31.3 months). Adrenal insufficiency occurred in 0.3% (7/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 5.7 months (range: 3 days to 19 months). Adrenal insufficiency requiring the use of corticosteroids occurred in 0.3% (6/2,160) of patients receiving atezolizumab. Hypophysitis occurred in < 0.1% (1/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset for this patient was 13.7 months. Diabetes mellitus occurred in 0.3% (6/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset ranged from 3 days to 6.5 months. Diabetes mellitus led to the discontinuation of atezolizumab in 1 (< 0.1%) patient. Immunerelated meningoencephalitis. Meningitis occurred in 0.1% (3/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset ranged from 15 to 16 days. All three patients required the use of corticosteroids and discontinued atezolizumab. Encephalitis occurred in < 0.1% (2/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset was 14 and 16 days. Encephalitis led to discontinuation of atezolizumab in 1 (< 0.1%) patient. Encephalitis requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (1/2,160) of patients receiving atezolizumab. Immunerelated neuropathies. GuillainBarré syndrome and demyelinating polyneuropathy occurred in 0.2% (5/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 7 months (range: 18 days to 8.1 months). The median duration was 4.6 months (0+ day to 8.3+ months; + denotes a censored value). GuillainBarré syndrome led to discontinuation of atezolizumab in 1 patient (< 0.1%). GuillainBarré syndrome requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (2/2,160) of patients receiving atezolizumab. Myasthenic syndrome. Myasthenia gravis occurred in < 0.1% (4/6,000) of patients across all atezolizumab clinical trials in multiple tumour types. The time to onset ranged from 20 days to 4 months. All four patients discontinued atezolizumab. Myasthenic syndrome/myasthenia gravis requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (3/6,000) of patients receiving atezolizumab. Immunerelated pancreatitis. Pancreatitis, including amylase increased and lipase increased, occurred in 0.5% (10/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 5.5 months (range: 9 days to 16.9 months). The median duration was 19 days (range 3 days to 11.2+ months; + denotes a censored value). Pancreatitis requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (2/2,160) of patients receiving atezolizumab. Immune-related myocarditis. Myocarditis occurred in < 0.1% (2/8,000) of patients across all atezolizumab clinical trials in multiple tumour types. The time to onset was 18 and 33 days. Both patients required corticosteroids and discontinued atezolizumab. Immunogenicity. In study IMvigor210, 43.9% of patients tested positive for atezolizumab antibodies (ATAs) at one or more postdose time points. In study OAK (GO28915), the treatmentemergent ATA rate was 30.4%. Overall, ATA positivity appeared to have no clinically relevant impact on pharmacokinetics, efficacy or safety. No data are available to allow conclusions to be drawn on any possible effect of neutralising antibodies. Reporting of suspected adverse reactions. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. België/Belgique : Fédéral agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten /Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Afdeling Vigilantie / Division Vigilance -EUROSTATION II, Place Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel/ Bruxelles - Website: www.fagg.be / Site internet: www.afmpps.be - e-mail: advsdrugreactions@fagg-afmpps.be - Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html MARKETING AUTHORISATION HOLDER Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany MARKETING AUTHORISATION NUMBER EU/1/17/1220/001 MODE OF DELIVERY on medical prescription DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION 21 September 2017 DATE OF REVISION OF TEXT. 04/04/2018 Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. R.E. Dr. Chr. Lenaerts - BE/TCN/0418/0013 - 10/04/2018

REIMBURSED as of MARCH 1st

**TECENTRIQ**[®]▼
atezolizumab

1st Anti-PD-L1 Cancer Immunotherapy



TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB) AS MONOTHERAPY IS REIMBURSED FOR THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH



locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC)

after prior platinum-containing chemotherapy or who are considered cisplatin ineligible.¹



locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)

after prior chemotherapy.¹



Traitement médical des carcinomes broncho-pulmonaires

L'arsenal thérapeutique des carcinomes broncho-pulmonaires s'est considérablement élargi au cours de ces dernières années, depuis la découverte des altérations oncogéniques permettant les traitements « ciblés », et depuis l'avènement de l'immunothérapie qui permet des rémissions au long cours dans lesquelles nous fondons actuellement beaucoup d'espoirs.

Selon l'objet de cette revue, seront traités dans cet article les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80% des carcinomes bronchiques. Ils se divisent essentiellement en carcinomes épidermoïdes et non épidermoïdes, soit le plus fréquemment des adénocarcinomes (voir article sur l'histologie p. 8).

Cette dichotomie est d'une importance cruciale dans la stratégie de prise en charge des tumeurs métastatiques, étant donné la possibilité de traitements ciblés en cas de mutations oncogéniques. Les traitements adjuvant, néo-adjuvant ou concomitant à la radiothérapie ne sont quant à eux pas impactés. Ils ne seront pas traités ici.

Dans un souci « didactique », les différentes classes thérapeutiques à notre disposition vont être brièvement réexposées. Elles seront ensuite intégrées dans la stratégie de prise en charge, qui inclura donc le type histologique, l'existence de mutations oncogéniques (« drivers »), les comorbidités avec notamment la possibilité d'administrer ou non des platines, la chronologie de traitement (1^{ère} ligne, 2^e ligne et au-delà). Les préférences du patient sont également à tenir en compte dans la mesure du possible.

Les chimiothérapies classiques

L'épine dorsale du traitement repose sur les doublets à base de platine en association avec un agent cytotoxique de 3^e génération (gemcitabine, vinorelbine, taxanes) pour les patients sans comorbidités majeures et un performance status de 0 à 2 (patients encore capables de s'occuper d'eux-mêmes, et alités moins de 50% du temps)⁽¹⁾. Le choix du cis ou du carboplatine est différent d'un côté à l'autre de l'Atlantique (cisplatine en Europe, carboplatine aux Etats-Unis). C'est essentiellement le profil de toxicités qui guidera le choix (rénale, otologique et plus haut potentiel émétogène pour le cisplatine qui nécessite une hydratation abondante consommatrice

en temps et non idéale pour les patients cardiopathes, et surtout toxicité hématologique pour le carboplatine). Pour les patients fragiles, une monothérapie sera préférentiellement utilisée.

Le pémétréxed (Alimta[®]) est une « nouvelle » drogue utilisable uniquement pour les adénocarcinomes⁽³⁾. Il s'agit d'un antifolate par voie intraveineuse qui donne des résultats légèrement supérieurs à la gemcitabine, mais avec une meilleure tolérance. Il est utilisé initialement en association avec un platine, puis en monothérapie en stratégie de maintenance. Sa tolérance est correcte, la prévention des problèmes cutanés étant actuellement réduite par la prescription de vitamine B12 et d'acide folique.

Les thérapies ciblées

Le concept de thérapie ciblée est basé sur celui de l'addiction oncogénique, connu depuis 2002 comme désignant la dépendance physiologique des cellules tumorales à l'activité spécifique d'un oncogène activé, muté ou surexprimé⁽⁴⁾. Celui-ci peut alors devenir l'objectif pour un traitement « ciblé ». Ce modèle se retrouve en oncologie thoracique, principalement dans les adénocarcinomes, avec la dépendance à la voie de l'EGFR lorsque celle-ci est activée. Les autres principales altérations ciblées sont ALK, ROS, BRAF, HER2, MET et RAS.

- EGFR: Epidermal growth factor receptor est un récepteur de tyrosine kinase appartenant à la famille HER, composé d'un domaine extracellulaire capable de fixer certains ligands, un domaine transmembranaire et un domaine intramembranaire porteur d'une activité kinase⁽⁵⁾. Après liaison avec un ligand, le récepteur s'hétérodimérise avec un autre récepteur, ce qui induit la phosphorylation de ses résidus tyrosine et active les voies de signalisation intracellulaire sous-jacentes dont PI3K-AKT-mTor, qui favorise la survie cellulaire, et la voie des MAP kinases (RAS, MEK) qui favorise quant à elle la prolifération.
- Les mutations (et non surexpression simple) d'EGFR entraînent une activation constitutive de la kinase d'EGFR, avec signal excessif et incontrôlé de la survie et de la prolifération cellulaires.
- Les mutations EGFR les plus fréquentes sont constituées par les délétions de l'exon 19 et la substitution L858R dans l'exon 21. Elles sont estimées à 10% des patients atteints de CBNPC⁽⁶⁾, presque ex-

clusivement dans les tumeurs de type non épidermoïde. Elles sont observées plus fréquemment chez les non-fumeurs, les femmes et les patients d'origine asiatique, mais de façon non exclusive. Une recherche systématique de mutation EGFR (et ALK et ROS – voir plus loin) doit être effectuée chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pulmonaire.

- Le traitement des CBNPC EGFR mutés repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui ont démontré leur supériorité par rapport à la chimiothérapie, les bénéfiques en matière de survie avec des médianes de survie globale pouvant être supérieures à 24 mois!⁽⁷⁾.
- Outre les bénéfiques en survie, l'intérêt des TKI pour ces mêmes tumeurs réside également dans leur taux de réponse élevé (55 à 80%) et avec un délai d'action plus court que les chimiothérapies conventionnelles. Leur administration est orale, leur profil de tolérance est meilleur. On les reconnaît à leur suffixe en -inib.

Quatre ITK-EGFR (inhibiteurs des tyrosines kinases) sont actuellement disponibles :

Le géfitinib (Iressa®) habituellement 250 mg/j et l'erlotinib (Tarceva®) 150 mg/j sont les inhibiteurs de première génération, se fixant de manière réversible à l'EGFR muté.

L'afatinib (Giotrif®) 40 mg/j, est l'inhibiteur de 2^e génération, qui inhibe tous les récepteurs de la famille HER (dont EGFR), et ce de façon irréversible.

Ces 3 molécules sont remboursées en 1^{ère} ligne, c'est-à-dire chez les patients naïfs de traitement. Leur efficacité est quasi identique. Les effets secondaires principaux consistent en diarrhée et mucite, sécheresse cutanée et réaction acnéiforme qui peut parfois être sévère et socialement invalidante. Des crèmes émoullissantes et des dermocorticoïdes sont alors utilisés. L'apparition de ces effets secondaires est limitée par la prise de tétracyclines (par exemple Mino-50®) dès le début du traitement. Des pneumopathies interstitielles et des hépatites toxiques sont également possibles, surtout dans les deux premiers mois⁽⁵⁾.

Une progression lente est généralement observée entre 9 et 12 mois après l'instauration du traitement (résistance secondaire)⁽⁸⁾. Les mécanismes à l'origine de cette résistance sont bien connus, et

conduisent pour les distinguer à proposer une nouvelle biopsie afin d'exclure une rare mais possible transformation histologique en maladie à petites cellules (small cell lung), l'activation d'une autre voie que celle d'EGFR, et surtout le plus fréquemment l'apparition de la mutation T790M. Une biopsie liquide (recherche d'ADN tumoral circulant sur une simple prise de sang) peut souvent être suffisante pour la détection de cette mutation⁽⁹⁾.

On peut alors placer les patients sous l'osimertinib (Tagrisso®) 80 mg/j qui est actuellement le seul inhibiteur EGFR de 3^e génération, irréversible, capable d'inhiber EGFR même en cas de mutation T790M. Son profil de tolérance est semblable mais meilleur que celui des autres TKI et il possède en outre une activité très intéressante en cas de métastases cérébrales! Une réponse de 11 mois avant progression est habituellement objectivée.

Sous TKI, les critères habituels d'évaluation radiologique peuvent se révéler différents que sous chimiothérapie classique. Ainsi, les lésions osseuses ostéocondensantes apparaissant durant le traitement sont le reflet d'une réaction ostéoblastique et ne doivent pas être considérées comme une progression mais bien comme une réponse aux TKI!⁽¹⁰⁾. L'activité métabolique (PET-CT) d'une lésion osseuse métastatique n'est pas influencée par cette réaction ostéoblastique. Nous pouvons donc voir apparaître une ostéocondensation signe d'une bonne réponse thérapeutique sur le scanner. En parallèle, nous observerons une diminution, voire une disparition de l'hypermétabolisme associé. Par ailleurs, il est parfois intéressant de poursuivre les TKI au-delà de la progression, si celle-ci est oligométastatique, et/ou peut être adressée vers un éventuel traitement local⁽¹¹⁾. Enfin, il convient de ne pas arrêter le TKI avant d'avoir décidé d'un autre traitement et de réduire au minimum l'intervalle libre avant la mise en route de celui-ci, des cas de progression rapide («flare-up») ayant été décrits, qui peuvent conduire au décès du patient⁽¹²⁾.

Les réarrangements ALK et ROS1 sont des «mutations» rares (chacun 2%) également responsables d'une addiction oncogénique, survenant le plus souvent chez les patients jeunes, plutôt non- ou «petits» fumeurs, de sexe préférentiellement masculin. Ils sont accessibles à un traitement par le TKI crizotinib (Xalkori®) 250 mg 2X/j, dont les effets secondaires principaux sont oedèmes, toxicité diges-

ent médical des

tive, oculaire (troubles de la vision essentiellement), et surtout risque potentiel d'allongement de l'espace QT avec torsades de pointe qui nécessite une surveillance et une grande prudence dans la prescription de médicaments pouvant allonger le QT! Bien qu'il existe depuis l'étude PROFILE 1014 une indication claire de traitement en première ligne, l'INAMI ne nous autorise le remboursement qu'après échec d'au moins 2 cycles de chimiothérapie...

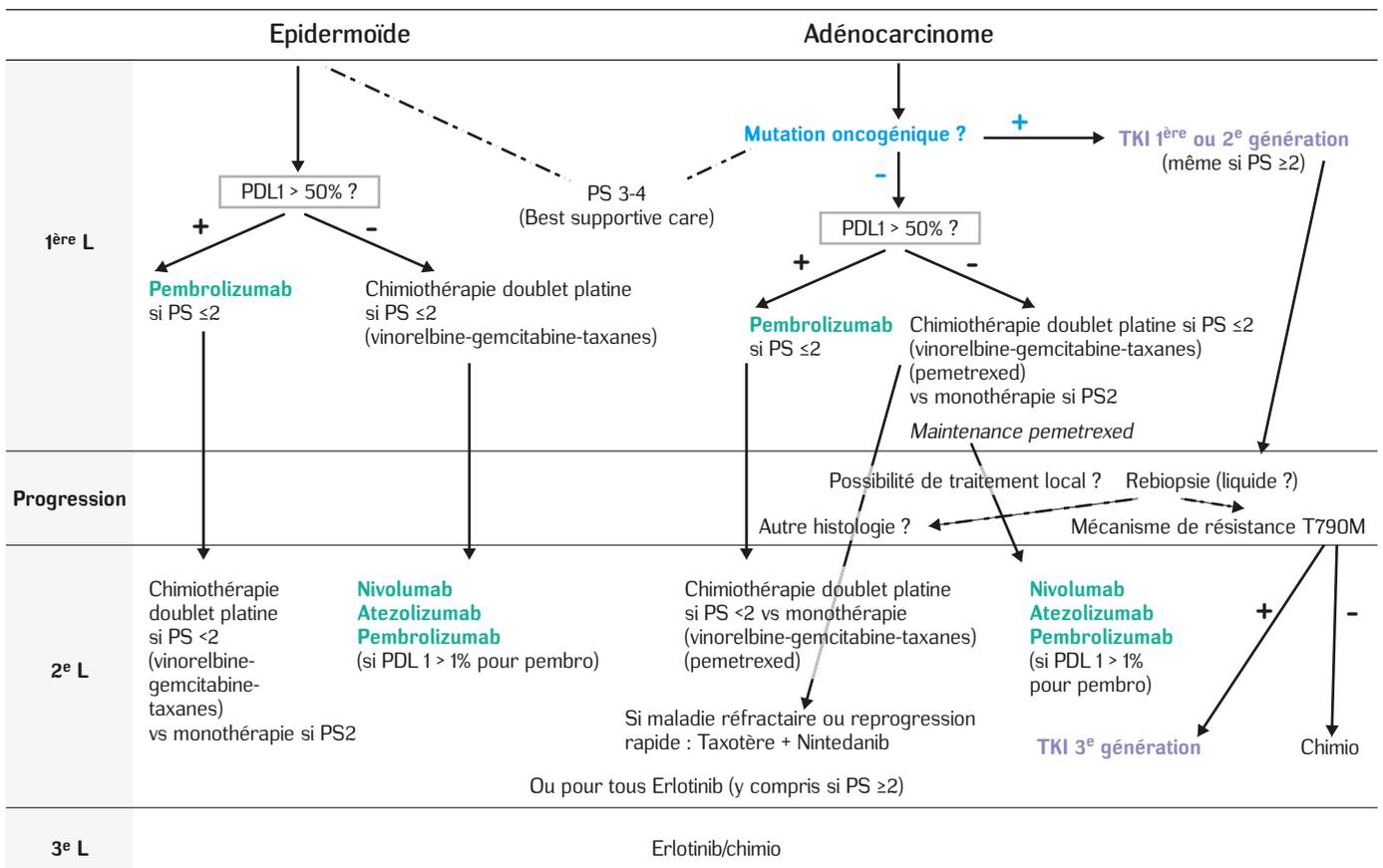
Depuis le 1^{er} février, le remboursement de l'alectinib (Alecensa®) 600 mg 2X/j en deuxième ligne pour les tumeurs ALK et ROS mutées est autorisé. La durée de survie sans progression est en effet de 25 mois contre 10, avec 50 % de patients non progressseurs à 2 ans⁽¹⁴⁾, et une très bonne pénétrance cérébrale, ce qui est très important

lorsque l'on connaît le grand pourcentage de patients qui feront des métastases à ce niveau, où ne pénètre pas le crizotinib⁽¹³⁾.

Notons que les patients présentant une mutation activatrice ne présentent en général pas de réponse à l'immunothérapie.

Le nintedanib (Vargatef®) 200 mg 2X/J de J2 à J21, est un TKI anti VEGF (Vascular endothelial growth factor), PDGFR (Platelet derived GF) et FGRF (Fibroblast GF) qu'on peut utiliser en association au docetaxel en 2^e ligne pour les adénocarcinomes à régression rapide post-chimiothérapie de 1^{ère} ligne. C'est aussi un médicament orphelin utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique!

Algorithme simplifié de traitement médical des CBNPC métastatiques



carcinomes

L'immunothérapie

Nul ne peut plus ignorer l'avancée exceptionnelle que représente actuellement l'immunothérapie en oncologie. Rappelons brièvement le fonctionnement: l'échappement au système immunitaire est une caractéristique des cellules tumorales. Elles neutralisent en fait les points de contrôle (check-points) d'activation des lymphocytes T. Ce phénomène existe initialement dans l'organisme sain afin de limiter l'auto-immunité; il est «surexploité» par les cellules cancéreuses qui échappent ainsi à la destruction. L'immunothérapie est constituée de molécules qui permettent de lever cette inhibition en ciblant un check-point, l'axe PD1-PD-L1 (Program death receptor/ligand, présents respectivement sur le lymphocyte et sur la tumeur) pour les cancers pulmonaires.

Les molécules de l'immunothérapie portent un nom dont le suffixe est -umab, qui signifie qu'elles sont constituées d'anticorps humanisés (notons que toutes les molécules en -umab ne font pas systématiquement intervenir le système immunitaire, comme le bien connu bevacizumab Avastin® qui agit en inhibant un récepteur de croissance vasculaire, le VEGF).

Le traitement par immunothérapie se réalise par la voie intraveineuse, une injection toutes les 2 ou 3 semaines en fonction du produit. Les effets secondaires sont relatifs à la levée globale du «frein» immunitaire, avec des manifestations correspondant à une «inflammation» (-ite) s'apparentant à une maladie auto-immunitaire des différents organes, avec une grande variabilité individuelle et chronologique.

Outre une asthénie classique, on retrouvera le plus fréquemment:

- dermatite (rashes non spécifiques du tronc et des extrémités) avec prurit le plus souvent, toxidermies plus sévères allant jusqu'à la nécrolyse, vitiligo
- colite avec diarrhée inflammatoire, pouvant évoluer jusqu'à la perforation
- thyroïdite avec souvent hypothyroïdie (précédée ou non d'une phase d'hyperthyroïdie), parfois hypophysite globale surtout dans le cas d'association d'immunothérapies
- pneumonite (pneumopathies interstitielles responsables d'une majoration de la toux!)

Tous les autres organes peuvent également être touchés (reins, muscles, nerfs, yeux...). Les effets secondaires sont importants à reconnaître car ils peuvent justifier non seulement un arrêt du traitement (parfois transitoire) mais également le recours à une corticothérapie générale, voire à d'autres types d'immunosuppresseurs⁽¹⁴⁾.

Il existerait un lien entre l'apparition d'effets secondaires et la probabilité de réponse, du moins avec l'atézolizumab, comme décrit dans l'étude OAK⁽¹⁵⁾.

L'action de ces diverses molécules étant souvent corrélée au taux de PD-L1 retrouvé sur les cellules tumorales, les indications des traitements seront différentes en fonction de celui-ci. On utilise:

- le nivolumab (Opdivo®) : en 2^e ligne, c'est-à-dire après échec d'une chimiothérapie classique, quel que soit le taux de PD-L1, toutes les 2 semaines. Utilisé depuis plus de 2 ans au CHC dans le cadre d'études, il est remboursé depuis janvier 2017 suite aux résultats des études CheckMate-017 et -057 montrant des taux de réponse et de survie clairement majorés par rapport à la 2^e ligne habituelle constituée de docétaxel (Taxotère®), avec atteinte d'un «plateau de survie» de 10 à 20% vers la 3^e année!⁽¹⁶⁾.
- le pembrolizumab (Keytruda®) : en 2^e ligne si PD-L1 \geq 1%, et en première ligne si PD-L1 $>$ 50%. Administration toutes les 3 semaines. De façon étonnante, le dosage est calculé en fonction du poids en 2^e ligne, et fixe en 1^{ère} ligne!
- l'atézolizumab (Tecentriq®) : en 2^e ligne indépendamment de PDL-1, 1X/3 semaines, est remboursé depuis mars 2018.
- le durvalumab (Imfinzi®) n'est pas encore disponible ou remboursé, mais il le sera sans doute bientôt en oncologie thoracique compte tenu des très bons résultats obtenus en situation adjuvante post radio-chimiothérapie!

L'avenir réside probablement dans l'association de chimiothérapie et d'immunothérapie. La chimiothérapie induit la mort cellulaire avec augmentation des antigènes tumoraux, elle provoque la maturation et l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et elle peut induire l'expression de PDL-1 sur les cellules tumorales. On perçoit donc bien la synergie entre les deux thérapies... Certaines études cliniques comportant de tels protocoles sont d'ailleurs en cours au sein du CHC.

Un enjeu primordial est également celui de la sélection biologique des patients au-delà de l'expression de PD-L1 seule, avec notamment l'impact de la charge mutationnelle et d'autres signatures plus complexes.

Gardons néanmoins à l'esprit qu'au-delà de toutes considérations de type «guidelines», le plus souvent centrées sur la tumeur, c'est l'évaluation du patient dans sa globalité (comorbidités, état général, status psychique voire social et capacités de «réactivité» de l'environnement ainsi que souhaits de la personne malade) qui doit conduire le clinicien à choisir la meilleure option pour son patient en particulier. Au-delà de toutes les nouveautés thérapeutiques, une relation médecin-patient à dimension humaine reste le gage d'une prise en charge de qualité.

Références

1. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? *Lung Cancer* 2006; 51:335-345.
2. De Castria TB, DaSilva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Aug 16;8.
3. Scagliotti G, Parikh P, Von Pawel J, Vansteenkiste J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
4. Weinstein B. Cancer. Addiction to oncogenes-the Achilles heel of cancer. *Science* 2002;297:63-4.
5. Les cancers bronchiques non à petites cellules EGFR mutés. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2016) 8,373-381.
6. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non small cell lung cancer: results of 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Group (IFCT). *Lancet Lond England* 2016;387:1415-26.
7. Yang JCH, Wu YI, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-lung6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-51.
8. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Resp Rev* 2014;23:356-66.
9. Marchetti A, Palma JF, Felicioni L, et al. Early prediction of response to tyrosine kinase inhibitors by quantification of EGFR mutation in plasma of NSCLC patients. *J Thorac Oncology* 2015;10:1437-43.
10. Pluquet E, Cadranet J, Legendre A, et al. Osteoblastic reaction in non small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thoracic Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2010;5:491-6.
11. Weickhardt AJ, Scheier B, Bur JM et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small cell lung cancer. *J Thor Oncol* 2012;7:1807-14.
12. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trials design. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011; 17:6298-303.
13. Peter S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*. 201. doi:10.1056/NEJMoaf704795.
14. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoints blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
15. Von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et al. Association between immune-related adverse events and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. *Annals of Oncology* sept 2017, suppl_5, mdx380.017, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx380.017>.
16. Moro-Sibilot D, Souquet PJ, Planchard D, et al. *Cancers bronchiques et thoraciques. La lettre du cancérologue* 2017; vol. XXVI-n°6-7,291-301.

Service d'oncologie – hémato-immunopathologie – adultes

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

Service d'oncologie – hémato-immunopathologie – enfants

- Clinique Saint-Joseph, Clinique de l'Espérance,
Clinique Saint-Vincent 04 224 98 60
- Clinique ND Hermalle 04 374 70 70
- Clinique Sainte-Elisabeth 087 21 37 00

The only PD-1 inhibitor available in 2nd line NSCLC,
independently of PD-L1 expression

OPDIVO[®]
(nivolumab)



**Superior efficacy in
all PD-L1 levels**
vs. Chemotherapy^{2,µ}



In **Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)**
OPDIVO[®] is indicated for the treatment of locally
advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
(NSCLC) after prior chemotherapy in adults.¹



Bristol-Myers Squibb

Leading the Way in Immuno-Oncology

References:

1. OPDIVO Summary of Product Characteristics.
 2. Horn et al, Published at jco.org on October 12, 2017
- µ. Overall Survival, HR: 0.72 (95% CI; 0.62 to 0.84)



→ Dr Thierry Michiels – PNEUMOLOGUE TABACOLOGUE

Marie-Rose Porcu – INFIRMIÈRE TABACOLOGUE – MASTER EN SANTE PUBLIQUE

Tabac et cancer bronchique

Pourquoi arrêter de fumer?

Le tabac est le principal responsable du cancer bronchique. L'arrêt complet du tabagisme est la seule action préventive efficace et fait aussi partie intégrante du traitement à visée curative.

Nos patients, stressés par l'annonce du diagnostic de cancer du poumon et par le traitement lourd qui les attend, pensent souvent que cela ne vaut plus la peine d'arrêter, qu'il est trop tard... Erreur! Plusieurs études montrent que l'arrêt du tabac améliore l'efficacité du traitement, que ce soit la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, et prolonge la survie.

Bénéfices de l'arrêt après le diagnostic de cancer bronchique

Chirurgie

Le tabac est un facteur de risque bien établi de complications post-opératoires, plus encore dans la chirurgie du cancer bronchique: souvent réalisée dans un contexte de BPCO, la résection d'un lobe, voire d'un poumon réduit encore la fonction pulmonaire, sans compter les comorbidités cardiovasculaires et autres liées au tabac. Les complications diminuent avec la durée de l'arrêt du tabac en préopératoire⁽¹⁾.

Une méta-analyse de 2010⁽²⁾ montre un avantage de survie important chez des patients atteints de cancer du poumon de stade limité qui arrêtent de fumer après le diagnostic: la persistance du tabagisme est associée à un risque significativement augmenté de décès (RR 2.94 pour les stades précoces, 1.86 pour les stades limités) et de récidives (RR 1.86 pour les stades précoces, 1.26 pour les stades limités). Une modélisation des données disponibles montre que la survie à 5 ans est doublée grâce à l'arrêt du tabac:

	Fumeurs persistants	Abstinentes
Stade précoce	33	70
Stade limité	29	63

Survie à 5 ans (%) en fonction de l'arrêt du tabac lors du diagnostic de cancer bronchique⁽¹⁾

Après chirurgie pour cancer du poumon, l'arrêt du tabac améliore significativement la qualité de vie: récupération meilleure et plus rapide de la capacité physique, diminution de la dyspnée, réduction des douleurs postopératoires⁽³⁾.

Radiothérapie

Le tabagisme persistant pendant la radiothérapie diminue l'efficacité de celle-ci, avec une probable relation dose-effet⁽⁴⁾.

Chimiothérapie

Le tabac interfère avec le métabolisme de nombreux médicaments, dont les chimiothérapies qui ont souvent un index thérapeutique étroit: de petits changements de concentration plasmatique pourraient réduire l'efficacité ou augmenter la toxicité. Par exemple, des études pharmacologiques montrent que le tabac augmente la clearance de l'erlotinib (Iressa), dont les doses devraient être majorées chez les fumeurs pour obtenir une efficacité comparable⁽⁵⁾.

Le tabagisme actif aggrave nettement les effets secondaires liés au traitement du cancer: fatigue, perte des cheveux, troubles de mémoire, nausées, dépression, troubles du sommeil, bouffées de chaleur, perte de poids, problèmes cutanés et dyspnée. Et ceci reste vrai au début du traitement et six mois plus tard⁽⁶⁾.

Immunothérapie

Une méta-analyse récente⁽⁷⁾ montre que les inhibiteurs de point de contrôle améliorent la survie globale chez les patients fumeurs ou ex-fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs. Ceci doit cependant être interprété avec prudence: seulement 6 études incluses, hétérogènes et avec un très petit nombre de non-fumeurs.

Survie globale

Une revue de cohorte récente⁽⁸⁾ portant sur 2.882 patients atteints de cancer bronchique montre que ceux qui arrêtent de fumer ont une mortalité globale diminuée par rapport aux fumeurs persistants (RR 0.82).

Une analyse secondaire de l'étude NLST (National Lung Screening Trial)⁽⁹⁾ montre que l'abstinence du tabac pendant 7 ans entraîne une réduction de l'ordre de 20% de la mortalité, soit un bénéfice comparable à celui du screening par CT scan des sujets à risque. Et l'association de l'abstinence du tabac pendant 15 ans et du screening par CT scan entraîne une réduction de 38% de la mortalité liée au cancer!

Tabac et cancer

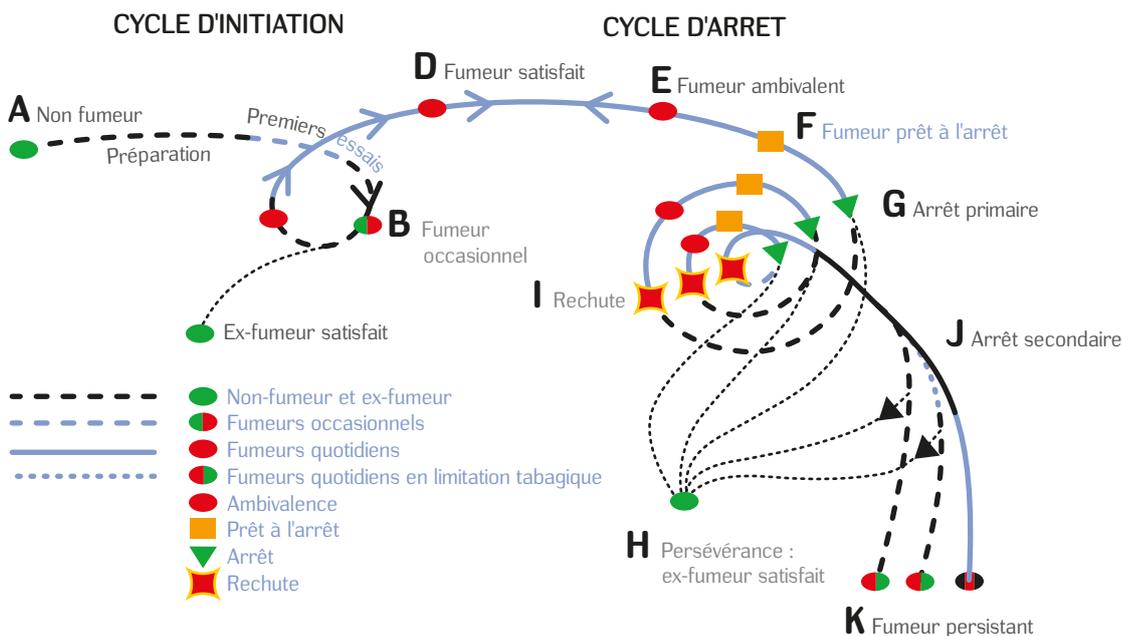


figure 1: Les étapes de motivation du fumeur; d'après Prochaska J, DiClemente C, 1984

Aides à l'arrêt du tabac

Malgré l'intérêt majeur de l'arrêt du tabac, celui-ci reste très difficile, étant donné les dépendances physique, psychologique et comportementale bien ancrées chez les fumeurs.

De nombreuses études ont montré que la méthode la plus efficace pour l'arrêt du tabac associe deux éléments : un suivi psycho-comportemental et une aide médicamenteuse. Ces dernières années, la cigarette électronique est aussi proposée comme outil d'aide au sevrage.

Suivi psycho-comportemental

Changer de comportement impose au fumeur de renoncer à une habitude inscrite dans tous ses espaces de vie. Ce n'est pas sa volonté qui va l'aider à arrêter, mais plutôt sa motivation. Arrêter de fumer prend du temps et se fait très souvent en plusieurs étapes.

Le modèle transthéorique des changements de Prochaska et DiClemente⁽¹⁰⁾ est une théorie de changement comportemental basée sur les cinq étapes de motivation du fumeur, avant même d'entreprendre l'arrêt :

1. Pré-intention : le fumeur n'envisage pas d'arrêter de fumer

« Arrêter de fumer ? Non, je n'y pense même pas, j'aime bien fumer, ça me détend... Mes cigarettes sont légères... Je fume depuis longtemps, ça servirait à quoi d'arrêter maintenant... J'ai peur de grossir, d'être nerveux... Je n'ai pas de volonté... J'ai fait plusieurs tentatives et chaque fois, j'ai recommencé... »

À ce stade le thérapeute doit pouvoir entendre les représentations évoquées et donner les informations intelligibles et correctes sur l'importance de l'arrêt.

2. Intention : le fumeur pense à arrêter de fumer

À ce stade, il est important d'évaluer le degré de motivation, les raisons qui motivent l'intention de changer de comportement. L'aspect économique peut être soulevé, le degré de confiance en soi est intéressant à souligner. Inviter à faire un « test » en supprimant l'une ou l'autre cigarette peut s'avérer porteur d'un changement. Renforcer la motivation du fumeur sera un objectif à atteindre pour ce stade « d'intention ».

r bronchique

3. Préparation: le fumeur prend la décision et planifie l'arrêt tabagique

À ce stade, il est nécessaire d'accompagner le fumeur dans sa démarche en proposant de choisir une date pour l'arrêt, de réaliser «son portrait de fumeur» (où, quand, comment, pourquoi fumer?), d'évaluer la dépendance physique au tabac, de proposer un suivi par un professionnel de santé et/ou un psychologue, une aide médicamenteuse, des techniques de relaxation, un diététicien...

4. Action: le fumeur est activement engagé dans le changement de comportement

À ce stade, il faut d'une part aider la personne à surmonter la dépendance physique, la prise de poids, le désir de fumer, la gestion de l'environnement, et d'autre part l'aider à mesurer les progrès accomplis et les bénéfices ressentis sans le tabac.

5. Maintien: la personne fumeuse a changé de comportement et fait preuve de vigilance

Permettre à la personne devenue «ex-fumeuse» d'exprimer ses ressentis, ses nouveaux plaisirs, sa vie sans tabac... Cette étape incontournable permet de cibler les facteurs qui renforcent le maintien de l'arrêt et ceux qui pourraient mener vers la rechute.

L'intérêt du modèle de Prochaska est d'attirer l'attention des soignants qui ont tendance à «imposer» l'arrêt tabagique et préfèrent tenir un discours de menaces de risques, ce qui entraîne souvent inconfort et sentiment de culpabilité chez le fumeur, en particulier lors du diagnostic de cancer.

En d'autres termes, imposer l'arrêt du tabac sans tenir compte de l'étape où le fumeur se situe est voué à l'échec. Notre rôle de soignant est d'accompagner notre patient d'une étape à l'autre pour qu'il augmente progressivement sa motivation et arrive à l'arrêt «sans douleur» ...

Médications d'aide à l'arrêt

Les **médicaments d'aide à l'arrêt** consistent en substituts nicotiques, bupropion (Zyban) et varénicline (Champix). Ce dernier est le plus efficace et, grâce au remboursement en Belgique, est moins coûteux pour le fumeur.

La **cigarette électronique** avec nicotine est parfois proposée comme aide au sevrage: son efficacité est discutée mais, en l'absence de combustion, sa toxicité est nettement moindre que celle de la cigarette classique. Si le but est l'arrêt tabagique, un patient désirant utiliser l'e-cigarette doit être soutenu.

Abord du fumeur hospitalisé

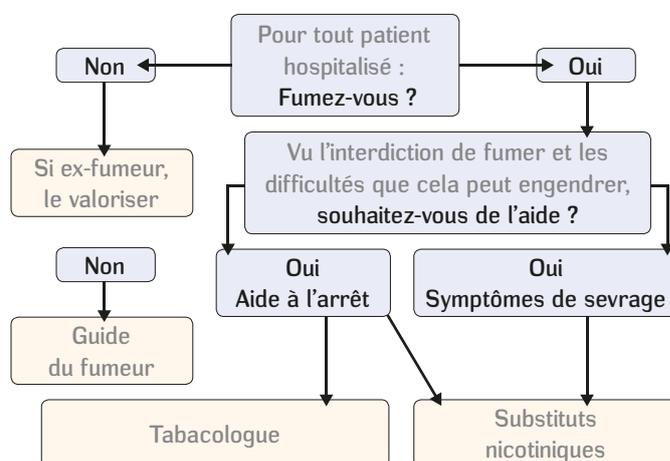


figure 2: Organigramme pour l'accueil du patient hospitalisé – CHC 2013

Substituts nicotiques

Dose et forme initiale

Fume TTFC	<10 cig./jour	10-20 cig./jour	>20 cig./jour
> 60 min.	Rien ou comp. 2 mg	Comp. 4 mg	Patch 21 mg ou comp. 4 mg
30-60 min.	Comp. 2 mg	Patch 14 mg ou comp. 4 mg	Patch 21 mg et/ou comp. 2 mg
< 30 min.	Patch 14 mg ou comp. 2 mg	Patch 14 mg et/ou comp. 4 mg	Patch(s) 21 mg et comp. 4 mg
< 5 min.	Patch 14 mg et/ou comp. 2 mg	Patch 21 mg et comp. 4 mg	Patchs 21 mg et comp. 4 mg

figure 3: Choix des doses de substituts nicotiques pour les patients hospitalisés – CHC 2013



Le CHC, un hôpital sans tabac

Depuis 2010, le CHC est membre du Réseau Européen des Hôpitaux sans tabac et n'est pas resté inactif :

- Formation d'un CLPT (comité local de prévention du tabagisme)
- Engagement de tabacologues diplômées et consultations de tabacologie sur différents sites
- Développement d'un événement «consultation tabacologie» dans Omnipro, avec édition d'une lettre pour le médecin traitant, qui reste notre premier partenaire dans ce contexte difficile
- Conception et distribution de 10.000 exemplaires du guide d'accompagnement au sevrage tabac
- Informations sur le tabac pour le personnel de nos hôpitaux et maisons de repos
- Participation annuelle à la Journée mondiale sans tabac, le 31 mai
- Formations d'infirmières «référentes tabac» dans différents services du CHC, pour améliorer l'accueil du patient fumeur hospitalisé
- Formation de CAF (centres d'aide aux fumeurs) pluridisciplinaires, associant tabacologues, pneumologues, psychologues, psychiatres, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciennes...
- Participation aux activités du FARES (Fonds des Affections Respiratoires)
- Participation active aux activités du FNRS Tabacologie, notamment organisation d'une réunion à la clinique St-Vincent, qui a eu un grand succès auprès du public intéressé
- Contacts avec UQO (Université du Québec) : le Prof LePage a publié de nombreuses recherches en tabacologie. Il nous a permis d'exposer au sein de son Université nos actions «CHC hôpital sans tabac», en présence de représentants du Ministère de la Santé du Québec

Notre équipe «hôpital sans tabac» peut être fière du travail déjà accompli. Mais, tant que nos patients continueront à fumer, nous devons poursuivre l'effort!



figure 4: Guide d'accompagnement au sevrage tabac – CHC 2013

Références

1. Lugg S, Tikka T, Agostini P et al. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12: 52-59.
2. Parsons A, Daley A, Begh R et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: b5569-5576.
3. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2011 (40): 1432-1438.
4. Rades D, Setter C, Schild S et al. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, an hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Radiation Oncology* 2008; 71 (4): 1134-1142.
5. O'Malley M, King A, Conte M et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9 (7): 917-926.
6. Peppone L, Mustian K, Morrow G et al. The effect of cigarette smoking on cancer treatment-related side effects. *The Oncologist* 2011; 16: 1784 -1792.
7. Kim J, Kim H and Kim B. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a metaanalysis. *Oncotarget* 2017; 8 (54): 93149-93155.
8. Koshiaris C, Aveyard P, Oke J et al. Smoking cessation and survival in lung, upper aero-digestive tract and bladder cancer: cohort study. *British J Cancer* 2017; 117: 1224-1232
9. Tanner N, Kanodra N, Gebregziabher M et al. The association between smoking abstinence and mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (5): 534-541.
10. Prochaska J, DiClemente C. The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy. Homewood, IL: Dow Jones-Irwin; 1984.



Saint-Joseph – Notre-Dame Hermalle Nouveau programme de réhabilitation oncologique

Le cancer et ses traitements laissent des traces : les patients en rémission sont bien souvent très affaiblis tant sur le plan physique (fatigue générale, fonte musculaire...) que psychologique (baisse de moral, anxiété, sentiment de solitude après une longue prise en charge médicale). La réhabilitation oncologique permet à ces patients de renouer progressivement avec une meilleure condition physique et de reprendre le contrôle sur leur corps et sur leur qualité de vie.

Le programme complet de réhabilitation oncologique s'étend sur 9 semaines et compte 24 séances

- 18 séances de kinésithérapie: endurance sur vélos et steps, exercices au sol (gym hypo-pressive, Pilates, gainage), stretching
- 3 séances de psychoéducation : aspects psychologiques après cancer, gestion du stress et pleine conscience, reprise du travail et questions sociales
- 2 séances de diététique
- 1 séance de maquillage, soins de peau pour messieurs et conseils en image



L'équipe pluridisciplinaire (kinésithérapeute, diététicienne, psychologues, assistante sociale, esthéticienne) est encadrée par les services de médecine physique et d'oncologie. Même si l'équipe est partiellement différente, le programme est identique sur St-Joseph et Notre-Dame Hermalle. Ces séances sont données par groupe de 10 patients maximum pour garantir une prise en charge optimale mais

également une dynamique de groupe profitable à tous, qui s'inscrit comme la dernière étape dans le décours de la maladie. Et cela marche! Les évaluations des patients soulignent les apports sur le plan physique mais aussi la nouvelle énergie, grâce notamment à l'engagement de toute l'équipe.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT KEYTRUDA® 50 mg powder for concentrate for solution for infusion, KEYTRUDA® 25 mg/mL concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

• **50 mg** One vial of powder contains 50 mg of pembrolizumab. After reconstitution, 1 mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab. • **25 mg/mL** One vial of 4 mL of concentrate contains 100 mg of pembrolizumab. Each mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab. Pembrolizumab is a humanised monoclonal anti-programmed cell death-1 (PD-1) antibody (IgG4/kappa isotype with a stabilising sequence alteration in the Fc region) produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** • **50 mg** Powder for concentrate for solution for infusion. White to off-white lyophilised powder. • **25 mg/mL** Concentrate for solution for infusion. Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution, pH 5.2 – 5.8. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (resectable or metastatic) melanoma in adults. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥50% tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥1% TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant-ineligible and have failed BV. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. **4.2 Posology and method of administration** Therapy must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer. **PD-L1 testing for patients with NSCLC** Patients with NSCLC should be selected for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1). **Posology** KEYTRUDA should be administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. The recommended dose of KEYTRUDA is: • 200 mg for NSCLC that has not been previously treated with chemotherapy, cHL or for urothelial carcinoma; • 2 mg/kg for NSCLC that has been previously treated with chemotherapy or for melanoma. Patients should be treated with KEYTRUDA until disease progression or unacceptable toxicity. Atypical responses (i.e., an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed. **Dose delay or discontinuation (see also section 4.4)** **Table 1: Recommended treatment modifications for KEYTRUDA Immune-related adverse reactions/Severity (Treatment modification)** **Pneumonitis:** Grade 2 (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*), Grade 3 or 4, or recurrent Grade 2 (Permanently discontinue); **Colitis:** Grade 2 or 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*), Grade 4 or recurrent Grade 3 (Permanently discontinue); **Nephritis:** Grade 2 with creatinine > 1.5 to ≤ 3 times upper limit of normal (ULN) (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*), Grade ≥ 3 with creatinine > 3 times ULN (Permanently discontinue); **Endocrinopathies:** Symptomatic hypophysitis, Type 1 diabetes associated with Grade > 3 hyperglycaemia (glucose > 250 mg/dL or > 13.9 mmol/L) or associated with ketoacidosis, Hypothyroidism Grade ≥ 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1* For patients with Grade 3 or Grade 4 endocrinopathy that improved to Grade 2 or lower and is controlled with hormone replacement, if indicated, continuation of pembrolizumab may be considered after corticosteroid taper, if needed. Otherwise treatment should be discontinued. Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption); **Hepatitis:** Grade 2 with aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3 to 5 times ULN or total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*), Grade ≥ 3 with AST or ALT > 5 times ULN or total bilirubin > 3 times ULN (Permanently discontinue). In case of liver metastasis with baseline Grade 2 elevation of AST or ALT, hepatitis with AST or ALT increases ≥ 50% and lasts ≥ 1 week (Permanently discontinue); **Skin reactions:** Grade 3 or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*), Grade 4 or confirmed SJS or TEN (Permanently discontinue); **Other immune-related adverse reactions:** Based on severity and type of reaction (Grade 2 or Grade 3) (Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*), Grade 3 or 4 myocarditis (Permanently discontinue), Grade 4 or recurrent Grade 3 (Permanently discontinue).

Infusion-related reactions: Grade 3 or 4 (Permanently discontinue). Note: toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI - CTCAE v4). * If treatment-related toxicity does not resolve to Grade 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA, or if corticosteroid dosing cannot be reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks, KEYTRUDA should be permanently discontinued. The safety of re-initiating pembrolizumab therapy in patients previously experiencing immune-related myocarditis is not known. KEYTRUDA should be permanently discontinued for Grade 4 or recurrent Grade 3 adverse reactions, unless otherwise specified in Table 1. For Grade 4 haematological toxicity, only in patients with cHL, KEYTRUDA should be withheld until adverse reactions recover to Grade 0-1. Patients treated with KEYTRUDA must be given the Patient Alert Card and be informed about the risks of KEYTRUDA (see also package leaflet). **Special populations Elderly** No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years). No dose adjustment is necessary in this population. Data from patients ≥ 65 years are too limited to draw conclusions on cHL population (see section 5.1). **Renal impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Ocular melanoma** There are limited data on the safety and efficacy of KEYTRUDA in patients with ocular melanoma (see section 5.1). **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score ≥ 2** Patients with ECOG performance status score ≥ 2 were excluded from the clinical trials of melanoma, NSCLC and cHL (see sections 4.4 and 5.1). **Paediatric population** The safety and efficacy of KEYTRUDA in children below 18 years of age have not yet been established. No data are available. **Method of administration** KEYTRUDA must be administered by intravenous infusion over 30 minutes. KEYTRUDA must not be administered as an intravenous push or bolus injection. • **50 mg** For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. • **25 mg/mL** For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **4.8 Undesirable effects Summary of the safety profile** Pembrolizumab is most commonly associated with immune-related adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of pembrolizumab (see "Description of selected adverse reactions" below). The safety of pembrolizumab has been evaluated in 3,830 patients with advanced melanoma, NSCLC, cHL or urothelial carcinoma across four doses (2 mg/kg every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the most common adverse reactions (> 10%) with pembrolizumab were fatigue (21%), pruritus (16%), rash (13%), diarrhoea (12%) and nausea (10%). The majority of adverse reactions reported were of Grade 1 or 2 severity. The most serious adverse reactions were immune-related adverse reactions and severe infusion-related reactions (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed in clinical studies and reported from post-marketing use of pembrolizumab are listed in Table 2. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/10,000); rare (≥ 1/10,000 to < 1/100,000); very rare (< 1/100,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Table 2: Adverse reactions in patients treated with pembrolizumab: Infections and infestations** Uncommon: pneumonia, **Blood and lymphatic system disorders** Common: anaemia; Uncommon: neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, eosinophilia; Rare: immune thrombocytopenic purpura, haemolytic anaemia. **Immune system disorders** Common: infusion related reaction*; Rare: sarcoidosis; Not known: solid organ transplant rejection. **Endocrine disorders** Common: hyperthyroidism, hypothyroidism*; Uncommon: hypophysitis*, adrenal insufficiency, thyroiditis. **Metabolism and nutrition disorders** Common: decreased appetite; Uncommon: type 1 diabetes mellitus*, hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia. **Psychiatric disorders** Uncommon: insomnia. **Nervous system disorders** Common: headache, dizziness, dysgeusia; Uncommon: epilepsy, lethargy, neuropathy peripheral; Rare: Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome. **Eye disorders** Uncommon: uveitis*, dry eye. **Cardiac disorders** Uncommon: myocarditis. **Vascular disorders** Uncommon: hypertension. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** Common: pneumonitis*, dyspnoea, cough. **Gastrointestinal disorders** Very common: diarrhoea, nausea; Common: colitis*, vomiting, abdominal pain*, constipation, dry mouth; Uncommon: pancreatitis*; Rare: small intestine perforation. **Hepatobiliary disorders** Uncommon: hepatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders** Very common: rash*, pruritus; Common: severe skin reactions**, vitiligo*, dry skin, erythema; Uncommon: lichenoid keratosis*, psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiform, eczema, hair colour changes, papule; Rare: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema nodosum. **Musculoskeletal and connective tissue disorders** Common: arthralgia, myositis*, musculoskeletal pain*, arthritis*, pain in extremity; Uncommon: tenosynovitis*. **Renal and urinary disorders** Uncommon: nephritis*. **General disorders and administration site conditions** Very common: fatigue; Common: asthenia, oedema*, pyrexia, influenza like illness, chills. **Investigations** Common: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine increased; Uncommon: blood bilirubin increased, amylase increased, hypercalcaemia. The following terms represent a group of related events that describe a medical condition rather than a single event: a. infusion-related reactions (drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, hypersensitivity and cytokine release syndrome); b. hypothyroidism (myxoedema); c. hypophysitis (hypopituitarism); d. type 1 diabetes mellitus (diabetic ketoacidosis); e. uveitis (iritis and iridocyclitis); f. pneumonitis (interstitial lung disease); g. colitis (colitis microscopic and enterocolitis); h. abdominal pain (abdominal discomfort, abdominal pain upper and abdominal pain lower); i. pancreatitis (autoimmune pancreatitis and pancreatitis acute); j. hepatitis (autoimmune hepatitis and drug induced liver injury); k. rash (rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular and genital rash); l. pruritus (urticaria, urticaria papular, pruritus generalised and pruritus genital); m. severe skin reactions (dermatitis exfoliative, erythema multiforme, exfoliative rash, pemphigoid and Grade ≥ 3 of the following: pruritus, rash, rash generalised and rash maculo-papular, dermatitis psoriasisiform, pruritus generalised); n. vitiligo (skin depigmentation, skin hypopigmentation and hypopigmentation of the eyelid); o. lichenoid keratosis (lichen planus and lichen sclerosus); p. myositis (myalgia, myopathy, polymyalgia rheumatica and rhabdomyolysis); q. musculoskeletal pain (musculoskeletal discomfort, back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain and torticollis); r. arthritis (joint swelling, polyarthritis and joint effusion); s. tenosynovitis (tenositis, synovitis and tendon pain); t. nephritis (nephritis autoimmune, tubulointerstitial nephritis and renal failure acute with evidence of nephritis, nephrotic syndrome); u. oedema (oedema peripheral, generalised oedema, fluid overload, fluid retention, eyelid oedema and lip oedema, face oedema, localized oedema and periorbital oedema). **Description of selected adverse reactions** Data for the following immune-related adverse reactions are based on patients who received pembrolizumab across three doses (2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks) in clinical studies (see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4. **Immune-related adverse reactions (see section 4.4)** **Immune-related pneumonitis** Pneumonitis occurred in 139 (3.6%) patients, including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 56 (1.5%), 38 (1.0%), 9 (0.2%) and 5 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of pneumonitis was 3.7 months (range 2 days to 21.3 months). The median duration was 2.1 months (range 1 day to 17.2+ months). Pneumonitis led to discontinuation of pembrolizumab in 60 (1.6%) patients. Pneumonitis resolved in 81 patients, 1 with sequelae. **Immune-related colitis** Colitis occurred in 71 (1.9%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 15 (0.4%), 44 (1.1%) and 3 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of colitis was 3.6 months (range 7 days to 16.2 months). The median duration was 1.3 months (range 1 day to 8.7+ months). Colitis led to discontinuation of pembrolizumab in 18 (0.5%) patients. Colitis resolved in 61 patients. **Immune-related hepatitis** Hepatitis occurred in 23 (0.6%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 4 (0.1%), 16 (0.4%) and 2 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hepatitis was 1.3 months (range 8 days to 21.4 months). The median duration was 1.5 months (range 8 days to 20.9+ months). Hepatitis led to discontinuation of pembrolizumab in 7 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 19 patients. **Immune-related nephritis** Nephritis occurred in 15 (0.4%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 3 (0.1%), 10 (0.3%) and 1 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of nephritis was 4.9 months (range 12 days to 12.8 months). The median duration was 1.8 months (range 10 days to 10.5+ months). Nephritis led to discontinuation of pembrolizumab in 7 (0.2%) patients. Nephritis resolved in 9 patients. **Immune-related endocrinopathies** Hypophysitis occurred in 21 (0.5%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 6 (0.2%), 12 (0.3%) and 1 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypophysitis was 3.7 months (range 1 day to 17.7 months). The median duration was 3.3 months (range 4 days to 12.7+ months). Hypophysitis led to discontinuation of pembrolizumab in 6 (0.2%) patients. Hypophysitis resolved in 10 patients, 2 with sequelae. Hypothyroidism occurred in 135 (3.5%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 32 (0.8%) and 4 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypothyroidism was 1.4 months (range 1 day to 21.9 months). The median duration was 2.1 months (range 10 days to 15.5+ months). Hypothyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 2 (0.1%) patients. Hypothyroidism resolved in 104 (7.7%) patients, 1 with sequelae. Hypothyroidism occurred in 345 (9.0%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 251 (6.6%) and 4 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypothyroidism was 3.5 months (range 1 day to 18.9 months). The median duration was not reached (range 2 days to 29.9+ months). One patient (< 0.1%) discontinued pembrolizumab due to hypothyroidism. Hypothyroidism resolved in 81 (23%) patients, 6 with sequelae. In patients with cHL (n=241) the incidence of hypothyroidism was 14.1% (all Grades) with 0.4% Grade 3. **Immune-related skin adverse reactions** Immune-related severe skin reactions occurred in 63 (1.6%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 4 (0.1%) and 52 (1.4%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of severe skin reactions was 2.5 months (range 4 days to 21.5 months). The median duration was 2.0 months (range 3 days to 17.8+ months). Severe skin reactions led to discontinuation of pembrolizumab in 6 (0.2%) patients. Severe skin reactions resolved in 41 patients. Rare cases of SJS and TEN, some of them with fatal outcome, have been observed (see sections 4.2 and 4.4). **Complications of allogeneic HSCT in classical Hodgkin lymphoma** Of 23 patients with cHL who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 6 patients (26%) developed GVHD, one of which was fatal, and 2 patients (9%) developed severe hepatic VOD after reduced-intensity conditioning, one of which was fatal. The 23 patients had a median follow-up from subsequent allogeneic HSCT of 5.1 months (range: 0-26.2 months). **Immunogenicity** In clinical studies in patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg every three weeks, 200 mg every three weeks, or 10 mg/kg every two or three weeks, 36 (1.8%) of 2,034 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab, of which 9 (0.4%) patients had neutralising antibodies against pembrolizumab. There was no evidence of an altered pharmacokinetic or safety profile with anti-pembrolizumab binding or neutralising antibody development. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **in Belgium:** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Division Vigilance. EUROSTATION II. Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. (Website: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be), **in Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. (Website: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html).

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER Merck Sharp & Dohme Limited. Hertford Road, Hoddeston. Hertfordshire EN11 9BU. United Kingdom **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/15/1024/001, EU/1/15/1024/002 **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 17 July 2015. **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 12/2017. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **DELIVERY:** only on prescription.

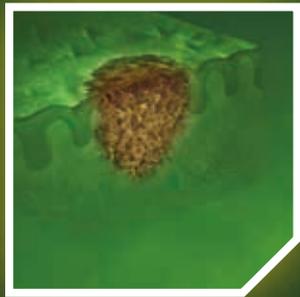


MSD Belgium SPRL/BVBA
Clos du Lynx, 5, Lynx Binnenhof
Bruxelles 1200 Brussel

Keytruda [®] , MSD	Price*
50 mg	1.730,13€
100 mg	3.460,26€
* Ex-factory price (excl. VAT)	

UNLOCK THE POTENTIAL OF KEYTRUDA[®]

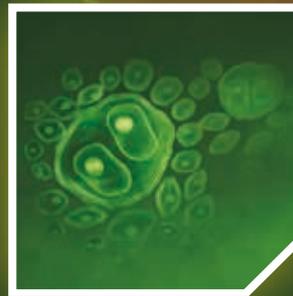
REIMBURSED IN A BROAD RANGE OF INDICATIONS:



Melanoma ^{1a}



NSCLC
1st line ^{1b}
2nd line ^{1c}



cHL ^{1d}



Urothelial carcinoma
Post Platinum ^{1e}
Cisplatin-ineligible ^{1f}

Before prescribing, please consult the full prescribing information.

PD-L1=programmed death ligand 1; EGFR = epidermal growth factor receptor; ALK = anaplastic; lymphoma kinase; NSCLC = non-small cell lung carcinoma; cHL = classical Hodgkin Lymphoma; TPS= tumour proportion score; BV=brentuximab vedotin; ASCT=autologous stem cell transplant

- a) KEYTRUDA[®] as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.¹
- b) KEYTRUDA[®] as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥50% tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations.¹
- c) KEYTRUDA[®] as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥1% TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA[®].¹
- d) KEYTRUDA[®] as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant-ineligible and have failed BV.¹
- e) KEYTRUDA[®] as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy.¹
- f) KEYTRUDA[®] as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy.¹

1. SmPC Keytruda[®], 12/2017.



un réseau de soins proche de vous



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

1



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

5



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

2



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

6



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

3



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

4



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

7 La future
clinique
du MontLégia



www.chc.be

