ACTUALITÉS
HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Juin
2022
#10
PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL

FOCUS SUR

LE CANCER DE L'OVAIRE

LE POINT SUR

LA CARDIO-ONCOLOGIE
LA CHRONOBIOLOGIE

CAS CLINIQUES

MOLE HYDATIFORME INVASIVE
LE SYNDROME DE STAUFFER

CHC
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCOLOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

LE CANCER DE L'OVAIRE

4 **Epidémiologie du cancer de l'ovaire : le « tueur silencieux »**
Dr Pino Cusumano, Dr Stéphanie Tock, Dr Manon Daix, service de gynécologie

9 **Chirurgie du cancer de l'ovaire**
Dr Stéphanie Tock, Dr Manon Daix, Dr Pino Cusumano, service de gynécologie

13 **Thérapies médicales : chimiothérapie et inhibiteurs PARP, le point en 2022**
Dr Maryam Bourhaba, Dr Marie-Pascale Graas, service d'hémato-oncologie

17 **Actualités sur le cancer de l'endomètre : nouvelle classification mettant en lumière le profil moléculaire tumoral**
Dr Manon Daix, Dr Stéphanie Tock, Dr Pino Cusumano, service de gynécologie

20 **La cardio-oncologie : une discipline en plein essor**
Dr Anne-Catherine Bernard, Dr Stella Marchetta, Dr Clara Douin, service de cardiologie
Dr Anne-Sophie Crochelet, service de cardio-pédiatrie

24 **Thérapies métaboliques : focus sur le lutetium177-PSMA**
Dr Claire Lamaye, Dr Gauthier Namur, service de médecine nucléaire

27 **Temps biologique et cancer : le point en 2022 (volet 1)**
Dr Christian Focan, service d'hémato-oncologie

CAS CLINIQUES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

30 **Mole hydatiforme invasive : présentation d'un cas clinique et revue de la littérature**
Dr Marie Scheen, Dr Marie-Pascale Graas, service d'hémato-oncologie
Dr Manon Daix, service de gynécologie
Dr Florence Dôme, service d'anatomie pathologique

35 **A propos d'un cas de dysfonction hépatique réversible : le syndrome de Stauffer**
Dr Mégane Deliège, service de gastroentérologie
Dr Geoffrey Matus, service d'hémato-oncologie
Dr Noëlla Blétard, service d'anatomie pathologique
Dr Ghislain Houbiers, services d'hémato-oncologie et de gastroentérologie
Dr Boris Bastens, service de gastroentérologie

39 **Publications en 2021 en oncologie associées au Groupe santé CHC**

41 **News**

43 **In memoriam : Dr Stefan Schifflers**

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

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

COORDINATION SCIENTIFIQUE
Dr Christian Focan, Audrey Courtois, LSC

RÉALISATION
Service communication du Groupe santé CHC

ILLUSTRATIONS
Groupe santé CHC, Getty images, iStock, Registre belge du cancer

GRAPHISME
www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE
stereotype

TIRAGE :
2.500 exemplaires. Encre végétale

ISSN : BD 60.688

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

Durant ces deux années de pandémie, les innovations thérapeutiques ont été moins nombreuses en oncologie. Cependant, en cancérologie gynécologique, de nouveaux paradigmes ont été établis et ont modifié nos stratégies thérapeutiques. C'est pourquoi nous avons choisi de consacrer une partie de cet opus aux traitements des cancers de l'ovaire et de l'endomètre.

Ainsi, le cancer de l'ovaire, second cancer gynécologique le plus fréquent chez la femme, conserve un taux de mortalité élevé. Les taux de survie à cinq ans restent en dessous de 50 % pour la majorité de nos patientes souvent diagnostiquées à un stade avancé. L'amélioration de la survie des cancers de l'ovaire repose sur différents éléments. Le premier est une prise en charge pluridisciplinaire notamment sur le plan chirurgical par des équipes de chirurgiens et d'onco-gynécologues spécialisés. Le deuxième élément repose sur la chimiothérapie et le traitement de maintenance par inhibiteurs de PARP qui représente une avancée récente. Enfin, la prise en charge de la récidive doit également être discutée en concertation multidisciplinaire afin d'établir ou non la place d'une éventuelle chirurgie avant traitement systémique.

En ce qui concerne les tumeurs de l'endomètre, les dernières études ont permis de définir la place du ganglion sentinelle. Mais la révolution thérapeutique est basée sur l'analyse du profil génomique des tumeurs endométriales qui est devenue incontournable pour établir le traitement adjuvant de nos patientes.

Par ailleurs, si nos traitements ne cessent de changer, nos toxicités ont évolué également. Beaucoup de patients craignent la chimiothérapie et son alopécie. L'immunothérapie et les thérapies ciblées font souvent moins peur. Pourtant, ces thérapies peuvent avoir des effets secondaires multiples et notamment sur le plan cardiaque. La cardio-oncologie s'est donc développée ces dernières années et permet de diagnostiquer précocement les toxicités et d'adapter nos traitements.

De nouvelles thérapies métaboliques se développent également comme le lutetium dans le cancer de la prostate métastatique. Cette nouvelle stratégie de traitement peut désormais être proposée à nos patients au Groupe santé CHC.

Les relations entre le temps biologique et le cancer ont fait l'objet de nombreuses publications. Nous abordons dans un premier volet les relations entre les rythmes circadiens et l'apparition du cancer ou son pronostic.

Enfin, un case report sur la prise en charge des moles hydatiformes et un autre sur le syndrome de Stauffer clôtureront cet opus avant de vous donner quelques nouvelles des activités oncologiques de notre groupe. Dans ce numéro, nous reprendrons aussi une liste des publications réalisées par les médecins du Groupe santé CHC dans le domaine oncologique au cours de la dernière année.

Nous ne pouvons terminer cet éditorial sans une pensée pour notre collègue le Dr Stefan Schiffers, onco-pédiatre qui a été victime d'un accident de la route voici quelques semaines. Le comité de rédaction de la revue présente toutes ses condoléances à sa famille et à ses proches.

Epidémiologie du cancer de l'ovaire : le « tueur silencieux »

Dr Pino Cusumano
service de gynécologie

Dr Manon Daix
service de gynécologie

Dr Stéphanie Tock
service de gynécologie

INTRODUCTION

Dans les pays développés, le cancer de l'ovaire est le 2e cancer gynécologique le plus fréquent et la 6e cause la plus fréquente de mortalité liée au cancer chez la femme. Chaque année, près de 800 femmes sont diagnostiquées avec cette maladie en Belgique. La survie est généralement faible, le taux de survie relative après cinq ans s'élevant à 46,9 % étant donné que la majorité des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé (65 % au stade III ou IV). Le taux de survie relative après 5 ans pour le stade IV ne dépasse pas 19 % [1,2].

En règle générale, le cancer de l'ovaire se propage aux organes génitaux adjacents et au péritoine pelvien, aux ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques, à l'épiploon, aux surfaces péritonéales et des organes de l'épigastre et à la plèvre thoracique. Le traitement primaire est basé sur la combinaison d'une stadification chirurgicale, d'une chirurgie de cytoréduction et d'un traitement systémique. En dépit d'un taux de réponse élevé à la thérapie de première ligne, le taux de récidive est élevé. Le traitement de la récidive est essentiellement basé sur la chimiothérapie, mais le rôle de la chirurgie de réduction tumorale fait l'objet d'une recherche permanente. Les options thérapeutiques et le pronostic d'une récidive dépendent principalement du délai écoulé entre la fin du traitement primaire et l'apparition de la récidive (intervalle sans platine).

INCIDENCE

En Belgique, avec 697 nouveaux cas en 2019 (tableau 1), le cancer de l'ovaire représente 1,9 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme et se place au 3e rang des cancers féminins (figure 1). Avec un taux standardisé annuel de 5,9 pour 100.000, sa fréquence est voisine de celles du cancer de l'endomètre et du cancer du col utérin (respectivement 10,2 et 7,2 pour 100.000). Elle est moindre que celle des cancers du poumon, du côlon et du mélanome (respectivement 27, 25,8 et 23 pour 100.000) et beaucoup plus faible que celle du cancer du sein qui reste à la première place des tumeurs féminines avec un taux annuel de 105,3 pour 100.000 [1].

Le taux d'incidence du cancer de l'ovaire diminue régulièrement (1,43 % par an) depuis les années 2000. (figure 2).

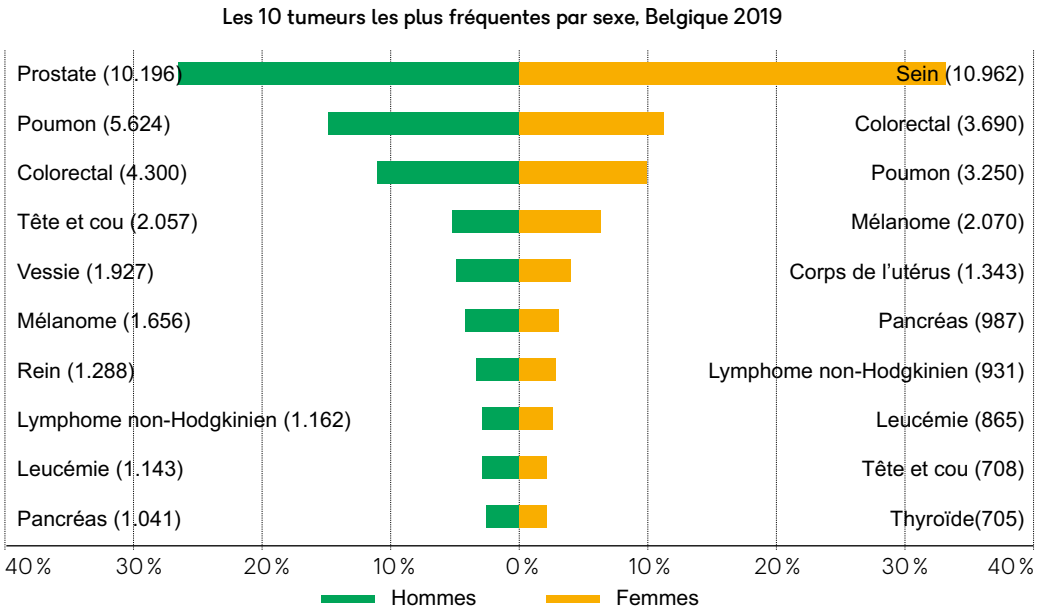


figure 1 – Incidence des différents cancers en Belgique chez les hommes et chez les femmes en 2019. D'après le Registre belge du cancer [1]

tableau 1 – **NOMBRES ABSOLUS PAR CATÉGORIES D'ÂGE (N)** [1]

Femmes : Ovaire (C56)	2015	2016	2017	2018	2019	
Belgique						
0-19 ans	7	6	3	5	6	0,7 %
20-39 ans	29	29	28	37	22	3,9 %
40-49 ans	61	62	58	56	47	7,6 %
50-59 ans	126	136	126	120	134	17,2 %
60-69 ans	206	165	198	176	150	24,0 %
70-79 ans	220	185	207	185	180	26,2 %
80+ ans	153	140	149	160	158	20,4 %
S/TOTAL – TOTAL 5y.	802	723	769	739	697	3.730

Groupe santé CHC (3,6 %)						
0-19 ans	0	2	1	0	1	
20-39 ans	1	1	1	4	2	
40-49 ans	5	1	3	5	2	
50-59 ans	3	9	3	4	6	
60-69 ans	8	7	6	3	4	
70-79 ans	5	3	5	5	8	
80+ ans	3	3	6	7	6	
S/TOTAL – TOTAL 5y.	25	26	25	28	29	133

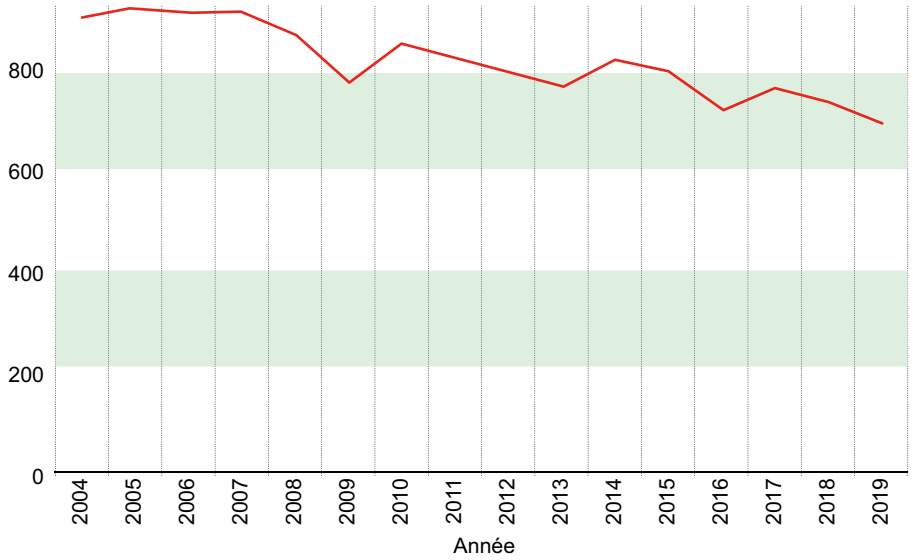


figure 2 – Taux d'incidence du cancer de l'ovaire en Belgique entre 2004 et 2019. D'après le Registre belge du cancer [1]

Comparée aux autres pays européens, la Belgique est un pays à faible risque de cancer de l'ovaire, comme la Suède, le Portugal et l'Espagne (figure 3).

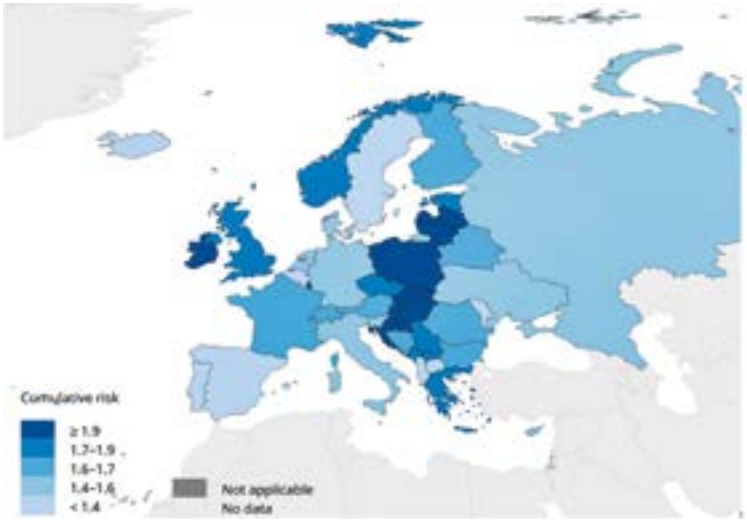


figure 3 – Risque cumulatif estimé de l'incidence du cancer de l'ovaire en 2020 (Europe ; tous les âges). Data source : GLOBOCAN 2020 IARC (http://gco.iarc.fr/today) World Health Organization [2]

TYPES HISTOLOGIQUES

La distribution des types histologiques est détaillée dans le tableau 2.

tableau 2 – **FRÉQUENCE DES TYPES HISTOLOGIQUES** [1]

TUMEURS BORDERLINES DE L'OVAIRE (D39.1)						
Type histologique (ICD-O-3)	Incidence annuelle					
	2015	2016	2017	2018	2019	Total
1-Séreux	118	113	127	96	147	601
2-Mucineux	107	86	87	98	100	478
3-Séromucineux	1	5	3	4	6	19
4-Autres	44	60	32	39	31	206
5-NOS	0	0	2	0	3	5
Total	270	264	251	237	287	1.309

TUMEURS INVASIVES DE L'OVAIRE (C56.9)						
Type histologique (ICD-O-3)	Incidence annuelle					
	2015	2016	2017	2018	2019	Total
1-Séreux	530	449	496	474	437	2386
2-Mucineux	65	40	52	43	55	255
3-Séromucineux	1	2	2	1	3	9
4-Autres	139	169	149	157	128	742
5-NOS	67	63	70	64	74	338
Total	802	723	769	739	697	3.730

FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DE L'OVAIRE ET MESURES PRÉVENTIVES

Facteurs généraux

Une grande partie du développement du cancer de l'ovaire n'est pas entièrement comprise. Il est urgent de soutenir la recherche afin de mieux comprendre les facteurs de risque du cancer de l'ovaire et de concevoir des mesures préventives pour lutter contre ce tueur silencieux [3,4].

Cependant, divers facteurs sont associés au développement du cancer de l'ovaire. Par exemple, au Royaume-Uni, on estime que 21 % des cas de cancer de l'ovaire sont liés à des facteurs liés au mode de vie, notamment le tabagisme, certains types de traitement hormonal substitutif et certaines professions. Depuis 2000, les taux de mortalité par cancer de l'ovaire ont diminué de 10 % dans l'UE, avec des variations transnationales importantes entre les États membres, les baisses allant de 0,6 % à 28 %. Les raisons de cette baisse ne sont pas entièrement comprises, mais on pense que l'utilisation accrue de la contraception orale en est un facteur déterminant [3-5].

Age

Le risque dépend fortement de l'âge : le taux d'incidence augmente régulièrement de 15 à 80 ans jusqu'à un taux de 45,7 pour 100.000, puis il décroît lentement jusqu'à 32,7 pour 100.000 après 85 ans (figure 3). En 2019, l'âge médian au diagnostic était de 65 ans. La plupart des cancers de l'ovaire se développent chez les femmes après la ménopause, et plus de la moitié des cas de cancer de l'ovaire surviennent chez les femmes de plus de 63 ans. Les taux les plus élevés de cancer de l'ovaire sont observés chez les femmes âgées de 55 à 64 ans.

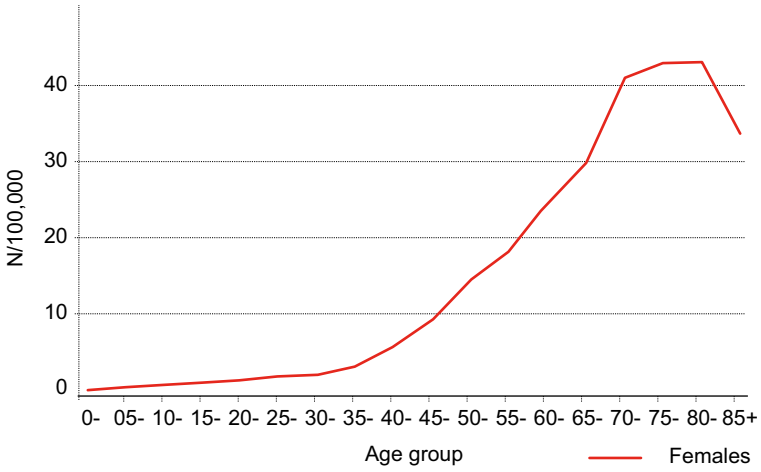


figure 4 – Taux d'incidence du cancer de l'ovaire en Belgique en 2019 en fonction de l'âge. D'après le Registre belge du cancer [1].

Génétique
Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables de 10 à 15 % des cas de cancer de l'ovaire. Ces gènes sont liés à un risque élevé de cancer des ovaires, du sein, des trompes de Fallope et du péritoine. Le risque est également élevé pour le cancer du pancréas et le cancer de la prostate. Ce gène rend la protéine de prévention du cancer moins efficace. Jusqu'à 40 % des femmes porteuses du gène BRCA développent un cancer de l'ovaire. Le risque de développer un cancer de l'ovaire au cours de leur vie est de 35 à 70 % chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1, de 10 % à 30 % chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2. Le risque de développer un cancer de l'ovaire est de 1,4 % dans la population générale. Les femmes d'origine juive ashkénaze et les femmes d'Europe de l'Est présentent un risque élevé de mutations BRCA1 et BRCA2. Les personnes porteuses de mutations BRCA sont souvent encouragées à subir une ablation des trompes de Fallope avant l'âge de 40 ans, et des ovaires avant l'âge de 50 ans afin de réduire le risque, ce qui a des répercussions sur la qualité de vie.

Les femmes atteintes du syndrome de Lynch (cancer du côlon héréditaire sans polypose) ont 12 % de chances de développer un cancer de l'ovaire au cours de leur vie. Parmi les autres syndromes qui augmentent le risque de développer un cancer de l'ovaire, citons le syndrome de l'hamartome tumoral PTEN (PHTS), le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose associée à MUTYH.

Antécédents personnels de cancer et d'endométriose
Les femmes qui ont eu un cancer du sein ont un risque élevé de développer un cancer de l'ovaire, surtout si elles présentent des mutations BRCA1 ou BRCA2. Les femmes qui ont eu un cancer du côlon, de l'utérus ou du rectum ont également un risque accru de développer un cancer de l'ovaire. L'endométriose multiplie également par 2 ou 3 le risque de développer certains types de cancer de l'ovaire.

Antécédents familiaux de cancer
Les femmes dont la mère, la sœur et/ou la fille ont un cancer de l'ovaire courent un risque accru de développer elles-mêmes un cancer de l'ovaire. Les antécédents familiaux de certains types de cancer colorectal, du sein, de l'utérus et du rectum sont également liés à un risque accru de développer un cancer de l'ovaire, en particulier s'ils sont liés à une mutation génétique.

Antécédents reproductifs et menstruels
Les femmes qui ont accouché avant l'âge de 26 ans ont un risque réduit de cancer de l'ovaire. Celles qui n'ont pas eu d'enfant ou qui ont accouché pour la première fois après l'âge de 35 ans ont un risque élevé de développer un cancer de l'ovaire. Les femmes qui ont connu l'infertilité ont également un risque accru de développer un cancer de l'ovaire. L'allaitement maternel peut réduire le risque de développer un cancer de l'ovaire. Les femmes qui ont eu des premières menstruations précoces (avant l'âge de 12 ans) ou une ménopause après l'âge de 50 ans ont un risque accru de développer un cancer de l'ovaire. Une hystérectomie (ablation de l'utérus) peut réduire d'un tiers le risque de développer un cancer de l'ovaire si elle est associée à une annexectomie. La salpingectomie peut réduire le risque de cancer de l'ovaire jusqu'à 2/3.

Hormones
Les femmes qui utilisent une contraception orale pendant 3 à 6 mois ou plus ont un risque réduit de développer un cancer de l'ovaire. Le risque diminue avec l'utilisation prolongée de la contraception. L'utilisation d'hormones après la ménopause a été liée à un risque élevé de développer un cancer de l'ovaire.

Obésité
Le risque de développer un cancer de l'ovaire est plus élevé chez les femmes obèses (forte surcharge pondérale ; indice de masse corporelle supérieur à 30).

Régime alimentaire
Les femmes qui suivent un régime pauvre en graisses ont un risque réduit de développer un cancer de l'ovaire. Les femmes qui consomment une grande quantité de légumes peuvent également avoir un risque réduit de développer un cancer de l'ovaire.

CONCLUSIONS

Le cancer de l'ovaire est l'une des causes d'incidence et de mortalité par cancer chez la femme. Cette revue décrit l'ampleur du problème et résume les études épidémiologiques qui ont identifié les facteurs génétiques, environnementaux et de mode de vie susceptibles d'augmenter ou de diminuer le risque de cette maladie mortelle.

L'utilisation accrue et plus précoce des contraceptifs oraux a très probablement contribué aux tendances à la baisse observées dans la plupart des pays développés, tandis que la réduction de la parité et les changements dans l'alimentation et l'activité physique pourraient jouer un rôle dans les tendances à la hausse observées dans plusieurs pays en croissance économique.

La plupart des facteurs de risque présentent une hétérogénéité importante entre les 5 sous-types histologiques, ce qui indique des étiologies différentes, notamment entre les sous-types mucineux et non mucineux.

Bien que de nombreux facteurs de risque ne puissent être modifiés, en raison de la contribution de la génétique et des expositions inévitables, certains autres peuvent être modifiés. L'augmentation de la parité et l'utilisation de contraceptifs oraux réduisent le risque de cancer de l'ovaire. Il en va probablement de même, mais à un degré moindre, pour l'allaitement, l'activité physique régulière et l'absence de cigarettes. Le risque d'un individu est en partie le résultat de l'effet cumulatif des expositions.

Il est important de souligner que les facteurs de risque établis, hormis les mutations génétiques à forte pénétration, ne confèrent pas de fortes augmentations du risque et n'expliquent pas toute la variabilité de l'incidence de cette maladie. Par conséquent, d'autres causes du cancer de l'ovaire doivent encore être identifiées. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiologie hétérogène de cette maladie mortelle, dans l'optique de meilleures stratégies de prévention et de détection précoce.

RÉFÉRENCES

1. Cancer Fact Sheets, Registre du cancer, Bruxelles 2021.
2. IARC. EURCAN Factsheets ; Estimates of cancer incidence and mortality in 2020.
3. American Cancer Society. 2016. What Are the Risk Factors for Ovarian Cancer ?
4. Ovarian Cancer Research Fund Alliance. 2019. Risk Factors.
5. ESMO. 2017. Ovarian Cancer : An ESMO Guide for Patients.

CONTACTS / RENDEZ-VOUS GYNÉCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 10
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41
CENTRE MÉDICAL CHC AYWAILLE	04 384 53 38
CENTRE MÉDICAL CHC LIÈGE PRÉMONTRÉS	04 223 73 37
CENTRE MÉDICAL CHC GRÂCE-HOLLOGNE	04 263 30 63
CENTRE SANTÉ 98	04 325 05 98
PRANACLINIC	04 355 50 10

Chirurgie du cancer de l'ovaire

Dr Stéphanie Tock
service de gynécologie

Dr Pino Cusumano
service de gynécologie

Dr Manon Daix
service de gynécologie

INTRODUCTION

La prise en charge du cancer de l'ovaire a bénéficié d'innovations majeures ces dernières années grâce à l'identification des déficits de recombinaison homologue tumoraux et à l'instauration de traitements ciblés augmentant considérablement la survie des patientes (non développé ici ; voir article Dr Bourhaba et al même opus, page 13). Le paysage chirurgical a également subi un bouleversement majeur suite à la publication de l'étude LION en 2019 [1]. Néanmoins, la prise en charge chirurgicale du cancer de l'ovaire, débutant ou avancé, répond à des critères stricts nécessaires à une qualité de soins validée à l'international.

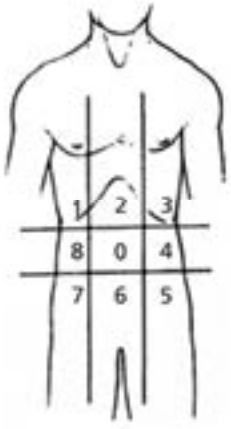
1. PLACE DE LA LAPAROSCOPIE

La laparoscopie a évidemment de nombreux avantages en termes de douleurs post-opératoires, de durée de séjour et de complications. Dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, celle-ci a cependant des indications limitées. En effet, si une laparoscopie est initialement réalisée devant une masse ovarienne ou afin de mettre au point une carcinose péritonéale, une chirurgie par laparotomie est recommandée pour la chirurgie complète du cancer de l'ovaire à un stade avancé. Une étude de faisabilité a tout de même été menée et publiée en 2015, et a montré qu'une chirurgie mini-invasive est réalisable en chirurgie première ou intervallaire. Les mêmes auteurs ont réalisé une revue de la littérature en 2019 obtenant les mêmes résultats. Ces résultats doivent cependant être confirmés par un suivi à plus long terme [2,3].

Ainsi, les deux indications principales de la laparoscopie validées à ce jour dans le cancer de l'ovaire sont :

a. La laparoscopie exploratrice

Devant une suspicion de carcinose péritonéale, la laparoscopie a un intérêt afin d'identifier l'étendue de la maladie. Elle nous permet non seulement de réaliser des biopsies péritonéales étagées mais également d'établir un score de résécabilité. Ce score, appelé PCI pour *peritoneal cancer index*, est déterminé par la présence et la taille des lésions de carcinose péritonéale dans 13 régions abdomino-pelviennes. Pour chaque région, un score entre 0 et 3 va être donné en fonction de la taille des lésions (figure 1) [4].



Régions

0 Centre
1 Hypochondre droit
2 Epigastre
3 Hypochondre gauche
4 Flanc gauche
5 Fosse iliaque gauche
6 Pelvis
7 Fosse iliaque droite
8 Flanc droit

9 Jéjunum proximal
10 Jéjunum distal
11 Iléon proximal
12 Iléon distal

Taille des nodules (lesion size score)

- LSO : pas de lésion visible
- LS1 : 0 à 5 mm
- LS2 : 5 mm à 5 cm
- LS3 : > 5 cm

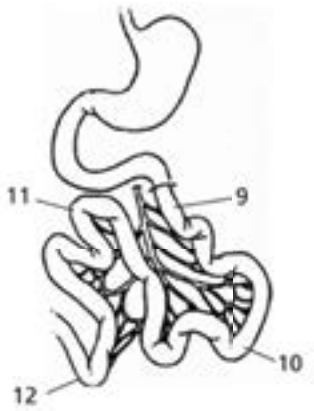


figure 1 – Peritoneal Cancer Index

Le score total sur 39 donne une indication sur l'étendue de la maladie. Ce score est considéré comme un facteur de risque péjoratif sans qu'un seuil soit clairement établi. En effet, malgré un score PCI élevé, une chirurgie première de cytoréduction complète peut être envisagée. Parmi les critères de non-résécabilité contre-indiquant une chirurgie première, retenons l'infiltration profonde et diffuse de la racine du mésentère, la carcinose diffuse de l'intestin grêle [telle que sa résection provoquerait un syndrome de l'intestin court (<1,5m)], ainsi que l'envahissement diffus ou profond de l'estomac. D'autres critères contre-indiquant la chirurgie ne peuvent cependant pas être identifiés lors de la coelioscopie, tels que : l'infiltration du duodénum, de la tête ou de la région médiane du pancréas, une atteinte massive du tronc cœliaque entreprenant les artères hépatiques ou gastrique gauche [5].

Dans ces situations où l'on sait que la chirurgie première risque de ne pas être complète (CC1 ou CC2) ou en cas de maladie métastatique parenchymateuse ou à distance (stade 4), une chimiothérapie néoadjuvante sera le traitement de choix pour initier la prise en charge.

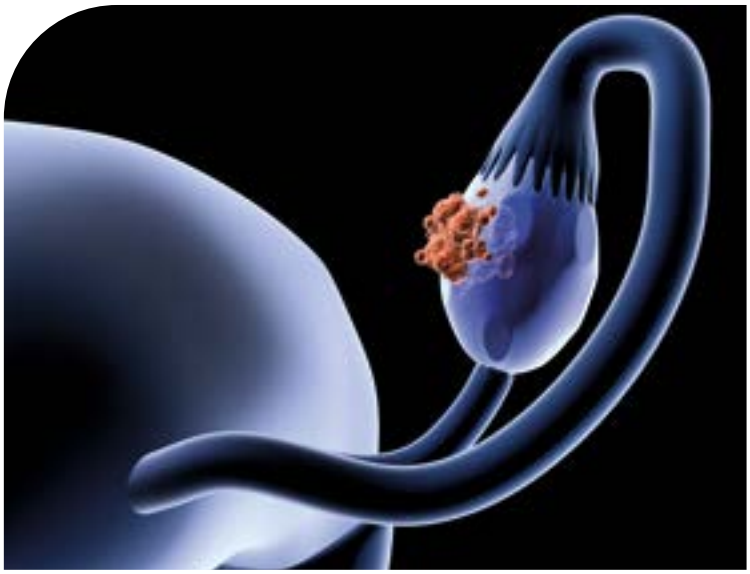
b. La chirurgie de stadification

Après résection d'une masse ovarienne isolée ou bilatérale, une chirurgie de stadification peut être indiquée après confirmation anatomopathologique d'un carcinome ovarien. En effet, après la découverte d'un cancer ovarien présumé débutant (stade I-IIa), une chirurgie incluant une hystérectomie, une annexectomie controlatérale, une appendicectomie, un curage pelvien et lombo-aortique, une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales et une omentectomie infra-colique, doit être réalisée.

L'intérêt de la chirurgie dans les stades débutants est double. Premièrement, cette stadification chirurgicale va permettre de confirmer ou d'infirmer le stade débutant et de définir l'indication de la chimiothérapie et des traitements ciblés. Deuxièmement, elle est un facteur pronostique indépendant dans la survie globale et la survie sans récidive [6]. La chimiothérapie adjuvante pour les stades débutants a d'ailleurs un bénéfice moindre si la stadification initiale n'est pas complète [7].

Même si la laparotomie est l'approche standard, la chirurgie de stadification après résection de la masse initiale peut être réalisée par coelioscopie par un abord rétropéritonéal pour le curage lombo-aortique suivi d'une dissection transpéritonéale permettant le curage pelvien, l'hystérectomie, les biopsies et l'omentectomie infra-colique [8].

La laparoscopie a donc tout son intérêt pour une stadification optimale afin de ne pas imposer une chirurgie ouverte à une patiente qui devra peut-être bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante. On peut considérer qu'actuellement, la laparoscopie remplace l'approche laparotomique première dans l'évaluation de la résecabilité optimale [2,3].



2. PLACE DE LA LAPAROTOMIE

La chirurgie de cytoréduction est réalisée par laparotomie xypho-pubienne. Elle doit être décidée après concertation multidisciplinaire de même que le timing de celle-ci. En effet, elle peut être réalisée avant la chimiothérapie, après 3 cures ou après 6 cures.

Les cancers avancés (>IIa) et les carcinoses péritonéales (stade FIGO IIIC) pouvant prétendre à une chirurgie complète doivent être opérés en première intention. De nombreuses études ont montré une supériorité en termes de survie sans récidive et de survie globale de la chirurgie première. Une méta-analyse incluant 24 publications a d'ailleurs montré qu'une chirurgie de cytoréduction réalisée en première intention permet une meilleure survie sans récidive et globale. Ceci à condition que la chirurgie de cytoréduction première soit en résection complète sans résidu tumoral (CC0) [9].

Dans le cas contraire, la chirurgie intervallaire après 3 cycles de chimiothérapie doit être la stratégie thérapeutique de choix [10]. Afin de s'assurer de la bonne réponse à la chimiothérapie et l'indication d'une chirurgie interval-

LA LAPAROSCOPIE REMPLACE LA LAPAROTOMIE PREMIÈRE DANS L'ÉVALUATION DE LA RÉSECABILITÉ OPTIMALE.

laire, des bilans d'imagerie et une brève laparoscopie exploratrice peuvent être indiqués. Par ailleurs, un essai randomisé publié en 2020, bien que critiqué par certains auteurs, a montré que la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie première ont la même efficacité mais un profil de toxicité différent [11].

La chirurgie de cytoréduction nécessite régulièrement une prise en charge chirurgicale multidisciplinaire. Au Groupe santé CHC, nous travaillons de façon étroite avec l'équipe de chirurgie abdominale en prévision de résections viscérales. Une prise en charge urologique endoscopique peut également être réalisée avant la cytoréduction en cas de compression urétérale extrinsèque. De façon plus anecdotique, l'équipe de chirurgie cardiovasculaire intervient en cas d'infiltration ganglionnaire en terrain cicatriciel.

Concernant les curages ganglionnaires, depuis la publication de l'étude LION en 2019, la lymphadénectomie lombo-aortique et pelvienne complète n'est plus réalisée de manière systématique dans les cancers ovariens avancés. En effet, si celle-ci augmente le risque de complications per- et postopératoires, elle n'augmente pas la survie globale et la survie sans récidive de manière statistiquement significative. Seules les adénopathies augmentées de volume ou suspectes à l'imagerie préopératoire feront l'objet d'une résection élective. Ceci, toujours dans le but d'être en résidu tumoral nul [1].

3. PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA RECHUTE PLATINO-SENSIBLE

Nous savons que la maladie du cancer de l'ovaire doit être considérée comme une maladie chronique ou maladie de longue durée et ce, en raison du nombre de récidives. La chirurgie de cytoréduction par laparotomie peut avoir un intérêt dans la récidive à des conditions bien précises. Toutes les patientes ne sont pas candidates à une prise en charge chirurgicale. Depuis un peu plus de 10 ans, les équipes essayent d'identifier les patientes qui seraient éligibles à cette chirurgie de rechute.

Plusieurs essais randomisés ont étudié la place de la chirurgie lors de la première récidive platino-sensible (> 2 ans après la fin de la chimiothérapie).

La première étude, le GOG-213 a démontré que la chirurgie n'améliore pas le pronostic des récidives, avec une survie globale meilleure dans le groupe ayant bénéficié d'une chimiothérapie par rapport à celles ayant été opérées [12].

Le deuxième essai est le projet DESKTOP qui introduit le score AGO dans les récidives platino-sensibles. Celui-ci associe 3 facteurs : l'absence de résidu tumoral lors de la première chirurgie, l'absence d'ascite et un bon état général. L'essai prospectif DESKTOP-II a démontré que lorsque ce score était positif, la probabilité de pouvoir réaliser une chirurgie complète en CC0 est supérieure à 76 % [13,14]. DESKTOP-II a été suivi par DESKTOP-III qui a donc comparé – comme le GOG-213 – chimiothérapie seule versus chirurgie suivie d'une chimiothérapie, cette fois uniquement pour les patientes ayant un score AGO positif. Les résultats de cet essai sont, au contraire du GOG-213, positifs avec un gain sur la survie globale [15].

L'essai randomisé SOC-1 prend en compte le score i-Model, reprenant les critères du score AGO associé au dosage du CA125, au stade et à l'intervalle libre. Une valeur est attribuée à chacun de ces facteurs et leur combinaison détermine un risque prédictif de résection complète et de la survie des patientes opérées. La cytoréduction seconde suivie de chimiothérapie a été associée à un gain de 5,5 mois sur la survie sans récidive par rapport à la chimiothérapie seule. Concernant la survie globale, les résultats semblent intéressants mais encore incomplets pour le moment [16].

Ainsi, la différence de résultats entre ces 3 essais nous montre l'intérêt de sélectionner les candidates à une chirurgie de cytoréduction lors de la première récidive platino-sensible. Les scores AGO et i-Model sont des outils indispensables à la décision multidisciplinaire, en tenant également compte de l'histoire et du vécu de la patiente.

TAKE HOME MESSAGES

La laparoscopie remplace la laparotomie première dans l'évaluation de la résectabilité optimale.

Le score PCI *(peritoneal cancer index)* donne une indication sur l'étendue de la maladie et dans une certaine mesure sur sa résécabilité et son pronostic.

La chirurgie de cytoréduction nécessite une prise en charge chirurgicale multidisciplinaire impliquant les gynécologues oncologues et les chirurgiens abdominaux, voire les urologues et les chirurgiens cardiovasculaires.

La chirurgie de cytoréduction première avec résection complète sans résidu tumoral permet une meilleure survie sans récidive et globale.

Dans les récidives platino-sensibles, la cytoréduction seconde suivie de chimiothérapie a été associée à un gain de 5,5 mois sur la survie sans récidive par rapport à la seule chimiothérapie.

RÉFÉRENCES

1. Harter P, Sehouli J, Lorusso D et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med. 2019; 380(9):822–32.
2. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): A feasibility study. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(4):503.
3. Gueli Alletti S, Capozzi VA, Rosati A et al. Laparoscopy vs. Laparotomy for advanced ovarian cancer: A systematic review of the literature. Minerva Medica. 2019; 110(4):341-357.
4. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. Cancer Chemother Pharmacol Suppl. 1999; 43:15–25.
5. Colombo N, Sessa C, Du Bois A et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019; 30(5):672–705.
6. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2017; 41: 60-70.
7. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European organisation for research and treatment of cancer-adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm-trial. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(2): 113-25.
8. Park HJ, Kim DW, Yim GW et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: A metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(1):58.
9. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T et al. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? Ann Surg Oncol. 2016; 23(5):1666-73.
10. Ghirardi V, Moruzzi MC, Bizzarri N et al. Minimal residual disease at primary debulking surgery versus complete tumor resection at interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A survival analysis. Gynecol Oncol. 2020; 157(1):209-21.
11. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). Int J Gynecol Cancer. 2020; 30(11):1657-1664.
12. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019; 381(20):1929-1939.
13. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: Role of peritoneal carcinomatosis: Exploratory analysis of the DESKTOP i trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol. 2009; 16(5):1324-30.
14. Harter P, Sehouli J, Reuss A et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(2):289-95.
15. Harter P, Sehouli J, Vergote I et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2021; 385(23):2123-2131.
16. Shi T, Zhu J, Feng Y et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(4):439-449.

CONTACTS / RENDEZ-VOUS GYNÉCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	**04 374 70 70**
CLINIQUE CHC HEUSY	**087 21 37 00**
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	**04 355 50 10**
CLINIQUE CHC WAREMME	**019 33 94 41**
CENTRE MÉDICAL CHC AYWAILLE	**04 384 53 38**
CENTRE MÉDICAL CHC LIÈGE PRÉMONTRÉS	**04 223 73 37**
CENTRE MÉDICAL CHC GRÂCE-HOLLOGNE	**04 263 30 63**
CENTRE SANTÉ 98	**04 325 05 98**
PRANACLINIC	**04 355 50 10**

Thérapies médicales : chimiothérapie et inhibiteurs PARP, le point en 2022

Dr Maryam Bourhaba

service d'hémato-oncologie

Dr Marie-Pascale Graas

service d'hémato-oncologie, chef de service

Durant de nombreuses années, le traitement des patientes nouvellement diagnostiquées avec une néoplasie de l'ovaire a consisté en une chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie à base de dérivé de platine (surtout carboplatine) et taxol, avec 70 % des patientes qui présenteront une récidive dans les 3 ans [1] (figure 1).

La chirurgie doit être réalisée avant la chimiothérapie dans le but d'une résection complète macroscopique avant la chimiothérapie [2] ou après une chimiothérapie néo-adjuvante [3]. Le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), a été le premier traitement biologique approuvé comme traitement de maintenance.

C'est pourquoi le bevacizumab fait partie des traitements standards dans de nombreux pays, mais en Belgique il n'est remboursé que dans les stades IV en 1ère ligne ou en rechute.

D'autres essais avec d'autres drogues anti-angiogéniques telles que le nintedanib et le pazopanib n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale [4].

Les poly (ADP-ribose) polymérases (PARP) sont impliquées dans la réparation des dommages simple brin au niveau de l'ADN, tandis que les BRCA1 et BRCA2 interviennent dans la réparation double brin. Les inhibiteurs des PARP empêchent ainsi la réparation simple brin, et si la tumeur est dite HRD *(homologous recombination deficiency)*, c'est-à-dire avec une déficience de recombinaison homologue comme dans les tumeurs mutées BRCA, l'accumulation de dommages entrainera ainsi la mort cellulaire. Ceci est le concept de «*synthetic lethality*»,

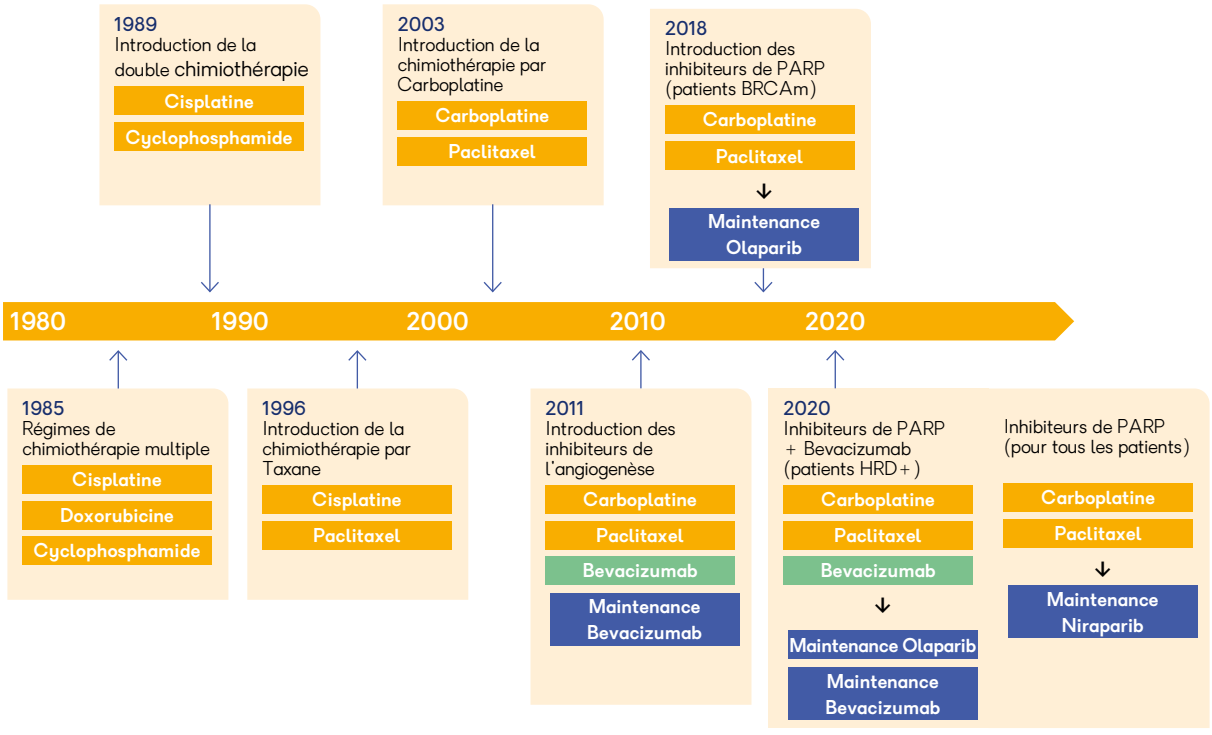


figure 1 – Evolution des traitements systémiques standards dans les cancers de l'ovaire en première ligne au fils du temps
HRD : déficience de recombinaison homologue (homologous recombination deficiency)
Adaptée d'après Disilvestro P. et al, Cancers 2021 [6]

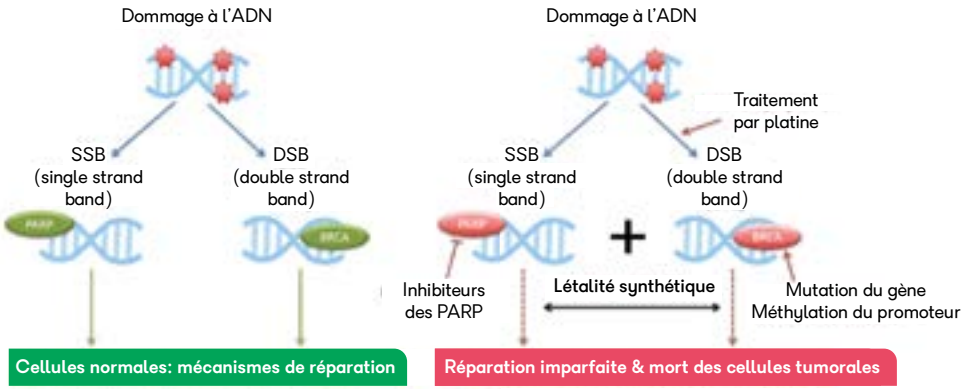


figure 2 – Adaptée d'après Mota A. et al, EJC Suppl 2020 [5]

2 pertes de fonctions qui séparément ne sont pas létales mais qui simultanément provoqueront la mort cellulaire. (figure 2) [5].

Dans les tumeurs séreuses de haut grade ou endomètrioides de l'ovaire, les inhibiteurs PARP ont démontré leur efficacité en **maintenance**, en **rechute**, dans le cadre de **mutation BRCA** ou non. Mais plusieurs études ayant démontré le bénéfice aussi **en première ligne**, nous utilisons désormais les inhibiteurs PARP en maintenance après la chirurgie et la chimiothérapie de première ligne.

Nous présentons brièvement ci-dessous les résultats de **3 études récentes randomisées étudiant les inhibiteurs de PARP** :

- SOLO1, évaluant l'olaparib versus placebo auprès de patientes BRCA mutées.

Les résultats sont impressionnants avec une réduction du risque de récidive ou de décès de 70 % par rapport au placebo (figure 3) [6] et avec 48,3 % des patientes sans récidive sous olaparib versus 20,5 % avec le placebo à 5 ans de suivi [7]. Les données en survie globale ne sont pas encore matures avec 35 % de cross over.

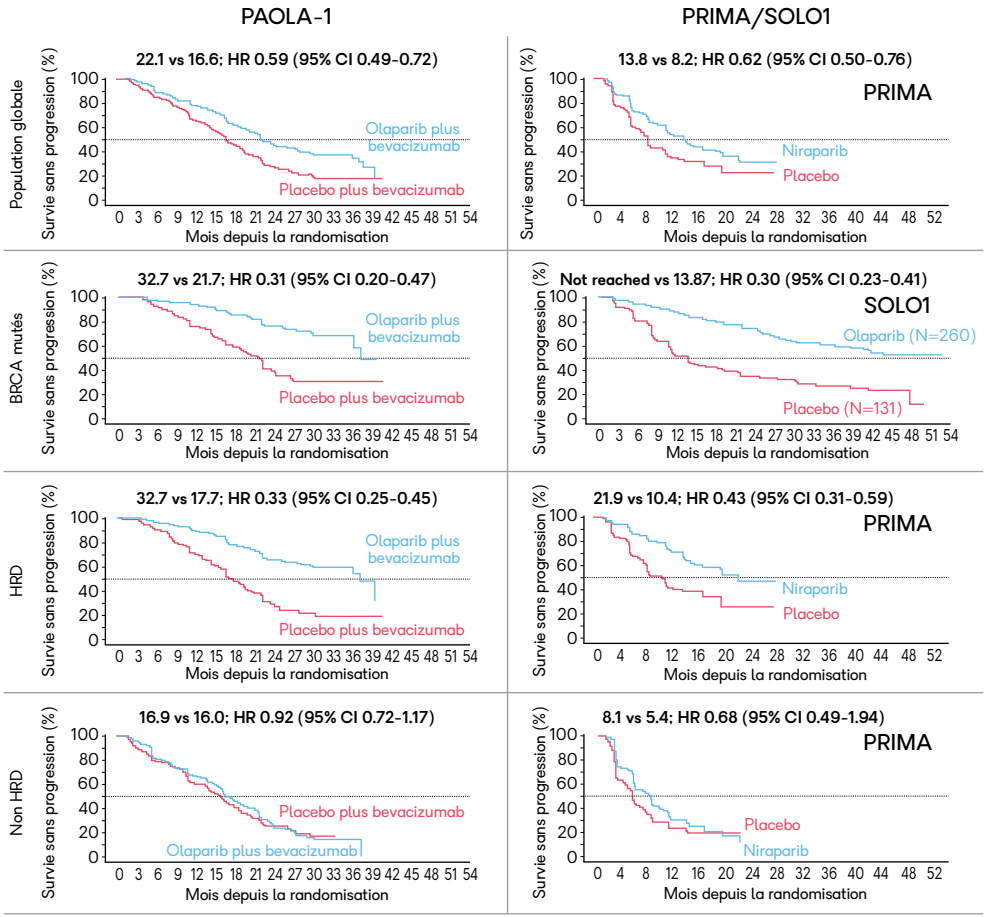


*figure 3 – Résumé de la survie sans progression par inhibiteurs de PARP dans les principales études cliniques réalisées (SOLO1, PAOLA-1 et PRIMA). Les données sont exprimées en survie médiane (en mois) pour les bras expérimentaux vs CTL (HR et 95 % IC). *La population BRCA mutée correspond à la population globale de l'étude SOLO1. †Dans l'étude PAOLA-1, le groupe HRD- inclut également les HRD inconnus. Les 3 études correspondent à des études randomisées (2 pour 1).*
Pour l'étude PAOLA1, Population générale : N=806 ; BRCA muté : N=237 ; HRD : N=387 ; No HRD : N=419.
Pour l'étude PRIMA, Population générale : N= 731 ; HRD : N= 371 ; No HRD : N=249.
Pour l'étude SOLO1, BRCA muté : N=391. CI : Intervalle de confiance ; HR: Hazard ratio ; HRD: Homologous Recombinant Deficiency. Adaptée d'après Disilvestro P. et al, Cancers 2021 [6].

Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, la fatigue et l'anémie.

On note 1% de risque de transformation en LMA ou de syndrome myélodysplasique (figure 4) [6].

Olaparib (n=260) vs Placebo (n=130)		
	Tous les grades	Grade 3 ou 4
AE hématologiques, %		
Anémie	39 vs. 10	22 vs. 2
Neutropénie	23 vs. 12	9 vs. 5
Thrombocytopénie	11 vs. 4	1 vs. 2
AE non hématologiques les plus communs, %		
Nausée	77 vs. 38	<1 vs. 0
Fatigue/Asthénie	63 vs. 42	4 vs. 2
Vomissement	40 vs. 15	<1 vs. 1
Diarrhée	34 vs. 25	3 vs. 0
Constipation	28 vs. 19	0
Dysgueusie	26 vs. 4	0
Arthralgie	25 vs. 27	0
Douleur abdominale	25 vs. 19	2 vs. 1

figure 4 – Résumé des effets secondaires du traitement par olaparib seul rapportés dans les études cliniques SOLO1, PAOLA-1 et PRIMA. Reprise depuis Disilvestro P. et al, Cancers 2021 [6].

- **PAOLA1**, évaluant une maintenance olaparib + bevacizumab versus bevacizumab seul [8].
Nous ne nous attarderons pas sur les données, car la combinaison n'est pas disponible en Belgique. Comme il n'existe pas d'étude comparative entre l'olaparib + bevacizumab versus olaparib seul, une comparaison indirecte de traitement avec ajustement de la population des données de phase III a été effectuée ne démontrant pas de supériorité statistiquement significative de la double maintenance par olaparib et bevacizumab par rapport à l'olaparib seul [9].

- **PRIMA** évaluant le niraparib versus placebo en maintenance auprès de patientes avec et sans mutation BRCA [10]. Les résultats en termes de **survie sans progression** (PFS ; *progression free survival*) sont positifs dans tous les sous-groupes BRCA mutés et HRD positifs. Les différentes courbes sont présentées dans la figure 3 [6].

Les **effets secondaires** les plus fréquents sont la thrombopénie, l'anémie et les nausées.

Avec un taux d'interruption de traitement élevé de 80% avec le niraparib versus 18% dans le groupe placebo (figure 5), un amendement a eu lieu pour débuter la dose de niraparib à 200 mg au lieu de 300 mg afin de diminuer les effets secondaires sans modification du bénéfice en PFS [11].

Niraparib (n=484) vs Placebo (n=244)		
	Tous les grades	Grade 3 ou 4
AE hématologiques, %		
Thrombocytopénie	66 vs. 5	39 vs. <1
Anémie	64 vs. 18	31 vs. 2
Neutropénie	42 vs. 8	21 vs. 1
Leucopénie	28 vs. 9	5 vs. <1
AE non hématologiques les plus communs, %		
Nausée	57 vs. 28	1 vs. 1
Fatigue	51 vs. 41	3 vs. 1
Constipation	40 vs. 20	1 vs. 0.4
Douleurs musculosquelettiques	39 vs. 38	1 vs. 0
Céphalées	26 vs. 15	<1 vs. 0
Insomnie	25 vs. 15	1 vs. <1
Dyspnée	22 vs. 13	<1 vs. 1
Vomissement	22 vs. 12	1 vs. 1

figure 5 – Résumé des effets secondaires du traitement par niraparib seul rapportés dans les études cliniques SOLO1, PAOLA-1 et PRIMA. Reprise depuis Disilvestro P. et al, Cancers 2021 [6].

… DÉTERMINER LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE ET D'ÉCHAPPEMENT ET DÉVELOPPER DES THÉRAPIES DÉJOUANT CES RÉSISTANCES

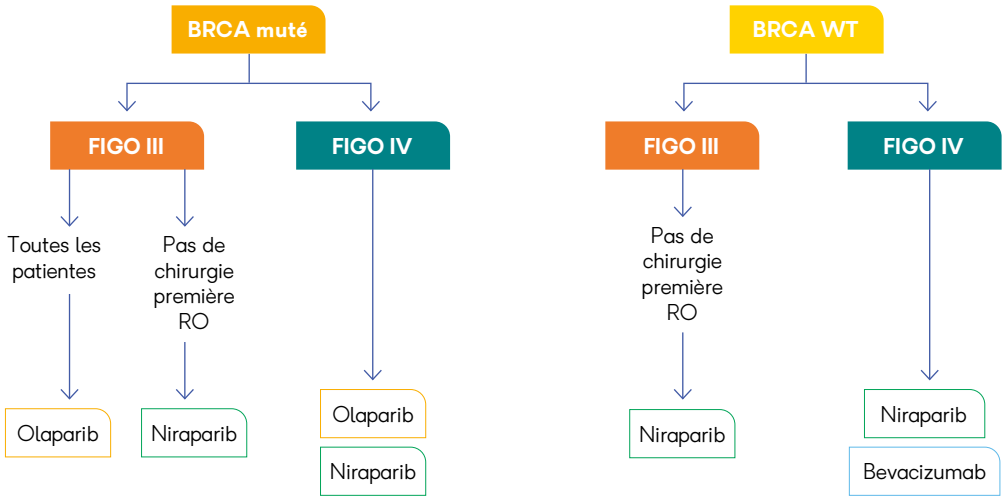


figure 6 – Algorithme de traitement de maintenance par inhibiteurs de PARP en Belgique.

Quelle est l'implication dans notre pratique clinique ? Il faut savoir qu'en Belgique, le testing HRD et la double maintenance par olaparib et bevacizumab ne sont pas remboursés. L'algorithme que nous pouvons utiliser actuellement est repris dans la figure 6 [12].

L'avenir dans la prise en charge des tumeurs ovariennes récidivantes après un PARP-inhibiteur sera de déterminer les mécanismes de résistance et d'échappement et de développer des thérapies déjouant ces résistances.

RÉFÉRENCES

1. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. ESMO Guidelines Working Group Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24(Suppl. 6): vi24–vi32.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized Phase 3 multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115:1234–1244.
3. Vergote I, Coens C, Nankivell M et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: Pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. Lancet Oncol. 2018; 19:1680–1687.
4. Barra F, Laguna AS, Ghezzif F et al. Nintedanib for advanced epithelial ovarian cancer: a change of perspective ? Gynecol obstet. Invest. 2019; 84:107-117.
5. Mota A, Sara SO et Gema MB. Insight updating of the molecular hallmarks in ovarian carcinoma. EJC Suppl 2020; 15:16-26.
6. Disilvestro P, Colombo N, Harter P et al. Maintenance treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer: time for a paradigm shift ? Cancers (Basel) 2021; 13: 5756.
7. Banerjee S, Moore K, Colombo N et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Ann. Oncol. 2020; 31(Suppl. 4): S551–S589.
8. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381:2416–2428.
9. Vergote I, Ray-Coquard I, Anderson DM et al. Population-adjusted indirect treatment comparisonof the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-OV25 trial evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed advanced BRCA mutated ovarian cancer Eur J Cancer 2021; 157: 415-423.
10. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381:2391–2402.
11. GlaxoSmithKline Zejula 100 mg Hard Capsules Summary of Product Characteristics. [(accessed on 14 October 2021)]. Available online: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf.
12. Gennigens C. Première ligne thérapeutique du cancer de l'ovaire : prise en charge en 2022. Conférence : Liège; 10.3/2022.

CONTACTS / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

Actualités sur le cancer de l'endomètre : nouvelle classification mettant en lumière le profil moléculaire tumoral

Dr Manon Daix
service de gynécologie

Dr Pino Cusumano
service de gynécologie

Dr Stéphanie Tock
service de gynécologie

Depuis les précédentes recommandations européennes publiées en 2016, la prise en charge chirurgicale du cancer de l'endomètre débutant était guidée par une classification préopératoire basée sur les résultats de la biopsie endométriale et de l'IRM abdomino-pelvienne [1]. Ainsi, le type de cancer – endométrioïde, non endométrioïde – , le grade histologique et le degré d'invasion myométriale permettaient d'estimer un degré de risque d'atteinte ganglionnaire : faible, intermédiaire, haut. Selon cette classification, le geste chirurgical ganglionnaire – associé à l'hystérectomie totale radicale – était adapté. Il variait de l'absence de prélèvement ganglionnaire, à la recherche du ganglion sentinelle, au curage pelvien seul ou associé à un curage lombo-aortique. L'analyse définitive de la pièce opératoire permettait ensuite, selon les mêmes critères histologiques, la présence d'emboles lymphovasculaires et le stade d'invasion tissulaire, de raccorder à la pathologie un risque de récidive selon une classification postopératoire : faible, intermédiaire, intermédiaire-haut, haut, avancé. Les traitements adjuvants de curiethérapie, de radiothérapie externe et de chimiothérapie étaient adaptés à ce degré de risque et selon le geste ganglionnaire réalisé.

Les nouvelles recommandations de l'*European Society of Gynecological Oncology* (ESGO), de l'*European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), et de l'*European Society of Pathology* (ESP) publiées en décembre 2020 ont redéfini nos habitudes dans la prise en charge du cancer de l'endomètre tout d'abord d'un angle chirurgical, et ensuite dans l'indication des traitements adjuvants [2].

Premièrement, la recherche du **ganglion sentinelle** est maintenant proposée pour tous les cancers de l'endomètre débutants. De nombreuses études ont prouvé une sensibilité suffisante de cette technique, permettant à la fois une estimation ganglionnaire fiable dans tous les cas, et également de réduire les comorbidités associées à un curage plus extensif. La simplification de la chirurgie ganglionnaire permet une meilleure homogénéisation des prises en charge tout en n'omettant pas une évaluation de l'atteinte métastatique [3–8].

Ensuite, l'indication des **traitements adjuvants** a bénéficié d'une innovation majeure. En 2013, l'étude TGCA publiée dans Nature a identifié 4 clusters génomiques dans le cancer de l'endomètre [9]. L'essai ProMisE a ensuite caractérisé ces mutations génomiques par des tests de biologies moléculaires et immuno-histochimiques [10]. Dorénavant, le **profil génomique** de la tumeur est indissociable de la prise en charge thérapeutique et permet une identification moléculaire de la pathologie selon 4 profils : *mismatch repair deficient* (MMRd), *non-specific molecular profile* (NSMP), *polymerase-mutated* (POLEmut), *p53 abnormal* (p53abn) [11]. Ces profils moléculaires traduisent le risque d'agressivité de la pathologie et correspondent à un facteur pronostique majeur.

LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE PERMET UNE INDIVIDUALISATION DES TRAITEMENTS…

Ces profils moléculaires, associés aux critères histologiques, à la présence d'emboles lymphovasculaires et au stade FIGO dessinent une nouvelle classification du cancer de l'endomètre permettant de définir de nouveaux groupes à risque de récidive : faible, intermédiaire, intermédiaire-haut, haut, avancé (figure 1). Les traitements adjuvants de curiethérapie, radiothérapie externe et chimiothérapie sont donc adaptés aux profils moléculaires intégrés dans cette nouvelle classification (figure 2). En cas de profil moléculaire non connu, les critères de classification sont repris et le degré de risque est adapté selon les nouvelles recommandations (figure 3).

Cette nouvelle classification du cancer de l'endomètre permet une **individualisation des traitements de façon ciblée selon le degré d'agressivité de la tumeur basé sur le profil moléculaire**. Ainsi, l'adaptation des traitements adjuvants permet d'une part une diminu-

DÉFINITION DES GROUPES À RISQUE

Avec classification moléculaire

	Endométrioïde								non endométrioïde mmrd/nsmp
	POLEmut		MMRd/NSMP				p53abn		
	Bas grade	Haut grade	Bas grade		Haut grade		Bas grade	Haut grade	
			LVSI	LVSI +	LVSI -	LVSI +			
Stade IA	Faible		Faible	H-I	Interm	H-I	Myo- : interm		Myo- : interm
							Myo+ : haut		Myo+ : haut*
Stade IB	Faible		Interm	H-I	H-I		Haut		Haut*
Stade II	Faible		H-I				Haut		Haut*
Stade III-IVA	Données insuffisantes		Haut				Haut		Haut*
Stade III-IVA +maladie résiduelle	Avancé		Avancé				Avancé		Avancé
Stade IVB	Avancé		Avancé				Avancé		Avancé

figure 1 – Recommandations basées sur ESMO-ESGO-ESP [2]. Définition des groupes à risque tenant en compte la classification moléculaire.
LVSI : Invasion de l'espace lymphovasculaire (Lymphovascular space invasion) ; INTERM : Intermédiaire ; H-I : Intermédiaire-Haut ; MYO- : sans invasion myométrale ; MYO+ : avec invasion myométrale ; LVSI- : LVSI négatif ou présence d'un spot unique autour de la tumeur ; LVSI+ : Présence de cellules tumorales > 5 espaces lymphovasculaires, multifocal ou diffus ; POLEmut : polymerase-mutated ; MMRd : Mismatch repair deficient ; NSMP : non-specific molecular profile ; p53abn : p53 abnormal
POLE and p53 : doivent être traités comme les POLE.
Bas grade : grade 1 – grade 2 ; Haut grade : grade 3.
Non-endometrioïde : carcinome séreux, carcinome à cellules claires ; carcinome indifférencié ; carcinosarcome ou carcinome mixte.
** Carcinome à cellules claires de Stade I-IVA : Données insuffisantes.*
Adaptée de Daix et al, 2021 [12].

TRAITEMENTS ADJUVANTS INTERMÉDIAIRES

Faible	Intermédiaire
Les traitements adjuvants ne sont pas recommandés.	**La curiethérapie adjuvante** peut être recommandée pour diminuer la récurrence vaginale. **L'absence de curiethérapie** peut être considérée, principalement pour les femmes < 60 ans. **L'EBRT adjuvant ou la chimiothérapie** peuvent être discutés au cas par cas pour les types p53 et/ou types 2.

Intermédiaire - haut		Haut
Si pN0 :	Si pNx :	
La curiethérapie adjuvante peut être recommandée pour diminuer la récurrence vaginale. **La radiothérapie externe adjuvante** peut être considérée pour les LVSI et stade II. **La chimiothérapie adjuvante** peut être considérée, principalement pour les haut grade et/ou les LVSI. **L'absence de traitement adjuvant** est une option.	**La radiothérapie externe adjuvante** est recommandée, principalement pour les LVSI et/ou stade II. **La chimiothérapie adjuvante** peut être considérée, principalement pour les haut grade et/ou les LVSI. **La curiethérapie adjuvante** seule peut être considérée pour les haut grade LVSI- et pour les stade II grade 1.	**La radiochimiothérapie concomitante** ou l'alternance séquencielle de chimiothérapie et radiothérapie est recommandée. **La chimiothérapie seule** est une option alternative.

figure 2. – Recommandations basées sur ESMO-ESGO-ESP [2]. Traitements adjuvants selon le groupe de risque pronostique.
pN0 : stadification des ganglions lymphatiques négative ; pNx : stadification des ganglions lymphatiques non réalisée.
Adaptée de Daix et al, 2021 [12].

tion du risque de récidive par identification des facteurs pronostiques péjoratifs, et d'autre part une diminution des comorbidités liées à des traitements adjuvants non indiqués.

Les recommandations de l'ESGO/ESTRO/ESP de 2020 du cancer de l'endomètre reprennent en détail les principes de cette nouvelle classification. Nous avons publié un outil d'aide sous la forme de tableaux décisionnels, permettant une lecture plus rapide et claire des recommandations. Cet article intitulé *«Pocket memo based on ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: definition of prognostic risk groups»* a été publié dans l'*International Journal of Gynecological Cancer* en décembre 2021 [12].

DÉFINITION DES GROUPES À RISQUE

Sans classification moléculaire

	Endométrioïde				non endométrioïde
	Bas grade		**Haut grade**		
	LVSI -	LVSI +	LVSI -	LVSI +	
Stade IA	Faible	H-I	Interm	H-I	Myo-: interm Myo+: haut
Stade IB	Interm	H-I	H-I		Haut
Stade II	H-I		H-I		Haut
Stade III-IVA	Haut		Haut		Haut
Stade III-IVA +maladie résiduelle	Avancé		Avancé		Avancé
Stade IVB	Avancé		Avancé		Avancé

figure 3 – Recommandations basées sur ESMO-ESGO-ESP [2]. Définition des groupes à risque quand la classification moléculaire est inconnue.
Adaptée de Daix et al, 2021 [12].

RÉFÉRENCES

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016; 26(1):2–30.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Intl J Gynecoll Cancer. 2021; 31: 12–39.
3. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. Lancet Oncol 2017; 18(3):384–92.
4. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol. 2011; 12(5):469–76.
5. Persson J, Salehi S, Bollino M et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial) – the final step towards a paradigm shift in surgical staging. Eur J Cancer 2019; 116:77-85.
6. Touhami O, Grégoire J, Renaud M et al. Gynecologic Oncology Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2017; 147(3):549-553.
7. Lecointre L, Lodi M, Faller É et al. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. J Clin Med 2020; 9(12):3874.
8. Bogani G, Ditto A, Martinelli F et al. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2019; 153:676–83.
9. Kandoth C, Schultz N, Cherniack A et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013; 497(7447):67–73.
10. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. Gynecol Oncol 2016; 143(1):46–53.
11. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. Clin Cancer Res. 2016; 22(16):4215–24.
12. Daix M, Gladieff L, Martinez A et al. Pocket memo based on the ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: definition of prognostic risk groups. Int J Gynecol Cancer 2021; (12):1615-1616.

La cardio-oncologie : une discipline en plein essor

Dr Anne-Catherine Bernard

service de cardiologie,
Clinique CHC Hermalle

Dr Stella Marchetta

service de cardiologie, Cliniques CHC MontLégia et Hermalle

Dr Clara Douin

service de cardiologie,
Clinique CHC MontLégia

Dr Anne-Sophie Crochelet

service de cardio-pédiatrie,
Cliniques CHC MontLégia et Heusy

1. INTRODUCTION

Le cancer et les maladies cardiovasculaires sont les deux pathologies les plus fréquentes dans les pays développés. La cardio-oncologie (ou oncocardiologie) est une nouvelle thématique interdisciplinaire qui a connu un très grand essor ces dernières années. Le développement rapide des nouveaux traitements oncologiques a eu comme effet l'amélioration de la survie des patients cancéreux mais également leur exposition à une toxicité sur le système cardiovasculaire (cardiotoxicité) qui peut être une cause importante de morbi-mortalité pour ces patients [1-2]. Le but du cardio-oncologue est d'assurer la prise en charge des patients cancéreux avec les meilleurs traitements, en prévenant et en limitant au minimum les dégâts cardiovasculaires. Cet aspect est l'un des plus importants de la discipline, car la survenue d'une atteinte cardiaque peut sérieusement compromettre la poursuite du traitement oncolytique et, dès lors, la survie des patients cancéreux [3-4].

2. GÉNÉRALITÉS SUR LES TOXICITÉS

Le spectre des manifestations toxiques cardiologiques est très large et les thérapies anti-cancéreuses peuvent provoquer des effets cardiotoxiques à court et long termes. Les atteintes cardiovasculaires peuvent être causées par les agents de chimiothérapie, d'immunothérapie ou par l'irradiation médiastinale.

Selon la Société européenne de cardiologie (ESC), la cardiotoxicité est définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVg) < 50 %, une chute de 10 % par rapport à la FEVg de base ou une chute de 15 % du GLS (*global longitudinal strain*) par rapport à la valeur de départ [5]. La survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche plus ou moins sévère est l'effet secondaire le plus redouté compte tenu de son pronostic péjoratif [6].

Les fréquences et les mécanismes de ces toxicités sont variables, dépendant de la chimiothérapie administrée, de son dosage et de l'administration concomitante d'autres agents cardiotoxiques. Nous reprenons ici un résumé des toxicités principales observées ainsi que le bilan cardiologique conseillé pour les patients sous traitement oncologique.

Les toxicités dépendent de l'agent oncologique utilisé ainsi que de sa dose. Les principales toxicités observées correspondent à une insuffisance cardiaque (IC) ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG). Nous reprenons ici le cas des anthracyclines (agents de type I) et des anti-HER2 (agents de type II). Les détails de ces toxicités ainsi que celles associées aux autres agents thérapeutiques sont repris dans la version longue de cet article.

3. BILAN CARDIOLOGIQUE PRÉALABLE AU TRAITEMENT ONCOLOGIQUE

Il est actuellement reconnu qu'un bilan cardiologique initial est nécessaire chez le patient cancéreux afin d'établir son risque de cardiotoxicité lié au traitement et par conséquent, adapter son suivi. Ce risque est évalué par une anamnèse approfondie (avec une attention particulière aux antécédents oncologiques du patient), un examen clinique, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et d'une échographie cardiaque (ETT) complète qui serviront de référence [6]. En effet, il faut savoir que déjà un tiers des patients présente des anomalies notamment électrocardiographiques, avant l'instauration des traitements oncotoxiques.

4. EXAMENS CARDIOLOGIQUES PRINCIPAUX POUR LE SUIVI DES PATIENTS DURANT LE TRAITEMENT

Electrocardiographie

Une surveillance électrocardiographique est généralement recommandée avant le traitement, puis à 7 jours, 15 jours et après mensuellement durant les trois premiers mois (risque d'allongement de l'intervalle QTc ; fibrillation auriculaire…). Cette surveillance peut être accentuée comme c'est le cas lors de l'utilisation de pyrimidines et analogues en raison du risque d'ischémie secondaire [6].

UNE VERSION LONGUE DE CET ARTICLE EST DISPONIBLE SUR LE SITE CHC.BE

Échographie cardiaque transthoracique (ETT)
L'ETT est l'examen clé du bilan initial et pour le suivi du patient oncologique en raison de son accessibilité, de son faible coût, de sa reproductibilité et de son innocuité. Il est préférable que cet examen soit réalisé par le même opérateur durant le suivi afin de minimiser les variations inter-observateurs [7].

Deux paramètres sont utilisés pour monitorer la fonction cardiaque :
- la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVg) ; une valeur > 55 % est considérée comme normale.
- le *global longitudinal strain* (GLS) : baisse ≥ 15 % par rapport aux chiffres initiaux.

L'explication technique de ces deux paramètres est reprise dans la version longue de cet article.

Le reste de l'examen échographique est standard : évaluation de la fonction diastolique, du ventricule droit, détection d'une hypertension pulmonaire, d'une valvulopathie, ou d'un épanchement péricardique [7].

Dosage de biomarqueurs
Le dosage des biomarqueurs (troponines ultrasensibles (us) et/ou Nt proBNP) est utilisé chez certains patients à haut risque, afin de détecter des anomalies cardiaques infracliniques pouvant éventuellement influencer le type du traitement, le type de cardio-protection et l'intensification de la surveillance.

En fonction du type d'agent utilisé (type I ou type II), un algorithme de départ est proposé. Celui-ci inclut le calcul de la FEVg (méthode 3D ou 2D Simpson), le calcul de la fonction longitudinale et le dosage des troponines I us (figure 1).

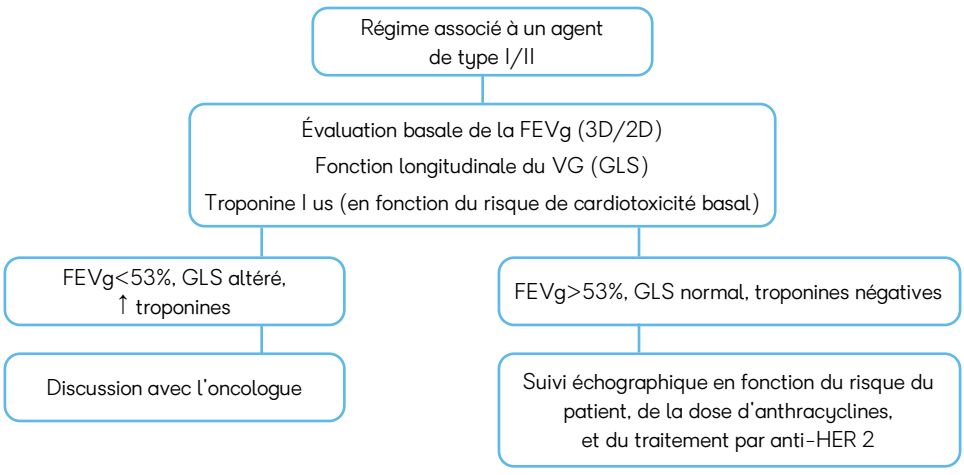


figure 1 – Algorithme de départ avant l'initiation d'une chimiothérapie par anthracycline ou anti-HER 2

5. SUIVI DU PATIENT PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT

Le suivi cardiaque des patients traités par anthracycline ou par anti-HER2 est repris dans les tableaux 1 et 2 respectivement.

Le suivi cardiaque des patients traités par d'autres types d'agents est repris dans la version longue de cet article.

6. ET EN PÉDIATRIE ?

Actuellement, 79 % des enfants atteints d'un cancer (tous cancers confondus) arrivent à l'âge adulte. Les effets secondaires à long terme des différents traitements reçus durant l'enfance peuvent altérer la qualité de vie à l'âge adulte. Les agents de chimiothérapie, principalement les anthracyclines et les platines peuvent induire une toxicité au niveau de la fonction cardiaque et de l'endothélium vasculaire, augmentant le risque de développer une maladie cardiovasculaire. Des études pédiatriques ont montré une détérioration de la fonction cardiaque jusqu'à 30 ans après chimiothérapie.

Au Groupe santé CHC, les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une chimiothérapie sont suivis régulièrement selon les recommandations émises par le Children's Oncology Group for Childhood Cancer Survivors (tableau 3).

tableau 1 – **SURVEILLANCE ÉCHOGRAPHIQUE DURANT UN TRAITEMENT PAR ANTHRACYCLINES**

RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ BASAL	SUIVI ETT DURANT LA CHIMIOTHÉRAPIE	SUIVI APRÈS LA FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
Faible	• Au départ • Après chaque cycle cumulant une dose à vie de 240 mg/m^2 de doxorubicine ou équivalent • Après chaque addition de 100mg/m^2 de doxorubicine au-dessus de 240 mg/m^2 ou tous les 2 cycles	• 12 mois après la fin du traitement • Tous les 5 ans
Intermédiaire	• Au départ • Après 50 % du traitement total prévu ou tous les 2 cycles • Après chaque cycle cumulant une dose à vie de 240 mg/m^2 de doxorubicine ou équivalent	• 12 mois après la fin du traitement • Tous les 5 ans
Sévère	• Au départ • Tous les 2 cycles • A envisager après chaque cycle au-dessus de 240 mg/m^2 de doxorubicine ou équivalent	• 6 à 12 mois après la fin du traitement • Tous les 2 à 3 ans • Tous les 5 ans

tableau 2 – **SUIVI DES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTI-HER2 (AGENT DE TYPE II)**

RISQUE DE CARDIOTOXICITÉ BASAL	SUIVI ETT DURANT LA CHIMIOTHÉRAPIE	SUIVI APRÈS LA FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
Traitement (néo) adjuvant par traztuzumab		
Faible	• Au départ • Tous les 4 cycles	• Optionnel 6-12 mois après la fin du traitement
Intermédiaire	• Au départ • Tous les 3 cycles • Tous les 4 cycles si stable après 4 mois	• 6 mois après la fin du traitement • Optionnel à 12 mois après la fin du traitement
Élevé	• Au départ • Tous les 2 cycles • Tous les 3 cycles si stable après 3 mois	• 3 et 12 mois après la fin du traitement • Optionnel à 6 mois après la fin du traitement
Traitement au long cours avec thérapies anti-HER 2		
Faible	• Au départ • Tous les 4 cycles la 1ère année, puis tous les 6 cycles la 2e année, puis tous les 6 mois	• Pas indiqué sauf si symptomatique
Intermédiaire	• Au départ • Tous les 3 cycles et si reste stable réduire à tous les 6 mois	• Pas indiqué sauf si symptomatique

tableau 3 – **FRÉQUENCE DES ÉCHOCARDIOGRAMMES OU ALTERNATIVE ISOTOPIQUE**

AGE AU TRAITEMENT*	RADIATIONS AVEC IMPACT POTENTIEL SUR LE CŒUR	DOSE D'ANTHRACYCLINE	FRÉQUENCE RECOMMANDÉE
<1 an	Oui	Toutes les doses	Tous les ans
	Non	<200 mg/m^2	Tous les 2 ans
		≥200 mg/m^2	Tous les ans
1-4 ans	Oui	Toutes les doses	Tous les ans
	Non	<100 mg/m^2	Tous les 5 ans
		≥100 à <300 mg/m^2	Tous les 2 ans
		≥300 mg/m^2	Tous les ans
≥5 ans	Oui	<300 mg/m^2	Tous les 2 ans
		≥300 mg/m^2	Tous les ans
	Non	<200 mg/m^2	Tous les 5 ans
		≥200 à <300 mg/m^2	Tous les 2 ans
		≥300 mg/m^2	Tous les ans
Tous les âges avec diminution de la fonction sériée			Tous les ans

*Age au moment de la première thérapie cardiotoxique (anthracycline ou radiation quel que soit le premier traitement donné)

Le bilan avant traitement inclut la réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie (évaluation de la fonction cardiaque notamment la fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FEVg). Après le traitement, il consistera en la réalisation d'un ECG, d'une échocardiographie, d'une épreuve d'effort au début de l'adolescence et éventuellement d'une IRM durant l'adolescence en cas d'anomalie chronique à l'échographie cardiaque.

7. CONCLUSIONS

L'amélioration des traitements anti-cancéreux et l'introduction de nouvelles thérapies ciblées permettent une nette amélioration de la survie des patients. Mais ces traitements peuvent engendrer une toxicité cardiaque et vasculaire, responsable de morbi-mortalité représentant un enjeu de santé publique. La cardio-oncologie est une spécialité en plein essor imposant une communication interdisciplinaire.

Nous nous sommes focalisés ici sur le suivi des patients traités par anthracyclines et anti-HER2 mais bien sûr les autres agents thérapeutiques peuvent également induire des toxicités cardiologiques.

Une revue plus exhaustive reprenant ces différents agents thérapeutiques et les toxicités cardiaques associées est disponible en ligne.

RÉFÉRENCES

1. Masters GA, Krilov L, Bailey HH et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2015; 33:786-809.
2. Ferlay J, Steliarova, Foucher E et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49: 1374-403.
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO Guidelines. Ann Oncol 2020; 31:171-90.
4. Moonen M, Nguyen Trung ML et al. Cardio-oncology, why is it a new specialty? Rev Med Liege. 2021;76(5-6):408-412.
5. Celutkien J, Puldil R, López-Fernández T et al. Role of cardiovascular imaging in cancerpatients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020; 22:1504–1524.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37:2768-801.
7. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 2014; 15:1063–1093.

Thérapies métaboliques
Focus sur le lutetium177-PSMA

Dr Claire Lamaye

service de médecine nucléaire

Dr Gauthier Namur

service de médecine nucléaire, chef de service

INTRODUCTION

L'adénocarcinome de la prostate est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme [1]. Il représente environ 25 % des causes de cancers masculins et 14 % de l'ensemble des cancers en Belgique [2]. C'est la 3e cause de décès par cancer chez l'homme. Le taux de survie à 5 ans est de 93 % et 80 % à 10 ans. Le facteur pronostic majeur est le stade au moment du diagnostic [1].

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration reste incurable malgré les traitements disponibles [3].

Le traitement par lutetium177-PSMA associé aux traitements standards (cabazitaxel par exemple) permet un gain en termes de réponse PSA, de survie globale et de survie sans progression [3] avec une excellente tolérance et retarde l'apparition de complications osseuses comme des fractures chez les patients souffrant d'un cancer prostatique métastatique PSMA- positif résistant à la castration [3,4]. Aussi, (^{177}Lu) -PSMA-617, comparé au cabazitaxel dans une large étude randomisée portant sur plus de 800 patients, a engendré un taux de réponses PSA supérieur tout en minimisant les effets secondaires de grade 3 ou 4 [4].

(^{177}LU) -PSMA-617

L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une protéine transmembranaire surexprimée par les cellules du cancer de la prostate [4]. Le lutetium-177 (^{177}Lu) -PSMA-617 est une molécule se liant avec une haute affinité au PSMA et qui émet localement un rayonnement β- par décroissance radioactive. Il émet également un rayonnement γ, utilisé à des fins d'imagerie et dosimétrique [5]. Le traitement par (^{177}Lu)-PSMA-617 est également appelé PSMA-RLT pour PSMA-*directed radioligand therapy* [5] ou radiothérapie interne vectorisée avec radioligand du PSMA marqué au lutetium 177.

Indications

Les patients concernés souffrent d'un cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration, ayant déjà bénéficié ou n'étant pas éligibles pour une alternative thérapeutique approuvée (privation androgénique, manipulations hormonales secondaires, chimiothérapie ou encore la radiothérapie au radium 223).

Il doit exister une fixation adéquate du ligand sur l'imagerie pré-thérapeutique au PSMA-PET/CT. Dans tous les cas, la décision finale doit être prise en concertation multidisciplinaire [6].

Contre-indications

La plupart des contre-indications sont relatives et doivent être discutées en concertation avec l'urologue ou l'oncologue traitant le patient. Elles peuvent être liées à une réduction de l'espérance de vie (estimée inférieure à 6 mois) ou une altération importante de l'état général du patient (ECOG>2), un risque médical jugé trop important.

Une détérioration de la fonction rénale, de la fonction hépatique ou myélo-suppression représentent également des contre-indications. L'obstruction des voies urinaires ou une urétéro-hydronéphrose importante, peut également constituer un obstacle au traitement. Dans ces cas, la mise en place d'une sonde JJ ou d'un drain de néphrostomie avant l'initiation du traitement peut être nécessaire.

D'autres situations peuvent nécessiter une intervention préalable. Par exemple, une compression médullaire ou une fracture instable nécessitant une prise en charge en radiothérapie ou chirurgie. Dans ce cas, le traitement par PSMA-RLT peut être reporté et effectué ultérieurement en fonction de l'évolution du patient.

Les lésions non visibles sur l'examen PSMA-PET/CT pré-thérapeutique n'expriment pas la cible et conduisent à un échec thérapeutique [6].

Mise au point

Un bilan biologique général avec une mesure d'un taux de PSA doit être prélevé. Un PSMA-PET/CT (figure 1A) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par Lu177-PSMA afin de s'assurer que les lésions liées au cancer de la prostate sont porteuses de la cible thérapeutique.

Un (^{18}F)FDG-PET/CT (figure 2A) est également essentiel afin de s'assurer qu'il n'existe aucune lésion en mismatch (lésion dédifférenciée, avide pour le FDG mais n'exprimant pas le PSMA), constituant une contre-indication.

Une scintigraphie rénale isotopique au Tc99m MAG3 peut également être proposée afin d'évaluer la perméabilité des voies urinaires [6].

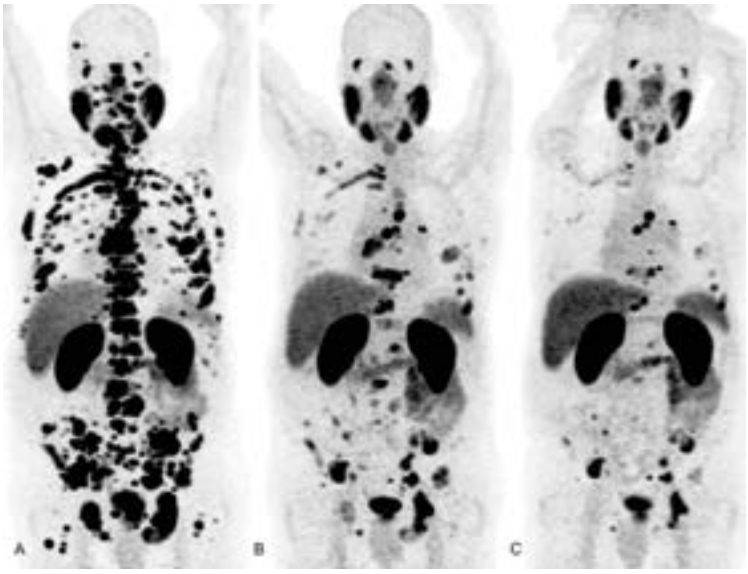


figure 1 – Images (68Ga) -PSMA-PET d'un patient. De gauche à droite, examen baseline (A), réalisé avant l'initiation du traitement, examen réalisé après deux cycles de traitement (B) et après le 4e cycle de traitement (C).

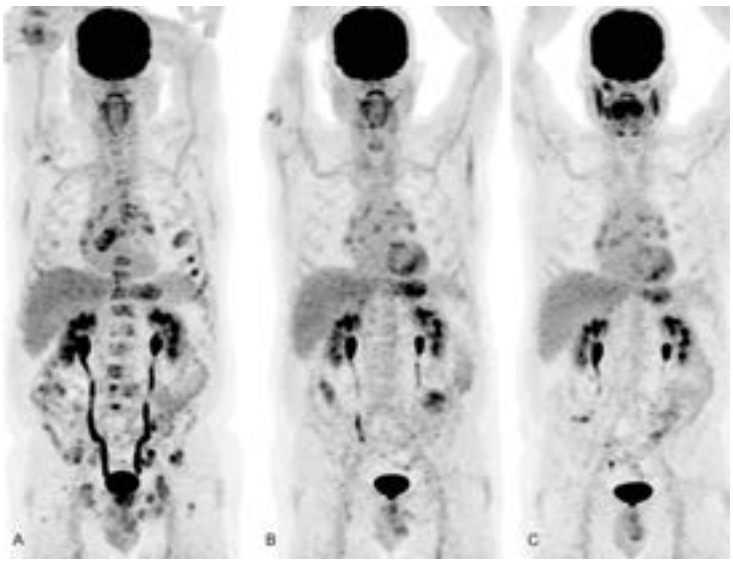


figure 2 – Images (18F) -FDG-PET du même patient, pré-traitement (A), après deux cycles (B) et après 4 cycles (C) de traitement.

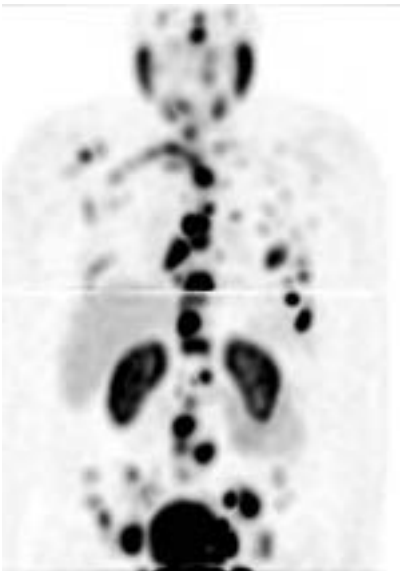


figure 3. Image SPECT réalisé au J1 après administration d'un cycle de traitement. La répartition du (177Lu) -PSMA est superposable à celle du (68Ga) -PSMA du PET.

Administration

Le patient est hospitalisé en chambre plombée pour une durée d'une nuit. L'administration se fait par voie intra-veineuse lente. L'activité administrée est de 7.4 GBq, toutes les 4 à 8 semaines, à raison de 2 à 6 cycles en fonction de la réponse.

Suivi et effets secondaires

Le patient est autorisé à quitter le service si le débit de dose mesuré à un mètre est inférieur à 20microSv/h [7] avec quelques règles de radioprotection au domicile afin de limiter l'exposition de l'entourage.

Une scintigraphie (au J0 ou J1 post-injection) est réalisée afin d'évaluer la répartition du traitement et à des fins dosimétriques (figure 3).

Le patient est revu en consultation entre chaque cycle de traitement pour une évaluation clinique et biologique. Un PSMA-PET est réalisé tous les 2 cycles afin d'évaluer la réponse au traitement (figure 1 B et C) [6]. En cas de progression ou d'évolution clinique défavorable, le traitement n'est pas poursuivi.

Des FDG-PET peuvent être également réalisés tous les deux cycles en fonction de la situation initiale (figure 2 B et C) [6]. Le traitement est généralement très bien toléré, les effets secondaires sont assez faibles (généralement de grade 1-2 : xérostomie, xérophtalmie, thrombopénie, asthénie) et réversibles [4]. Il permet également de retarder l'apparition de complications de type fractures.

CONCLUSION

Le traitement par (^{177}Lu) -PSMA dans les cas des néoplasies prostatiques métastatiques résistantes à la castration est un traitement globalement bien supporté, avec peu d'effets secondaires qui améliore la survie globale et la survie sans progression et qui retarde l'apparition de complications de type fractures [3,4].

Ce traitement est une nouvelle classe de thérapie active et une alternative potentielle au cabazitaxel [4]. Compte tenu de l'excellent profil de tolérance, le traitement peut être proposé plus tôt dans la prise en charge des patients, en monothérapie ou en combinaison synergique avec d'autres traitements.

RÉFÉRENCES

1. www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate
2. www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-de-la-prostate
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021; 385(12):1091-1103.
4. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al. (177Lu) Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021; 397(10276):797-804.
5. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J et al. Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. J Nucl Med. 2019; 60(4):517-523.
6. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46(12):2536-2544.
7. https://afcn.fgov.be/fr/system/files/recommandations_therapie_radionucleides.pdf

CONTACTS / RENDEZ-VOUS MÉDECINE NUCLÉAIRE

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

Temps biologique et cancer : le point en 2022 (volet 1)

UNE VERSION LONGUE DE CET ARTICLE EST DISPONIBLE SUR LE SITE CHC.BE

Dr Christian Focan

service d'hémato-oncologie

NOTIFICATION

Pour des raisons de volume de publication, cette revue sera présentée en deux parties sous forme de résumés des principaux messages ; l'intégralité du texte et des références seront accessibles en ligne.

Le **premier volet** comportera d'abord quelques données concernant la **rythmicité circannuelle** (rythmes d'environ une année, saisonniers) de la plupart des tumeurs. Le **rythme circadien** (rythme d'environ 24 heures, nycthéméral), base de l'ensemble de nos systèmes physiologiques et biologiques, sera développé en tant que concept à base génétique ; l'importance de son dysfonctionnement (disruption) pour le développement et le pronostic des cancers sera rappelée.

Le **second volet** sera consacré à l'intérêt du choix des heures et du mode d'administration des traitements médicaux (chimiothérapies, thérapies ciblées, immunothérapies…) permettant dans une certaine mesure d'améliorer l'index thérapeutique, réduisant ainsi les effets secondaires des traitements et permettant une meilleure qualité de (sur)vie des sujets tout en gardant une efficacité anti-tumorale optimale voire optimalisée.

INTRODUCTION

La vie est rythmée par la révolution de la terre sur elle-même toutes les 24 heures et sa circonvolution elliptique autour du soleil en 365 jours (une année). Il parait donc important d'analyser le comportement biologique, notamment celui de l'être humain, en fonction des principaux rythmes auxquels il est soumis, soit les rythmes saisonniers (circannuels) et le rythme nycthéméral (jour/nuit d'environ 24 heures, rythme circadien).

Tous nos systèmes physiologiques subissent des variations selon les saisons (ex : nos défenses immunitaires affaiblies au printemps et à l'automne). L'alternance jour-nuit gère leur ensemble sur un rythme d'environ 24 heures (circadien). C'est notamment le cas pour la température du corps, les systèmes nerveux, cardio-circulatoire, respiratoire, digestif, hormonal (en particulier l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ; la sécrétion de mélatonine par la glande pituitaire). Le cycle cellulaire de division, dans les organes soumis à multiplication active ou lors d'une régénération hépatique ou rénale, est également influencé par le rythme circadien. Il en est de même pour la composition du sang et des humeurs (ex : ionogramme, taux de protéines, formules sanguines…) (figure 1).

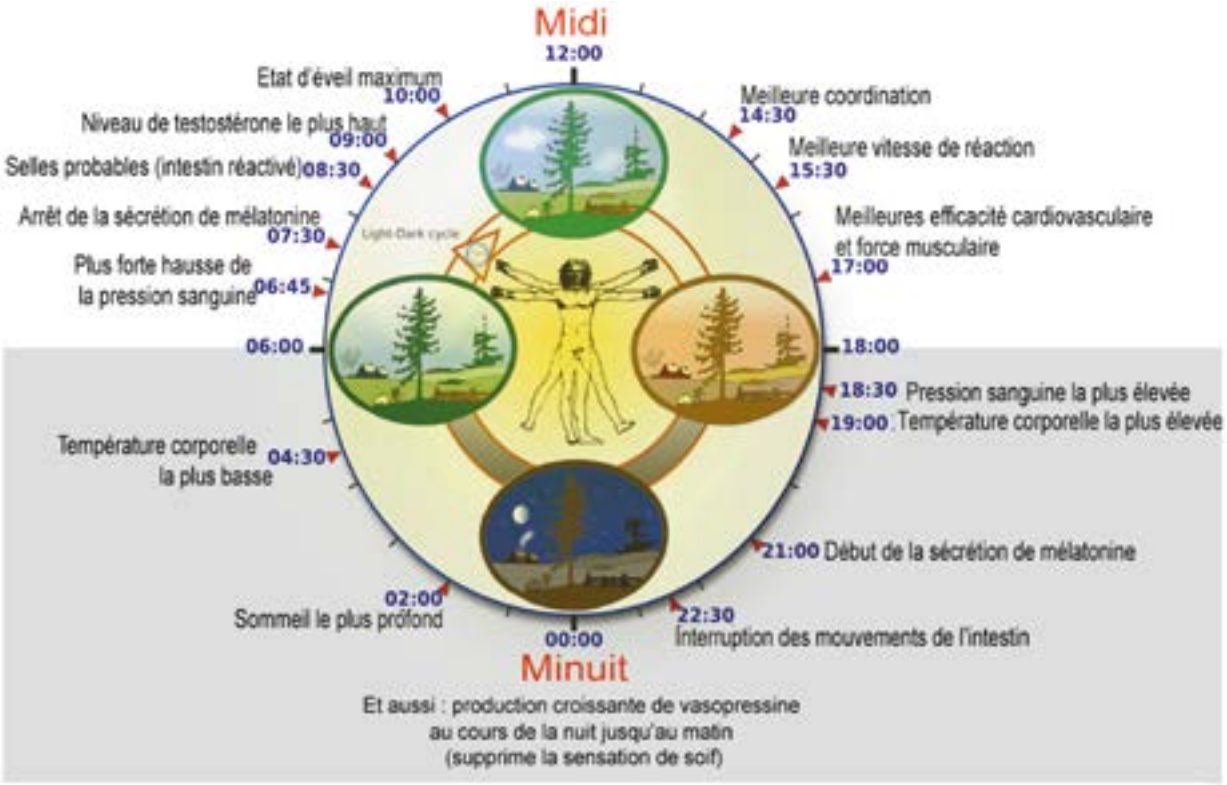


figure 1 – Systèmes physiologiques soumis à une variation circadienne de leurs fonctions

Dans cette première partie de notre revue, nous considérerons les données acquises à ce jour concernant l'importance des rythmes biologiques en cancérologie que ce soit pour la genèse des premiers clones tumoraux, l'évolution et le pronostic de la maladie et ce aussi en fonction des rythmes de l'hôte et des traitements. Nous verrons notamment toute l'importance du rythme circadien et de son altération dans ces domaines.

RYTHMES SAISONNIERS

De nombreuses maladies voient leur incidence varier selon les saisons (ex : viroses, dysimmunité et maladies auto-immunes, dépressions, ulcères estomac…) ou selon le moment du nycthémère (ex : asthme nocturne, AVC hémorragiques le soir, infarctus et thromboses au petit matin…). La plupart des cancers présentent aussi une incidence circannuelle ou saisonnière ; c'est le cas pour la maladie de Hodgkin, les leucémies aigües, les cancers des testicules ou du col utérin. La saisonnalité du cancer du sein a pu être évaluée sur plus de 3 millions de femmes : un pic au printemps et en automne a été observé indépendamment du statut hormonal. La variation saisonnière augmente avec la latitude et s'avère aussi plus exprimée dans les zones rurales [1]. Le mécanisme pourrait être en rapport avec l'exposition solaire gérant la production de vitamine D ainsi que le pic nocturne de mélatonine et sa durée. Dans nos séries, le taux de récidives variait aussi considérablement au fil de l'année (figure 2).

Une variation saisonnière dans les concentrations en récepteurs des tumeurs mammaires a aussi été décrite ; elle influence l'agressivité de la maladie dont le pronostic dès lors varie aussi selon le moment du diagnostic dans l'année !

RYTHMES CIRCADIENS – HORLOGE BIOLOGIQUE

Nos connaissances quant au fonctionnement, à la structure génétique et organique de l'horloge biologique circadienne sont actuellement bien acquises. Il faut d'ailleurs rappeler que le prix Nobel de médecine a été attribué en 2017 à Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young pour leurs recherches sur notre horloge biologique et le fonctionnement interne du rythme circadien.

La lumière est le principal synchroniseur (Zeitgeber) ; sa présence ou son absence va mettre en route, après relais par le chiasma optique, différentes boucles génétiques au niveau de l'horloge centrale (noyau supra-chiasmatique et zones para-ventriculaires), de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la glande pituitaire informée via le relais par les neurones sympathiques pré-ganglionnaires cervicaux (sécrétion de mélatonine) (figure 3).

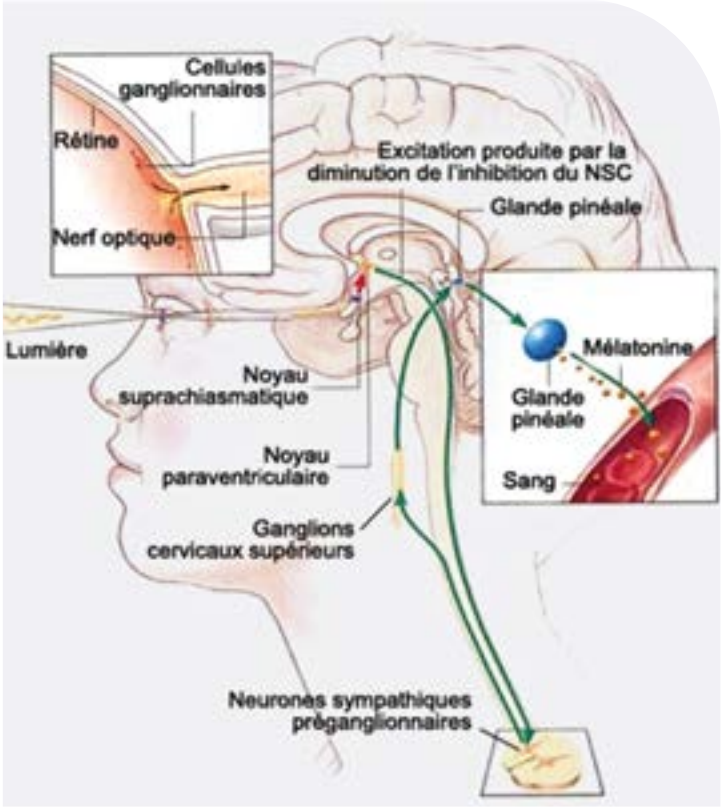


figure 3 – Connections anatomiques de l'horloge circadienne

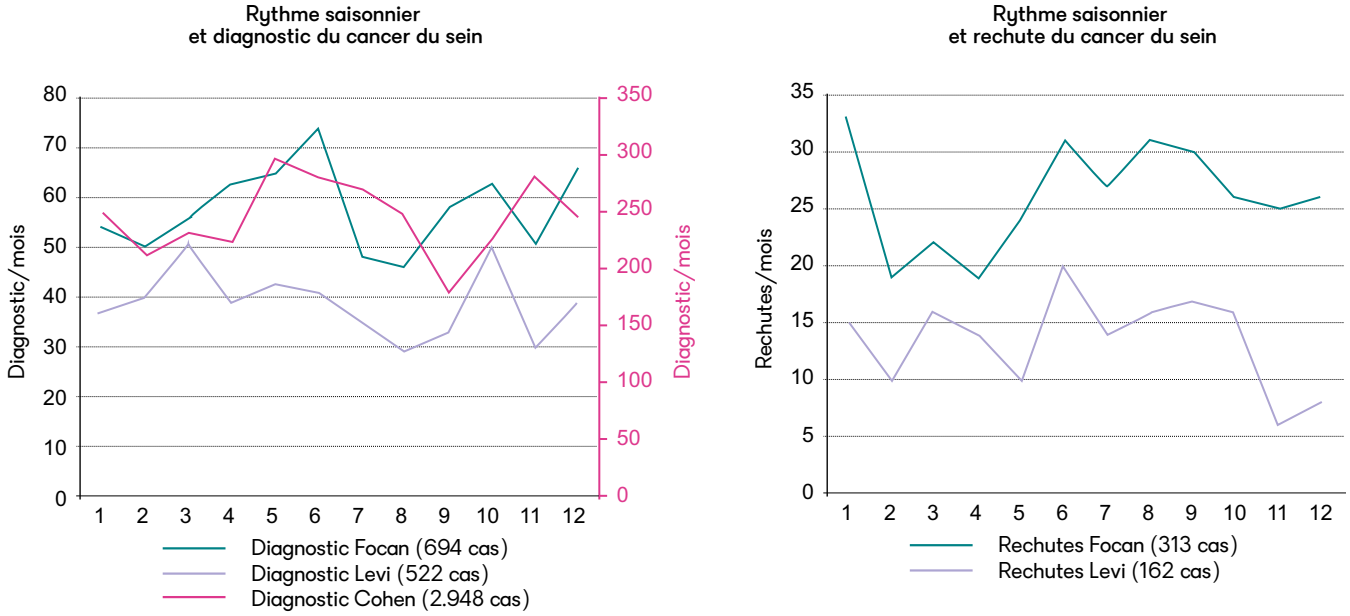


figure 2 – Variation circannuelle du diagnostic et de la rechute dans le cancer du sein (étude personnelle, collaboration Dr K. Bouali)

La machinerie de base de l'horloge biologique relève de la présence de gènes « horloge » régulateurs s'exprimant en boucles d'activation positive (CLOCK et BMAL1) et négative (CRY Cryptochrome et PER Period) de 24 heures maintenant ainsi une rythmicité nycthémérale à travers tout l'organisme. Ceci impacte le cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN et la régulation de la physiologie et du métabolisme de l'organisme.

Il semble donc compréhensible que toute disruption de cette homéostasie circadienne soit associée à une incidence de cancer accrue et représente un facteur de risque indépendant de développement du cancer chez l'homme [3,4].

GENÈSE ET DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS

Chez l'animal, nonobstant le fait que certaines tumeurs expérimentales transplantées conservent une variation circadienne de leur cinétique cellulaire, une dérégulation de ces rythmes induit une augmentation de la survenue de cancers (cancers mammaires, hépatiques...) et altère leur pronostic [2-6].

De même chez l'être humain, l'altération au long cours des rythmes biologiques (par ex. chez les travailleurs postés en industrie et les infirmières, chez le personnel de bord des avions long-courrier) induit un risque accru de cancers (sein, tube digestif, prostate...) et ce risque est proportionnel au nombre d'années d'exposition. Il en serait de même lors d'une exposition chronique nocturne à la lumière. Le rôle de la dérégulation de la sécrétion de la mélatonine (survenant le soir et en début de nuit normalement avec la baisse de lumière) rendrait compte du phénomène. On a aussi montré un risque de cancer accru chez les personnes présentant des troubles chroniques du sommeil.

EVOLUTION TUMORALE ET PRONOSTIC

La plupart des patients à un moment de leur évolution présentent des troubles de leur rythme biologique circadien. Cette altération du rythme circadien de l'hôte n'est qu'en partie en relation avec le stade tumoral. Ces rythmes sont facilement analysés par la mesure actométrique de l'activité physique et aussi par l'évaluation des rythmes biologiques du cortisol – pic vers 8 h du matin et variation diurne.

Dans le cancer colorectal avancé, la qualité mesurée du rythme biologique circadien avant traitement représente un facteur pronostique majeur et indépendant ; plus le patient garde un bon rythme proche du rythme biologique normal, plus sa chance de rémission et de survie prolongée voire de guérison est élevée [6]. Il en est de même pour les cancers du sein métastatique, le cancer pulmonaire non à petites cellules et le cancer de l'ovaire (figure 4).

Les sujets dont le rythme n'est pas ou peu altéré en cours de chimiothérapie garderont leur avantage pronostique. Ces patients auront aussi une chance de recevoir des doses de chimiothérapie accrues vu leur meilleure tolérance aux traitements !

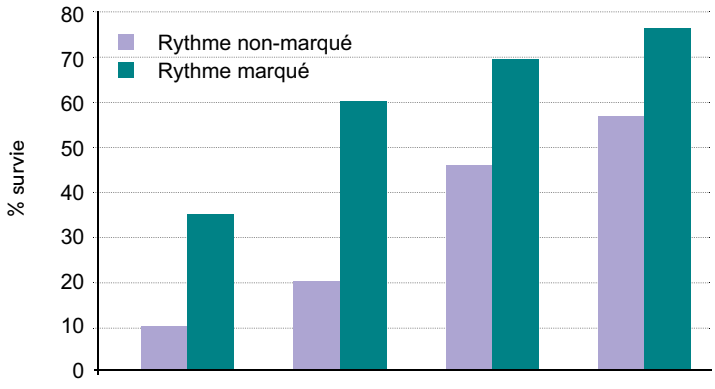


figure 4 – Survie à 3 ans en fonction de la disruption circadienne chez les sujets cancéreux

TAKE HOME MESSAGES

1. Il existe une variation saisonnière de l'incidence et du pronostic de la plupart des cancers.
2. L'horloge biologique centrale gère l'ensemble des fonctions de notre organisme sur l'échelle des 24 heures.
3. La disruption des rythmes circadiens favorise la survenue de cancers.
4. Le maintien d'un rythme circadien optimal améliore le pronostic des cancers.

RÉFÉRENCES

1. Oh EY, Ansell C, Nawaz H et al. Global breast cancer seasonality. Breast Cancer Res Treat. 2010; 123(1):233-43.
2. Shafi AA, Knudsen KE. Cancer and the Circadian Clock. Cancer Res. 2019; 79(15): 3806-3814.
3. Focan C. Rhythms of cancer chemotherapy. A review. In: Chronotherapeutics, Ed P. Redfern, PhP 2003, UK, 2003, 235-282.
4. Cederroth CR, Albrecht U, Joseph Bass J et al. Medicine in the fourth dimension. Cell Metab. 2019; 30(2): 238–250.
5. Lee Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. Exp Mol Med. 2021; 53(10):1529-1538.
6. Innominato PF, Giacchetti S, Bjarnason GA, Focan C et al. Prediction of overall survival through circadian rest-activity monitoring during chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Int J Cancer 2012; 131 (11): 2684-92.

CAS CLINIQUE

Mole hydatiforme invasive Présentation d'un cas clinique et revue de la littérature

Dr Marie Scheen

service d'hémato-oncologie

Dr Marie-Pascale Graas

service d'hémato-oncologie, chef de service

Dr Manon Daix

service de gynécologie

Dr Florence Dôme

service d'anatomie pathologique

INTRODUCTION

La mole invasive est une néoplasie trophoblastique gestationnelle se développant au départ des tissus placentaires dans les suites d'une mole hydatiforme. Elle est définie comme un produit de conception survenant dans les suites d'une fertilisation aberrante. Rare en Europe et en Amérique du Nord (environ 1-2/1.000 grossesses), son incidence varie selon les régions [1]. Nous rapportons le cas d'une patiente ayant présenté une mole invasive d'évolution particulière ; une revue de la littérature y sera associée.

CAS CLINIQUE

Une dame âgée de 55 ans non fumeuse est référée en consultation de gynécologie spécialisée en novembre 2021 pour la mise au point d'un épaississement endométrial suspect. Elle présentait des saignements vaginaux non cycliques depuis le retrait de son stérilet en juillet 2021, ainsi que des bouffées de chaleur et des douleurs pelviennes.

Dans ses antécédents gynécologiques, on retrouve 2 grossesses à terme (une césarienne et un accouchement par voie basse) dont la dernière date de 1997.

L'examen clinique initial met en évidence un utérus mobile augmenté de volume (comparable à un utérus gravide de 12 semaines) avec une image endométriale suspecte et des ovaires mal visualisés. La patiente a donc bénéficié d'une résection par voie transhystéroscopique mettant en évidence un saignement abondant associé à un tissu endo-utérin en grande quantité, évoquant une mole. Ce dernier a donc été réséqué à la curette. Dans ces conditions, une IRM pelvienne a été réalisée après la chirurgie objectivant un épaississement endométrial d'environ 15 mm avec une suspicion d'envahissement du myomètre (figure 1).

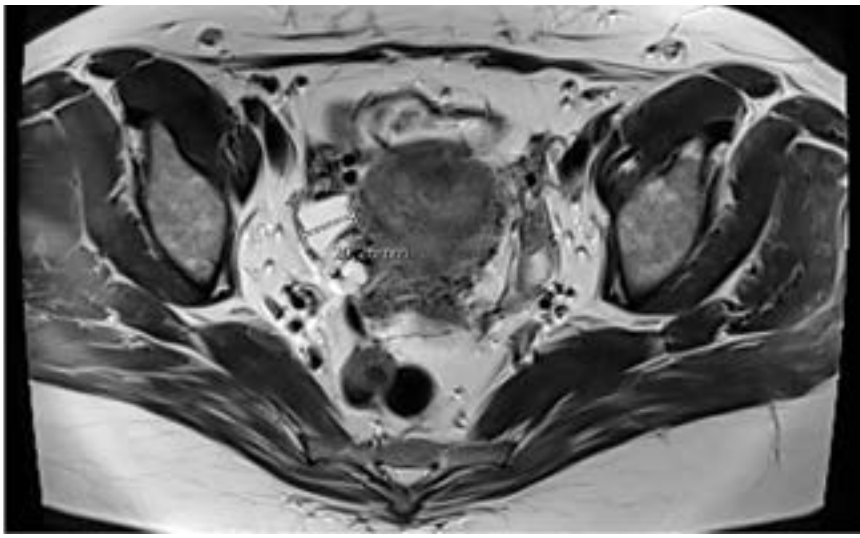


figure 1 – Résonance magnétique pelvienne du 15 novembre 2021 objectivant un endomètre épaissi à 15 mm ainsi qu'une cavité utérine étant le siège de remaniements tissulaires partiellement hémorragiques. Au niveau du fond utérin, latéralisée à droite, il semble exister une infiltration myométriale.

UNE NÉOPLASIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE SE DÉVELOPPANT AU DÉPART DES TISSUS PLACENTAIRES…

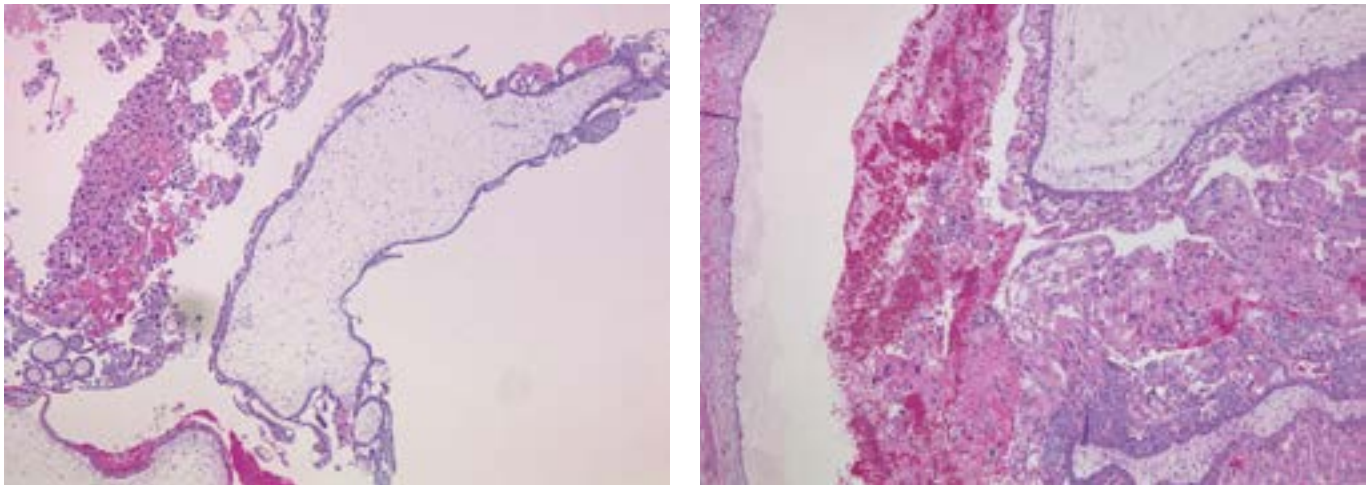


figure 2 – Anatomopathologie. A gauche, villosité de grande taille avec hyperplasie trophoblastique et citerne centrale au grossissement 5X ; à droite, embole vasculaire avec paroi vasculaire (à l'extrême gauche) et foyer de choriocarcinome intraplacentaire au grossissement 10X.

Les résultats anatomopathologiques confirment le diagnostic de mole hydatiforme complète avec probable foyer de choriocarcinome intraplacentaire (figure 2).

Le bilan d'extension par scanner thoracique a révélé la présence de deux nodules pulmonaires. Le dosage de béta HCG initial était de 22.882 U/L. La ponction du nodule pulmonaire droit a montré une lésion correspondant à une structure vasculaire, siège d'une prolifération tumorale hémorragique avec présence de villosités de grande taille sans citerne avec un syncytiotrophoblaste hyperplasié, associée à des atypies nucléocytoplasmiques franches.

La patiente étant en période de péri-ménopause, la prise en charge a été complétée par une hystérectomie avec annexectomie bilatérale qui s'est déroulée le 29/11/2021 sans complication immédiate. Après discussion en COM, il a été convenu de poursuivre un suivi biologique hebdomadaire de l'HCG et d'envisager une chimiothérapie en cas de ré-ascension ou de variabilité inférieure à 10 %. Le taux d'HCG a été normalisé en date du 22/02/2022. Par ailleurs la patiente a également bénéficié d'un suivi radiographique par CT scan démontrant une disparition des nodules en mars 2022.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

• Définition

La mole invasive est une maladie trophoblastique gestationnelle qui se développe à partir des tissus placentaires et qui est dotée d'un potentiel d'invasion loco-régionale et à distance, le plus fréquemment au niveau du vagin et des poumons mais aussi du foie et du SNC [2-3]. Elle se développe à partir d'une mole hydatiforme, définie comme un produit de conception sans fœtus (dite alors complète) ou avec un fœtus anormal en voie de lyse (dite alors partielle), survenant dans les suites d'une fertilisation aberrante. Le mécanisme physiopathologique est peu clair actuellement [4].

• Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque, on retrouve principalement l'âge maternel extrême (>35 ans et <15 ans), les antécédents de grossesse molaire, de fausse couche et d'infertilité, des facteurs diététiques notamment un déficit en carotène (précurseur de la vitamine A) et en graisses animales et enfin le tabac. Le risque évolutif vers une mole invasive est de 15 à 20 % pour une mole complète et de 1 à 6 % pour une mole partielle et cela dans un délai moyen de 6 mois [2]. Par ailleurs, il n'y a pas de place pour la biopsie de la tumeur primitive, ni des sites métastatiques. En cas de mole complète/partielle, le traitement repose uniquement sur une évacuation utérine.

• Symptômes

La transformation maligne d'une mole doit être fortement suspectée devant une élévation du taux de l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) hebdomadaire (> 10 %) sur minimum 3 valeurs consécutives, devant une variabilité inférieure à 10 % (plateau) d'au moins 4 valeurs d'HCG hebdomadaires consécutives ou en cas de persistance d'un taux d'HCG six mois après l'évacuation et en cas de diagnostic histologique de choriocarcinome [2]. Les moles invasives se manifestent par des symptômes en relation avec une élévation de l'HCG dont le plus fréquemment des saignements vaginaux survenant durant le 1er trimestre (environ 84 % des patientes) [3]. On peut également retrouver une aménorrhée, un hyperémèse gravidique (plus précoce et plus sévère) et un inconfort pelvien dû à l'élargissement de l'utérus et à une hypertrophie ovarienne en lien avec les kystes fonctionnels de la thèque. En cas de diagnostic tardif, durant le 2e trimestre, les moles invasives peuvent se manifester comme une hyperthyroïdie (tachychardie, tremblements, chaleur cutanée), par un phénomène de mimétisme avec la TSH. Elles peuvent également être responsables d'une pré-éclampsie précoce. Dans des cas avancés, elles peuvent engendrer des détresses respiratoires sur embolisation de tissus trophoblastiques, des troubles neurologiques sur carcinomatose cérébrale et des phénomènes hémorragiques [3].

• **Diagnostic**
Le diagnostic d'une mole hydatiforme peut être à la fois **biologique** (taux d'HCG > 100.000) et **échographique**. Devant une mole invasive, le bilan sanguin doit être complété par une biologie complète à la recherche d'une dysthyroïdie, d'une insuffisance hépatique et d'une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) [4].

• **Bilan d'extension habituel**
Il comportera un scanner abdomino-pelvien, une IRM cérébrale (détection de métastases) et une imagerie thoracique en cas de symptômes respiratoires.

Sur base du bilan d'extension, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles seront classifiées selon la FIGO (fédération internationale de gynéco-oncologie) en stades anatomiques (tableau 1) et pronostiques (faible risque vs haut risque) (tableau 2) [5].

Les tumeurs trophoblastiques ayant un score pronostique de FIGO ≤6 sont considérées à faible risque contrairement aux tumeurs à haut risque présentant un score FIGO ≥7.

tableau 1 – **STADES ANATOMIQUES DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES**

Stade I	maladie limitée à l'utérus
Stade II	tumeur trophoblastique gestationnelle étendue en dehors de l'utérus, mais limitée à l'appareil génital (annexes, vagin, ligaments larges)
Stade III	tumeur trophoblastique gestationnelle étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
Stade IV	tout autre site métastatique

tableau 2 – **CLASSIFICATION PRONOSTIC SELON FIGO 2000**

SCORE	0	1	2	4
Age	< 39	> 39		
Grossesse précédente	Mole	Avortement	Terme	
Intervalle depuis la grossesse précédente (mois)	< 4	4–6	7–12	> 13
HCG totale sérique	< 10. 000	10.000 – 100.000	100.000 – 1.000.000	> 1. 000.000
Taille de la tumeur (cm)	< 3	3-5	> 5	
Site des métastases	Poumon	Rate, reins	Tube digestif	Cerveau, foie
Nombre de métastases	0	1-4	5-8	> 8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monochimiothérapie	Echec de polychimiothérapie

• **Traitements**

En cas de mole hydatiforme non invasive, le traitement repose uniquement sur une évacuation utérine qui permettra la résolution complète dans environ 90 % des cas. Le traitement des tumeurs trophoblastiques dépendra du score pronostique [5] et sera basé essentiellement sur de la chimiothérapie au vu de leur haute chimio-sensibilité [1]. Un algorithme décisionnel des moles invasives est proposé en figure 3 [6-8].

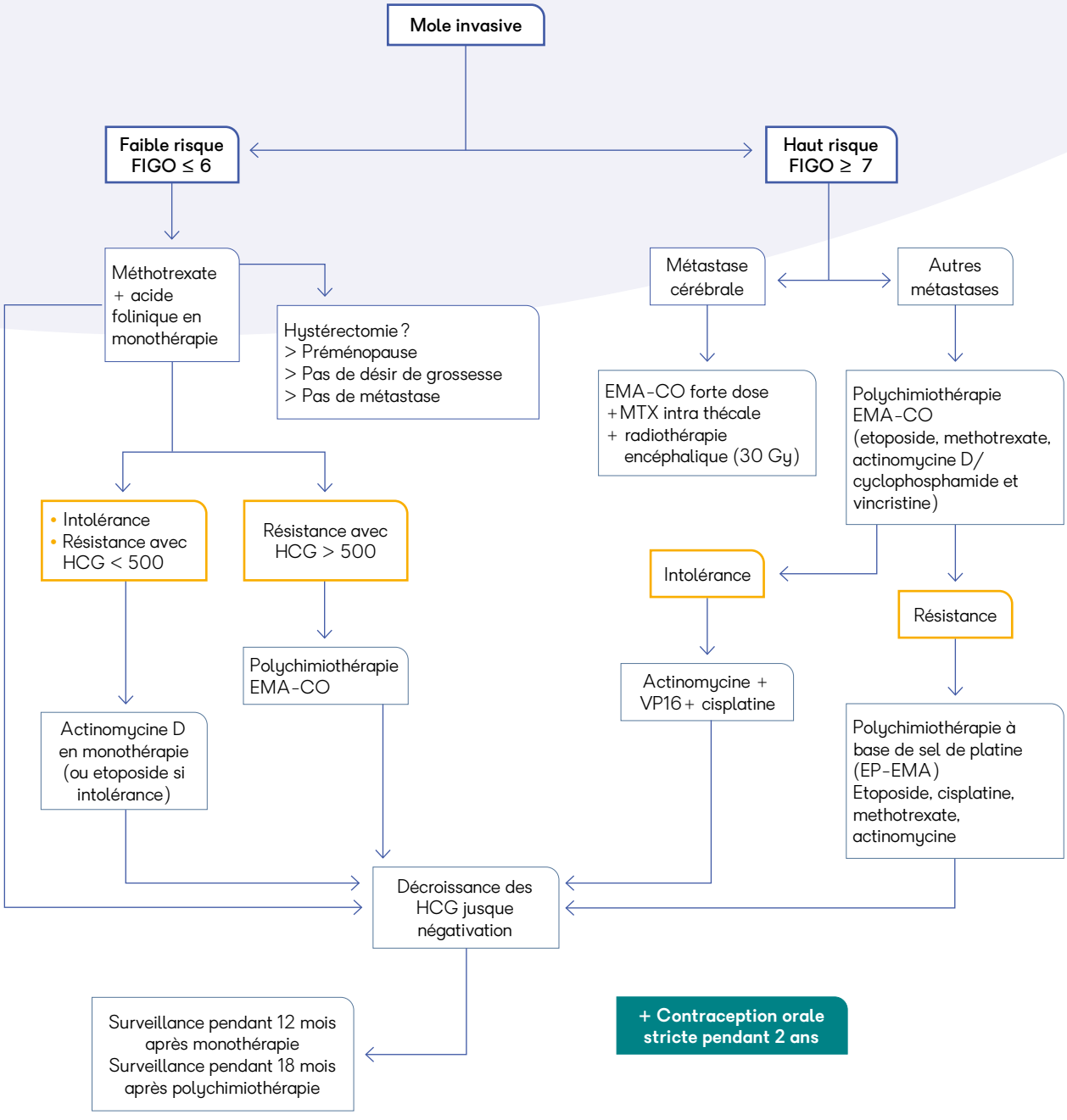


figure 3 – Algorithme de prise en charge d'une mole invasive

Au vu de la rareté de la tumeur, le développement d'études cliniques et leur interprétation est difficile. Néanmoins, certaines institutions étudient actuellement l'intérêt d'une chimiothérapie prophylactique (methotrexate et actinomycin D) permettant de réduire le risque de malignité en cas de mole complète à haut risque. Ces traitements sont très toxiques mais pourraient être intéressants en cas d'accès limité aux soins, de suivi biologique impossible ou de faible compliance [1].

Récemment, des chercheurs ont également rapporté une efficacité du pembrolizumab pour les tumeurs chimio-résistantes exprimant fortement le PDL1 (rémission complète dans 75 à 80 % des cas) [9].

CONCLUSION

La mole est une entité clinico-pathologique classifiée comme une maladie trophoblastique gestationnelle. Elle se développe à partir des tissus placentaires et possède un potentiel invasif avec une évolution parfois tardive vers une mole invasive. Les néoplasies trophoblastiques gestationnelles sont assez rares et, quel que soit le stade, sont associées à un excellent pronostic avec un taux de guérison de 100 % pour les faibles risques et de 80 à 90 % pour les hauts risques après la seconde ligne thérapeutique [5]. De plus, les patientes préservent leur fertilité dans la majorité des cas.

RÉFÉRENCES

1. Wang Q, Fu J, Hu L et al. Prophylactic chemotherapy for hydatiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 9: CD007289.
2. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia (review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 6: CD007102.
3. Luo F, Li Li L, Gao Q, Yu-Xia L. Evaluation of efficacy and safety of chemotherapy in the treatment of recurrent or resistant gestational trophoblastic neoplasia: a protocol for systematic review and meta analysis. Medicine 2021; 100:40(e27320).
4. Lazrak I, Ihssane H, Babahabib MA et al. Mole hydatiforme partielle invasive et métastatique : à propos d'un cas. Pan African Medical Journal 2014; 19 :175.
5. Singhal S, Kumar L, Kumar S et al. Predictors of chemotherapy resistance & relapse in gestational trophoblastic neoplasia. Indian J Med Res 2020; 152 (6): 595-606.
6. Kanno T, Matsui H, Akizawa Y et al. Treatment results of the second-line chemotherapy regimen for patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with 5-day methotrexate and 5-day etoposide. J Gynecol Oncol 2018; 29 (6): e89.
7. Sharami SR, Saffarieh E. A review on management of gestational trophoblastic neoplasia, Journal of family medicine and primary care 2020; 9 : 1287-95.
8. Clark J, Slater S, Seckl MJ. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. Curr Opin Obstet Gynecol 2021; 33(1): 7-12.
9. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet. 2017; 390(10110):2343-2345.

CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

GYNÉCOLOGIE

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

A propos d'un cas de dysfonction hépatique réversible : le syndrome de Stauffer

Dr Mégane Deliège

service de gastroentérologie

Dr Geoffrey Matus

service d'hémato-oncologie

Dr Noëlla Blétard

service d'anatomie pathologique

Dr Ghislain Houbiers

services d'hémato-oncologie et de gastroentérologie

Dr Boris Bastens

service de gastroentérologie, chef de service

1. INTRODUCTION

Le syndrome de Stauffer est un syndrome paranéoplasique principalement associé aux carcinomes rénaux caractérisé par l'apparition d'une cholestase hépatique en l'absence de métastases hépatiques et d'obstacle sur les voies biliaires [1]. Cette atteinte hépatique est réversible lors de la résection de la tumeur primitive. Nous présentons le cas d'une patiente âgée de 74 ans suivie pour un carcinome rénal qui a développé une cholestase majeure alors qu'elle était en cours de traitement par immunothérapie.

2. OBSERVATION

Une patiente âgée de 74 ans était suivie en oncologie pour un carcinome rénal à cellules claires avec métastase de la région sellaire diagnostiquée le 26 mai 2019 (figures 1 et 2).

figure 2 – Image IRM de la lésion expansive de la région sellaire

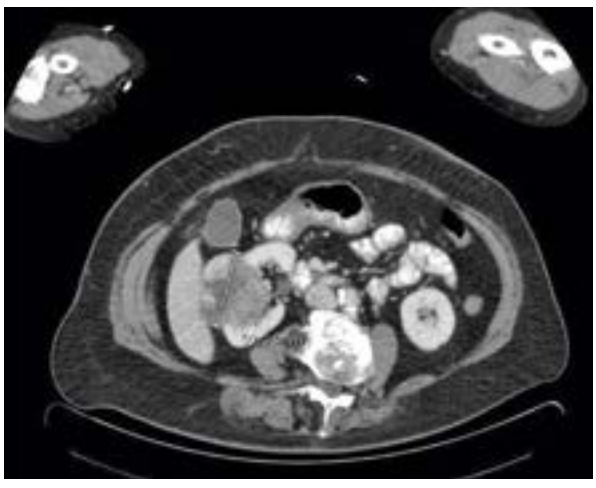


figure 1 – Image scannographique de la lésion néoplasique du rein droit

Elle avait bénéficié, dans un premier temps, d'un traitement par Votrient (pazopanib) débuté le 12 juin 2019 qui avait dû être rapidement stoppé le 26 juin 2019 suite à une intolérance majeure. Un debulking de la lésion sellaire s'étant avéré impossible lors d'une intervention neurochirurgicale, une radiothérapie stéréotaxique avait été réalisée (du 9 au 19/07/2019), suivie par l'introduction d'une immunothérapie par Opdivo (nivolumab). Après la 2e cure, on notait l'apparition d'un ictère et d'une altération mixte des tests hépatiques avec cholestase prédominante à la biologie : bilirubine totale à 4 fois la norme, TGO et transaminases TGP à environ 8 et 9 fois la norme respectivement, des GGT à 13 fois la norme et des phosphatases alcalines à 8 fois la norme (figure 3). Notons également une thrombocytose modérée à $450.10^3/mm^3$, une hypoalbuminémie à 31g/dl et une hyperleucocytose

sans syndrome inflammatoire. Une recherche étiologique était lancée avec réalisation d'un scanner abdominal et d'une échographie abdominale ne montrant pas d'anomalie morphologique du foie ni de dilatation des voies biliaires. Une atteinte virale était exclue par la réalisation de sérologies (Cytomégalovirus, Epstein Barr virus, hépatites A, B, C et E). Les auto-anticorps anti-LKM, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse, anti-SLA/LP et anti-liver cytosil 1 étaient négatifs. Les anticorps anti-nucléaires DFS70 étaient positifs titrés à 1/160 sans anti-dsDNA qui sont, dans ce cas, rarement associés à une maladie auto-immunitaire. A ce moment, l'hypothèse d'une hépatite secondaire à l'immunothérapie apparaissait le plus probable et une corticothérapie à haute dose de 1mg/kg/j était lancée. Après 7 jours de corticothérapie, la cholestase continuait de s'aggraver (figure 3).

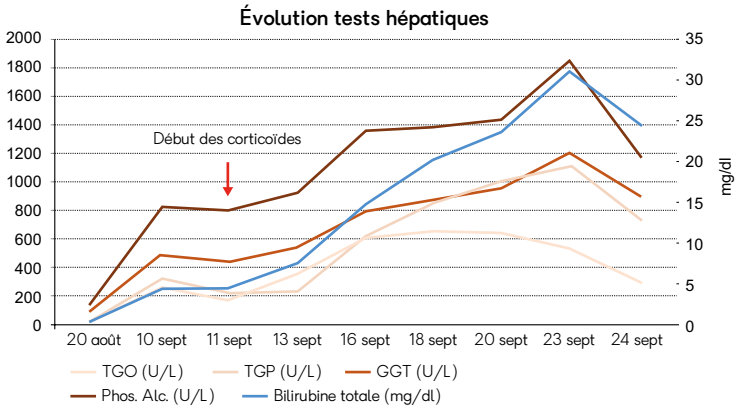


figure 3 – Evolution des tests hépatiques et de la bilirubine totale du moment du diagnostic jusqu'à la veille de la néphrectomie

Une biopsie hépatique était alors effectuée, montrant un tableau histologique de cholestase intrahépatocytaire (pigmentation intrahépatocytaire jaunâtre avec des thrombi biliaires intracanaliculaires prédominant dans les zones centro-lobulaires), sans image d'hépatite mais avec de rares images d'infiltration des canaux biliaires principaux par des lymphocytes (figure 4).

L'aspect était compatible avec une toxicité médicamenteuse ou un syndrome de Stauffer. En l'absence de réponse à la corticothérapie, une néphrectomie était proposée et effectuée le 26 septembre 2019 malgré l'état métastatique. Dans les suites, on observait une régression nette et rapide des tests hépatiques avec normalisation de la bilirubine totale (figure 5).

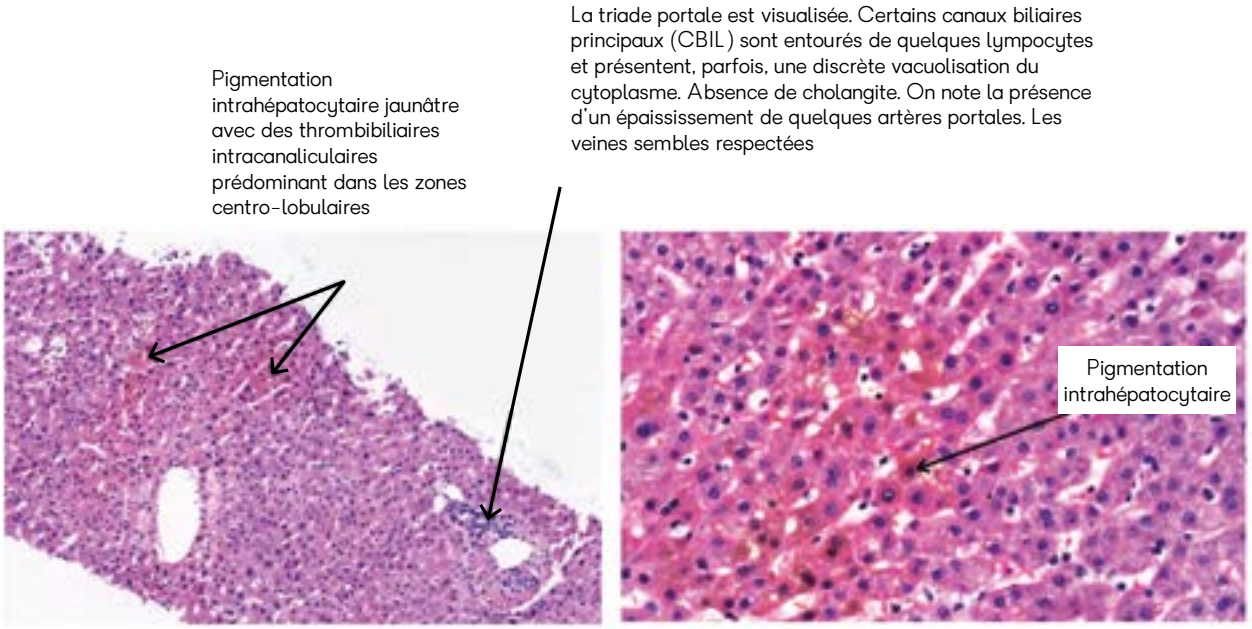


figure 4 – Coupes histologiques de la biopsie hépatique

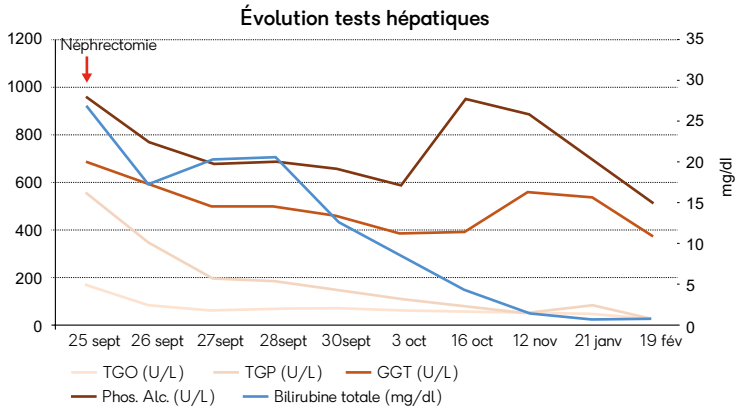


figure 5 – Evolution des tests hépatiques et de la bilirubine totale après néphrectomie

Durant 5 mois, la patiente était en rémission. Malheureusement, on notait une réapparition des symptômes neurologiques comme la diplopie avec majoration de la taille de lésion sellaire à l'IRM. Au vu de l'absence de preuve de sa toxicité, une reprise de l'immunothérapie par pembrolizumab était décidée.

La patiente n'a pas développé de nouvelle altération de ses tests hépatiques sous immunothérapie. Malheureusement, elle a développé des métastases osseuses par la suite. Elle est décédée en septembre 2020.

3. DISCUSSION

Le syndrome de Stauffer est un **syndrome paranéoplasique** décrit pour la première fois en 1961. Il est principalement lié au carcinome rénal (tous les types histologiques) avec une incidence difficile à estimer, entre 3 et 15 % selon les estimations [1-4]. Seulement un peu plus de 100 cas sont rapportés dans la littérature. Dans de rares cas, d'autres affections malignes peuvent être responsables de ce syndrome notamment les néoplasies prostatiques, tumeurs carcinoïdes, maladies lymphoprolifératives, néoplasie vésicale, leiomyosarcome, etc. [3]. Il touche aussi bien les hommes que les femmes. Sa forme typique comprend une cholestase anictérique avec des phosphatases alcalines et gammaGT majorés, une absence de métastase hépatique et une réversibilité à la résection de la tumeur primitive. Il s'accompagne souvent d'un taux d'albumine abaissé, une vitesse de sédimentation et un temps de prothrombine augmentés, une thrombocytose et une hépatosplénomégalie. Une forme variante a été décrite pour la 1ère fois en 1997, associant une hyperbilirubinémie avec ictère, prurit et décoloration des selles [2, 3, 5, 6]. Elle est présente dans environ 15 % des cas de syndrome de Stauffer et n'est pas associée à un pronostic différent.

Tous les critères ne sont pas présents chez chacun des patients mais certains sont nécessaires pour établir le diagnostic. Il doit exister une dysfonction hépatique chez un patient porteur d'une néoplasie (notamment un carcinome rénal), en l'absence de métastase hépatique et d'autres causes de dysfonction hépatique (obstacle sur les voies biliaires, alcool, toxicité médicamenteuse, atteinte virale, etc.). La perturbation des tests hépatiques est réversible à la résection de la tumeur, principalement chez ceux porteurs d'une maladie non métastatique [3]. Chez notre patiente, on note une nette cholestase sans cause identifiée, avec ictère, urines foncées et prurit. Elle est porteuse d'un carcinome rénal sans métastase hépatique et la biologie montre une bilirubine totale, des GGT et des phosphastases alcalines majorés ainsi qu'une thrombocytose et un taux d'albumine abaissé. La néphrectomie a été réalisée chez cette patiente malgré le contexte métastatique. La normalisation par la suite des tests hépatiques nous permet de retenir le diagnostic de syndrome de Stauffer.

La **physiopathologie** du syndrome reste mal élucidée. L'hypothèse la plus répandue est la libération d'interleukine 6 (IL-6) par la tumeur entraînant une augmentation de la protéine C réactive et de l'haptoglobine ce qui produit notamment une inhibition de l'expression des gènes transporteurs de la bilirubine induisant une cholestase [7]. Une étude menée par Karakolio et al. [8] en 2003 avait montré suite à l'administration d'anticorps anti-IL-6 chez 3 patients porteurs d'un syndrome de Stauffer, une normalisation des tests hépatiques. La physiopathologie exacte doit encore être déterminée.

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle impliquée dans la réponse immunitaire et inflammatoire, et dans l'hématopoïèse. Elle est également actrice dans la pathogénie entre autres des cancers du rein, contribuant à la progression tumorale. L'IL-6 est en effet exprimée dans la majorité des cancers du rein et a un rôle important dans la prolifération de lignées de ce cancer [9,10]. Cette action est médiée par la liaison d'IL-6 à son récepteur composé d'une sous-unité de fixation au ligand appelée gp80 et d'une sous-unité transductrice du signal gp130. La forme soluble de fixation du ligand (sIL-6R) conduit à l'activation par phosphorylation des Janus kinases (JAK) et de gp130, induisant des voies de signalisation (dont la voie STAT, *signal transducers and activators of transcription*, voie majoritairement activée) régulant la survie et la prolifération cellulaire [9,10]. L'IL-6 peut être définie par immunohistochimie dans les tumeurs rénales [9].

Des dosages sériques d'IL-6 et de CRP ont été réalisés avant néphrectomie [9]. Des différences significatives en survie sont observées selon la taille de la tumeur (plus de 8 cm), les métastases au moment du diagnostic, le haut grade nucléaire tumoral, la concentration sérique d'IL-6, de sIL-6R et de CRP (corrélation), un indice tumoral de prolifération (KI67) ≥ 4 % et la présence d'IL-6 in situ. De plus la concentration sérique en IL-6 s'est avérée corrélée à la taille et au stade de la tumeur primitive [9].

Le **traitement** du syndrome de Stauffer est basé sur le contrôle de la maladie. Dans les formes localisées, la néphrectomie est le premier traitement. Dans les formes métastatiques, au vu de l'arrivée récente de traitements systémiques, la chirurgie n'est plus toujours le standard. Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont utilisés en première ligne pour le traitement des carcinomes rénaux métastatiques mais sont contre-indiqués en présence d'une altération de la fonction hépatique (hyperbilirubinémie notamment) [1]. Ils ne peuvent donc faire partie des traitements du syndrome de Stauffer. L'immunothérapie est une nouvelle option thérapeutique mais son efficacité et

sa sécurité dans le cadre d'un syndrome de Stauffer sont peu connues. Dans la littérature, on retrouve un cas de carcinome rénal localement avancé avec un syndrome de Stauffer qui a été traité par immunothérapie (nivolumab et ipilimumab). Cette thérapeutique a permis une régression de l'atteinte locale mais n'a pas entrainé de régression de la cholestase [1]. Chez ce patient, ils ont également réalisé une résection chirurgicale qui a permis une normalisation des paramètres hépatiques [1]. Une étude observationnelle sur 32 patients montre que l'immunothérapie (anti-PD-1 et anti-PD-L1) favorise l'apparition de divers syndromes paranéoplasiques ou aggrave ceux préexistants dans un délai médian de 1,4 mois après le début de l'immunothérapie [11]. Les cas décrits sont essentiellement des syndromes paranéoplasiques neurologiques, il n'y a pas de cas de syndrome de Stauffer décrit. Aucune conclusion ne peut être tirée actuellement car nos connaissances sur l'immunothérapie en combinaison avec les syndromes paranéoplasiques et plus particulièrement avec le syndrome de Stauffer sont faibles. Il ressort de notre cas clinique l'absence d'efficacité de l'immunothérapie sur la prévention du syndrome de Stauffer, ce qui est en corrélation avec l'autre cas clinique évoqué mais les données restent trop faibles pour pouvoir tirer des conclusions. Il convient donc de rester prudent.

4. CONCLUSION

Le syndrome de Stauffer doit être évoqué lors d'une cholestase inexpliquée chez les patients souffrant d'une néoplasie, en particulier d'un carcinome rénal. Ce syndrome a été décrit il y a de nombreuses années mais la physiopathologie reste mal connue. La résection de la tumeur rénale est le premier traitement à proposer surtout dans les formes localisées, et est à discuter dans les formes métastatiques. L'impact de l'immunothérapie sur l'évolution du syndrome de Stauffer n'est pas connu, notre expérience nous laisse penser que l'immunothérapie n'empêcherait pas son développement.

RÉFÉRENCES

1. Zarrabi K, Masic S, Schaefer C et al. Neoadjuvant checkpoint inhibition in renal cell carcinoma associated Stauffer's syndrome. Urol Case Rep. 2019 Nov 25; 29:101077.
2. Sharma N, Darr U, Darr A et al. Stauffer syndrome: A comprehensive review of the icteric variant of the syndrome. Cureus. 2019; 11(10):e6032.
3. Fontes-Sousa M, Magalhaes H, da Silva FC et al. Stauffer's syndrome: A comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. Urol Oncol. 2018; 36(7):321-326.
4. Dor A, Vernier N, Maurier F et al. Une cholestase d'origine rénale : le syndrome de Stauffer. La revue de médecine interne 2019; 40 : A101-A202.
5. Jain M, Varghese J, Muruganandham KM et al. Stauffer's Syndrome: A rare Paraneoplastic Syndrome with Renal Cell Carcinoma. Indian Journal Medical Paediatric Oncology. 2018; 39:546-7.
6. Kranidiotis GP, Voidonikola PT, Dimopoulos MK et al. Stauffer's syndrome as a prominent manifestation of renal cancer: a case report. Cases J. 2009; 2(1):49.
7. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma, Int J Cancer 1997; 72 (3):424-430.
8. Karakolio A, Kasapisa C, Kallinikidisa T et al. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of prostate adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 6:480-483.
9. Costes V, Liautard J, Picot MC et al. Expression of the interleukin 6 receptor in primary renal cell carcinoma.. J Clin Pathol 1997; 50(10):835-40.
10. Gougelet A, Mansuy A, Blay JY. Interleukin-6 and epithelial tumours: new convincing arguments in favour of the use of IL-6 targeted therapies. Med Sci (Paris) 2008; 24 (8-9): 694–696.
11. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. J Immunother Cancer. 2019; 7(1):337.

CONTACTS / RENDEZ-VOUS GASTROENTÉROLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 09
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41
CENTRE MÉDICAL CHC AYWAILLE	04 384 53 38
CENTRE MÉDICAL CHC LIÈGE PRÉMONTRÉS	04 223 73 37

HÉMATO-ONCOLOGIE

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

Publications en 2021 en oncologie associées au Groupe santé CHC

1. Continuous versus intermittent extended adjuvant letrozole for breast cancer: final results of randomized phase III SOLE (Study of Letrozole Extension) and SOLE Estrogen Substudy. Jerusalem G, Farah S, **Courtois A**, Chirgwin J, Aebi S, Karlsson P, Neven P, Hitre E, **Graas MP** et al; SOLE Investigators. Ann Oncol. 2021 Oct; 32(10):1256-1266.

2. The efficacy and safety of enzalutamide with trastuzumab in patients with HER2+ and androgen receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. Wardley A, Cortes J, Provencher L, Miller K, Chien AJ, Rugo HS, Steinberg J, Sugg J, Tudor IC, Huizing M, Young R, Abramson V, Bose R, Hart L, Chan S, Cameron D, Wright GS, **Graas MP** et al. Breast Cancer Res Treat. 2021 May;187(1):155-165.

3. Genomic Aberrations and Late Recurrence in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Early Breast Cancer: Results from the SOLE Trial. Guerini-Rocco E, Gray KP, Fumagalli C, Reforgiato MR, Leone I, Rafaniello Raviele P, Munzone E, Kammler R, Neven P, Hitre E, Jerusalem G, Simoncini E, Gombos A, Deleu I, Karlsson P, Aebi S, Chirgwin J, Di Lauro V, Thompson A, **Graas MP** et al. Clin Cancer Res. 2021 Jan 15; 27(2):504-512.

4. Fertility status among long-term childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors enrolled between 1971 and 1998 in EORTC CLG studies: results of the 58 Late Adverse Effects study. Rossi G, Kicinski M, Suciu S, Vandecruys E, Plat G, Uyttebroeck A, Paillard C, Barbati M, Dresse MF, Simon P, Minckes O, Pluchart C, Ferster A, Freycon C, Millot F, van der Werff Ten Bosch J, **Chantrain C** et al. Hum Reprod. 2021 Dec 27; 37(1):44-53.

5. The association between vincristine-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in children with cancer. van de Velde ME, van den Berg MH, Kaspers GJL, Abbink FCH, Twisk JWR, van der Sluis IM, van den Bos C, van den Heuvel-Eibrink MM, Segers H, **Chantrain C** et al. Cancer Med. 2021 Nov; 10(22):8172-8181.

6. Effect of Poloxamer 188 vs Placebo on Painful Vaso-Occlusive Episodes in Children and Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. Casella JF, Barton BA, Kanter J, Black LV, Majumdar S, Inati A, Wali Y, Drachtman RA, Abboud MR, Kilinc Y, Fuh BR, Al-Khabori MK, Takemoto CM, Salman E, Sarnaik SA, Shah N, Morris CR, Keates-Baleeiro J, Raj A, Alvarez OA, Hsu LL, Thompson AA, Sisler IY, Pace BS, Noronha SA, Lasky JL 3rd, de Julian EC, Godder K, Thornburg CD, Kamberos NL, Nuss R, Marsh AM, Owen WC, Schaefer A, Tebbi CK, **Chantrain CF** et al. JAMA. 2021 Apr 20;325(15):1513-1523.

7. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. Brivio E, **Chantrain CF**, Gruber TA et al. Br J Haematol. 2021 Jun; 193(6):1172-1177.

8. Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulated chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial. Innominato PF, Ballesta A, Huang Q, **Focan C** et al. Cancer Med. 2020 Jun; 9(12):4148-4159.

9. Efficacy and safety of chronomodulated irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin combination as first- or second-line treatment against metastatic colorectal cancer: Results from the International EORTC 05011 Trial. Innominato PF, Karaboué A, **Focan C** et al. Int J Cancer. 2020 Dec 3; 148(10):2512-21.

10. Unplanned hospitalizations in older patients with cancer: Occurrence and predictive factors. Lodewijckx E, Kenis C, Flamaing J, Debruyne P, De Groof I, **Focan C** et al. J Geriatr Oncol. 2021 Apr; 12(3):368-374.

11. A Randomized Prospective Non-Inferiority Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: Blue Dye Compared with Indocyanine Green Fluorescence Tracer. **Coibion M**, Olivier F, **Courtois A**, Maes N, **Jossa V**, Jerusalem G. Cancers (Basel). 2022 Feb 10;14(4):888.

12. Sentinel lymph node mapping with patent blue dye in patients with breast cancer: a retrospective single institution study. Olivier F, **Courtois A**, **Jossa V**, Bruck G, **Aouachria S**, **Coibion M**, Jerusalem G. Gland Surg. 2021 Sep; 10(9):2600-2607.

13. From modified radical mastectomy to infra-radical mastectomy: a phase I study for surgical de-escalation focusing on pathological analyses. **Jossa V**, Olivier F, Lifrange E, Crevecœur A, **Courtois A**, **Coibion M**, Jerusalem G. Gland Surg. 2021 Jun; 10(6):1931-1940.

14. PD-L1: a natural immunosuppressor related to carcinogenesis. A pathologist's point of view. Lacremans P, Detrembleur N, **Dome F**, Collins P, Delvenne P. Rev Med Liege. 2021 May; 76(5-6):392-397.

15. Quantitative Whole-Body Diffusion-weighted MRI after One Treatment Cycle for Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Is an Independent Prognostic Factor of Outcome. De Paepe KN, Van Keerberghen CA, Agazzi GM, De Keyzer F, Gheysens O, Bechter O, **Wolter P** et al. Radiol Imaging Cancer. 2021 Mar 26; 3(2):e200061.

16. Breast cancer: individualized risk assessment for tailor-made screening. Bleret V, **Cusumano P**, Danthine D et al. Rev Med Liege. 2021 May; 76(5-6):502-506.

17. Angiosarcoma associated with radiation therapy after treatment of breast cancer. Retrospective study on ten years. **Verdin V**, **Mattart L**, **Cusumano PG**, De Hertogh O, De Meester C, **Francart D**, Kirova YM, **Nelissen X**, Sacino F, Vanderick J, **Weerts J**, **Markiewicz S**. Cancer Radiother. 2021 Apr; 25(2):114-118.

18. Paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: the prospective NRSTS 2005 study by the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). Ferrari A, van Noesel MM, Brennan B, Zanetti I, Corradini N, Casanova M, Berlanga P, Merks JHM, Alaggio R, **Schifflers S** et al. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Aug;5(8):546-558.

19. Retrospective study of diffuse intrinsic pontine glioma in the Belgian population: a 25 year experience. Ruttens D, Messiaen J, Ferster A, Piette C, **Schifflers S** et al. J Neurooncol. 2021 Jun; 153(2):293-301.

20. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. Demols AA, Borbath I, Van den Eynde M, **Houbiers G** et al. Oncol 2020 Sep; 31(9):1169-1177.

21. Fortnightly or fractionated weekly docetaxel-cisplatin-5-FU as first-line treatment in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: The randomized phase II DoGE study. Deleporte A, Van den Eynde M, Forget F, Holbrechts S, Delaunoit T, **Houbiers G** et al. Cancer Med 2021 Jul;10(13):4366-4374.

22. Current practice in approaching controversial diagnostic and therapeutic topics in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm management. Belgian multidisciplinary expert discussion based on a modified Delphi method. Cuyle PJ, Geboes K, Carton S, Casneuf V, Decaestecker J, De Man M, **Demolin G** et al. Acta Gastroenterol Belg 2020; 83(4):643-653.

23. Sex and Regorafenib Toxicity in Refractory Colorectal Cancer: Safety Analysis of the RegARd-C Trial. Vandeputte C, Bregni G, Gkolfakis P, Guiot T, Pretta A, Kehagias P, Senti C, Reina EA, Van Bogaert C, Deleporte A, Geboes K, Delaunoit T, **Demolin G** et al. Clin Colorectal Cancer. 2021 Dec; 20(4):326-333.

24. Efficacy and Safety of Lanreotide Autogel in the Treatment of Clinical Symptoms Associated With Inoperable Malignant Intestinal Obstruction: A Prospective Phase II Study. Duck L, **Demolin G**, D'Hondt L et al. Clin Ther. 2021 Dec;43(12):2136-2145.e2.

25. Breast cancer: individualized risk assessment for tailor-made screening. Bleret V, **Cusumano P**, Danthine D et al. Rev Med Liege. 2021 May; 76(5-6):502-506.

26. Left atrial myxoma and voluminous pericardial effusion, an unusual fortuitous association. **Antole N**, **El Khoumsi M**, **Jadot L**, **Evrard P**. Acta Cardiol. 2021 Aug; 76(6):670-671.

27. Concordance between preoperative ESMO-ESGO-ESTRO risk classification and final histology in early-stage endometrial cancer. **Daix M**, Angeles MA, Migliorelli F, Kakkos A, Martinez Gomez C, Delbecque K, Mery E, **Tock S**, Gabiache E, Decuypere M, Goffin F, Martinez A, Ferron G, Kridelka F. J Gynecol Oncol. 2021 Jul; 32(4):e48.

28. Pocket memo based on the ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: definition of prognostic risk groups. **Daix M**, Gladieff L, Martinez A, Ferron G, Angeles MA. Int J Gynecol Cancer. 2021 Dec; 31(12):1615-1616.

Diagnostic en un jour foie et pancréas

Au Groupe santé CHC, le diagnostic en un jour permet de réaliser, durant la même journée et sur un même site, la Clinique CHC MontLégia, un ensemble de consultations et d'examens nécessaires au diagnostic et de proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

L'objectif de la journée : diminuer l'anxiété du patient liée au temps de latence, établir le diagnostic sans tarder, débuter la meilleure prise en charge thérapeutique. Le service s'adresse à toute personne présentant une anomalie au niveau du foie ou du pancréas qui vient d'être détectée à la suite d'un examen d'imagerie ou d'une consultation médicale.

Point de contact privilégié, la coordinatrice est une véritable courroie de transmission des informations vers le patient et son médecin généraliste (documentation, prise de rendez-vous avant/pendant/après le diagnostic…).

Le Groupe santé CHC s'appuie sur le savoir-faire et la longue expérience d'une équipe médicale multidisciplinaire spécialisée dans la pathologie hépato-pancréatique (chirurgiens, gastroentérologues, radiologues, oncologues…). Il est l'un des 15 centres belges reconnus sur le plan fédéral comme centre de référence pour la chirurgie complexe du pancréas et de la région péri-ampullaire.

Comment se déroule la journée pour votre patient(e) ?

1. Première consultation avec un médecin spécialiste des affections hépatiques et pancréatiques : sur base du dossier médical et après consultation, il demandera le(s) examen(s) éventuellement nécessaire(s) à l'établissement du diagnostic.
2. Réalisation du ou des examens demandés (prise de sang, scanner, IRM…).
3. Réflexion collégiale entre les médecins (médecin traitant, chirurgien, gastroentérologue, oncologue, radiologue…) avec, si possible, l'établissement d'un diagnostic.
4. Deuxième consultation avec le(s) médecin(s) pour l'annonce du résultat des examens, si possible du diagnostic et des différentes possibilités de traitement, médical ou chirurgical. En effet, en cas de biopsie, ce n'est qu'après confirmation des analyses anatomopathologiques qu'un diagnostic peut être posé. Les membres de l'équipe multidisciplinaire (médecin, psychologue, diététicienne, coordinatrice…) sont présents pour accompagner le patient lors de cette deuxième consultation.
5. En fonction de la stratégie thérapeutique proposée, les rendez-vous en consultation sont organisés.

L'ensemble du dossier du patient est systématiquement analysé lors d'une concertation multidisciplinaire d'oncologie (CMO) hebdomadaire pour établir le plan thérapeutique. Le médecin généraliste est invité à participer à cette CMO en présentiel ou par vidéoconférence.

Vous suspectez chez votre patient(e) une anomalie, bénigne ou maligne, du foie ou du pancréas ? Contactez notre coordinatrice du diagnostic en un jour, Ophélie Delbrouwire (0499 79 04 84 ophelie.delbrouwire@chc.be).

---

12 janvier 2022 – ouverture de la piscine et du sauna à l'Espace+

Avec l'ouverture de la piscine début janvier, l'Espace+ a pu ajouter d'autres activités à son programme, comme

- l'aquadynamique, pour travailler tous les muscles et l'endurance
- l'aquarelax, pour se détendre en apesanteur dans une eau bien chaude
- l'aqua Nia, une danse dans l'eau pour se ressourcer en mouvements doux
- le sauna

Quel que soit le choix posé par les patients, c'est cool !

15 février 2022 – nouvelle coordination à l'Espace+

L'Espace+ s'est doté d'un duo de coordinatrices : Amélie Javaux et Audrey Stultiens vont relever ce nouveau défi.

---

23 mars 2022 – L'heure du bilan pour Visé Les drôles de dames

Le parrainage de leur challenge dans le grand Nord a permis aux Drôles de dames de Visé de remettre un beau chèque de 13.224 € à l'Espace+. Merci du fond du cœur !

10 mars 2022 – Journée de prévention du cancer colorectal
A l'initiative de la FLCD (fédération liégeoise de cancérologie digestive), cinq hôpitaux de la province de Liège dont la Clinique CHC MontLégia et la Clinique CHC Waremme, organisent une journée de sensibilisation au dépistage du cancer colorectal.

17 avril 2022 – Les vis tchoufs d'Aywaille
La balade de vieux tracteurs à Werbomont était organisée au profit de l'Espace+. Cette manifestation a permis d'offrir un chèque de 3.851 € à l'Espace+, merci aux organisateurs !

9 mai 2022 – La Fondation Justine Henin soutient le projet Gym & Joy
Ce lundi 9 mai, Justine Henin est venue présenter sa nouvelle Fondation et le partenariat signé avec le Groupe santé CHC pour le projet Gym & Joy, un projet qui encourage la pratique d'une activité physique ou sportive chez les enfants et les jeunes suivis en pédiatrie à la Clinique CHC MontLégia.

Remettre l'enfant en mouvement pendant et à la suite de sa maladie, encourager le sport pour récupérer physiquement et mentalement, pour retrouver confiance en son corps et confiance en soi, pour renouer émotionnellement et socialement, ce sont les objectifs du projet Gym & Joy né il y a près de 3 ans grâce au soutien de la Fondation contre le cancer. Destiné initialement aux enfants d'hémato-oncologie pédiatrique, ce projet s'est déjà étendu à d'autres unités de soins et pathologies. Il va grandir encore grâce à la contribution de la Fondation Justine Henin. Pérenniser le projet, l'ouvrir aux patients ambulatoires. le dupliquer dans d'autres structures de soins, construire un terrain de sport spécifique à proximité de la clinique, tels sont les projets. Justine Henin a salué l'esprit d'ouverture et d'écoute, la convergence des valeurs et la collaboration des équipes de sa Fondation et du Groupe santé CHC dans ce projet qui lui tient à cœur. Elle a aussi profité de son passage pour inaugurer la 22e édition de la Semaine de l'enfant à l'hôpital et taper quelques balles avec les enfants.

Relais pour la vie
Nos délais de parution ne nous permettent pas de couvrir les diverses participations de nos équipes aux Relais pour la vie de Visé (11 et 12 juin) et de Liège (25 et 26 juin). Nous y reviendrons dans notre prochaine édition.

In memoriam Dr Stefan Schifflers

21/11/1978 – 03/04/2022

C'est avec une immense tristesse que nous avons appris le décès du Dr Stefan Schifflers dans un dramatique accident de vélo ce dimanche 3 avril 2022. Le Dr Stefan Schifflers était pédiatre hémato-oncologue dans le département de pédiatrie du Groupe santé CHC. Il tenait également une consultation dans cette discipline au sein du St. Nikolaus-Hospital d'Eupen. Le Dr Schifflers était par ailleurs impliqué dans plusieurs groupes de travail et de recherche clinique nationaux et internationaux.

Stefan a toujours été passionné par la vie sous toutes ses formes, par la nature et par les technologies qui peuvent contribuer à en améliorer la connaissance ou à renforcer l'harmonie des relations entre les êtres vivants. Après une année de formation en sciences agronomiques à Louvain-la-Neuve, Stefan avait décidé de marcher sur les traces de son grand-père et avait rejoint l'école de médecine de l'Université Catholique de Louvain. Il obtint son diplôme de médecin en 2005 puis entreprit jusqu'en 2011 un master en pédiatrie au sein de l'Université Libre de Bruxelles. Il se spécialisa alors en hémato-oncologie pédiatrique en travaillant notamment à l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) de Bruxelles, à la Clinique de l'Espérance du Groupe santé CHC et à l'Institut Curie de Paris. Depuis 2013, le Dr Schifflers travaillait dans le service d'hémato-oncologie pédiatrique du Groupe santé CHC (Clinique de l'Espérance puis Clinique CHC MontLégia).

Stefan était unanimement apprécié par ses collègues et ses patients pour ses compétences médicales, son intelligence et ses qualités humaines. Il avait un humour bien à lui, une disponibilité incroyable, une capacité d'écoute unique, chacun était sûr de bénéficier de son accueil. Jamais il ne paraissait dérangé, il pouvait arrêter le temps pour écouter l'histoire d'un enfant.

Stefan était aussi un homme de collaboration, toujours soucieux du bien commun et du respect de chacun. Il s'était investi dans la société belge d'hémato-oncologie pédiatrique *(Belgian Society of Pediatric Hematology Oncology* – BSPHO) dont il était devenu le trésorier. Au sein de cette société scientifique, il était actif dans les groupes concernant la neuro-oncologie, les sarcomes, la biologie moléculaire et les thérapies ciblées. Il était aussi membre de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) et l'*European Pediatric Soft Tissue Sarcome Study Group* (EpSSG). Il était le représentant belge pour le protocole de traitement international des sarcomes non-rhabdo. Stefan Schifflers était l'auteur de plusieurs publications scientifiques.

Il avait aussi une sensibilité particulière pour la prise en charge des adolescents et des jeunes adultes. Il participait d'ailleurs à un diplôme interuniversitaire (DIU) organisé par l'Université d'Angers en France. Au sein de la Clinique CHC MontLégia, il portait un projet de collaboration avec la Fondation Justine Henin pour promouvoir les activités physiques chez les enfants malades. Il était aussi administrateur de l'ASBL Cap Espérance qui contribue à l'humanisation des soins et l'amélioration du bien-être des enfants (et leur famille) traités pour un cancer ou une maladie du sang.

Plus qu'un collègue, Stefan était un ami avec qui il était agréable de travailler, avec qui il faisait bon vivre. Il nous laisse un grand vide… à l'hôpital mais aussi à la maison. Nos pensées vont avant tout à sa famille, et particulièrement à Maria-Laura son épouse, à Mathilde et Tristan ses enfants.

Drs Christophe Chantrain, Pierre Philippet et Lucie Rouffiange

NOUS PRENONS SOIN DE VOUS

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

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

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

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

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

© CHC/Communication

CHC.be

CHC
GROUPE SANTÉ