

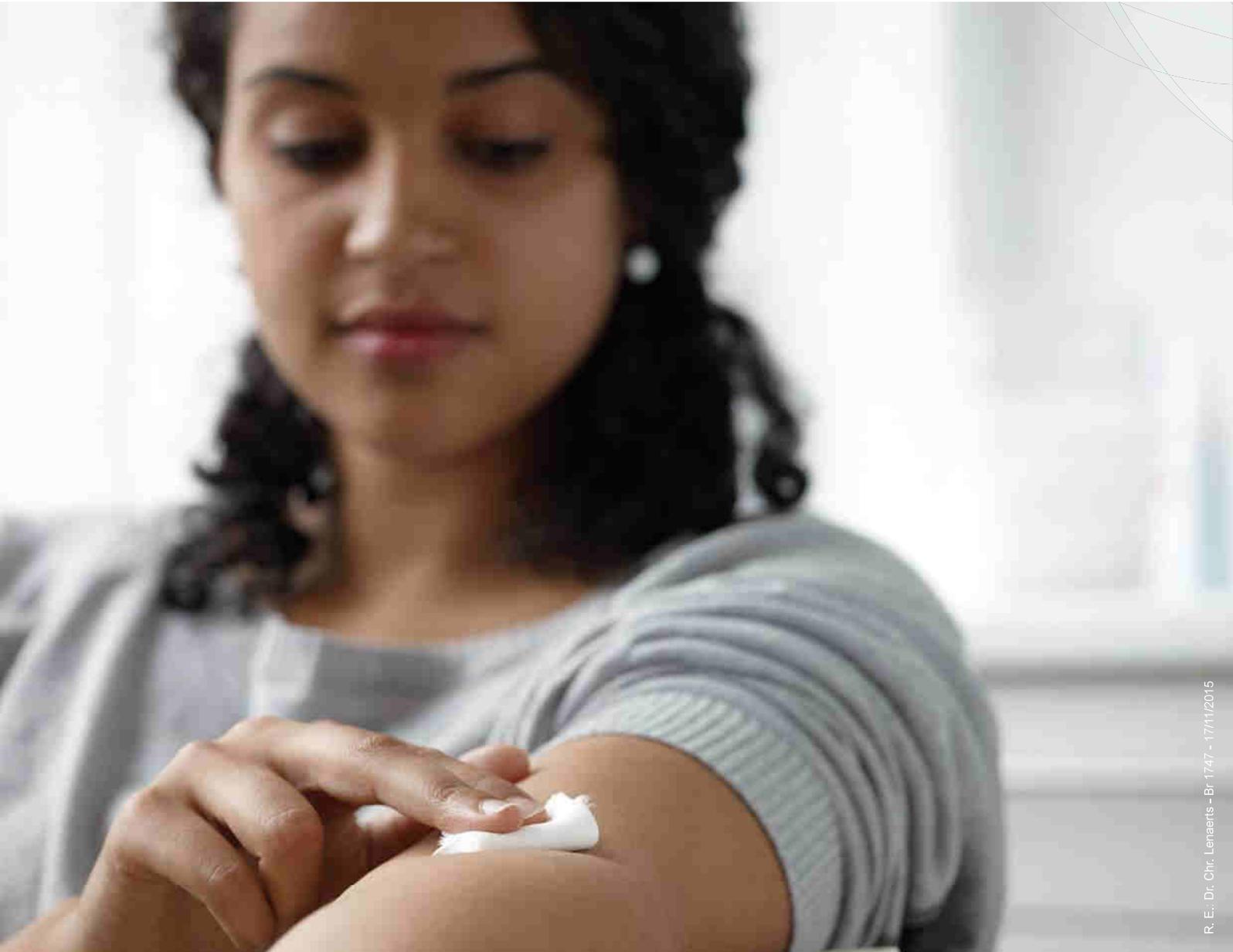
MAGAZINE DE **i'oncologie**

n°13 • Mai 2016 **DU CHU DE LIEGE**



Les cancers bronchopulmonaires

La prise en charge intégrée



R. E.; Dr. Chr. Lenaerts - Br 1747 - 17/11/2015

Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous

PERJETA®▼
pertuzumab

Kadcyla®▼
trastuzumab emtansine

Herceptin®
trastuzumab

Xeloda®
capecitabine

AVASTIN®
bevacizumab

Erivedge®▼
vismodegib

Zelboraf®▼
vemurafenib

COTELLIC®▼
cobimetinib

Tarceva®
erlotinib

MabThera®
Rituximab

GAZYVARO®▼
obinutuzumab



Le fléau

édito

L'importance et la gravité de l'épidémiologie du cancer bronchique n'échappe à personne. En Belgique, 8200 nouveaux cancers sont recensés par an (70 % d'hommes et 30 % de femmes). Septante pourcents des cancers pulmonaires sont décelés à un stade avancé. Le taux de survie globale à 5 ans est de l'ordre de 18 %. Dans notre pays, il y a eu 6300 décès en 2012, tous sexes confondus. Le cancer pulmonaire reste la cause principale de mortalité par cancer chez l'homme (30 % de tous les décès par cancer) et le second chez la femme (15 %). En 2025, le nombre de nouveaux cancers attendu est à la hausse (plus de 10600).

Les facteurs étiologiques sont connus. J.L. Corhay nous décrit les facteurs de risque et P. Bartsch les fondements du sevrage tabagique.

Au sein des cancers bronchiques, deux entités se distinguent : les cancers bronchiques non à petites cellules, largement majoritaires, et ceux à petites cellules dont la proportion diminue par rapport aux précédents. L'examen anatomopathologique conduisant au diagnostic est complété depuis plusieurs années par des analyses de biologie moléculaire. Celles-ci, dans une minorité de cas, permettent d'envisager l'utilisation de nouvelles thérapies ciblées. Elles sont essentiellement utilisées en deuxième ligne, de même que l'immunothérapie.

Le bilan préthérapeutique précise les dimensions, limites et extensions de la tumeur primitive et permet de révéler les foyers secondaires. Ce bilan est présenté par B. Duysinx et P. Lovinfosse. Réalisé, il sert de base de discussion en Concertation Oncologique Multidisciplinaire pour définir la stratégie la plus adaptée, tout en tenant compte de l'état général, des comorbidités et des souhaits du patient. La chirurgie (M. Radermecker), lorsqu'elle est indiquée, reste la pierre angulaire du traitement. La place de la radiothérapie est discutée par N. Barthelemy et P. Berkovic et celle de la chimiothérapie par M. Bourhaba. Les espoirs de l'immunothérapie et des traitements ciblés sont présentés par A. Sibille et les effets secondaires des traitements systémiques par A. Paulus. Enfin, le cancer à petites cellules (M. Martin) reste d'un pronostic catastrophique.

Dans la prise en charge de cette pathologie lourde, on doit se réjouir de l'excellente collaboration qui s'est nouée entre les différents services. Leur force est leur interaction. Celle-ci est maintenant complétée par la mise en place d'un parcours de soins adapté à chaque malade.

A tous ceux qui se sont impliqués dans le 13^e numéro de ce magazine, nous adressons nos sincères remerciements.

Pr Georges Fillet,

Chef de projet Centre Intégré d'Oncologie



sommaire

- | | |
|--|---|
| 2 Les concertations oncologiques multidisciplinaires (COM) | 12 Quelle est la place de la radiothérapie ? |
| 4 Rédacteur invité : Bernard Duysinx | 13 Individualisation des traitements systémiques |
| 5 Incidence et facteurs de risque du cancer pulmonaire | 14 L'immunothérapie |
| 6 Sevrage tabagique | 16 Les effets secondaires des traitements systémiques |
| 7 Le bilan préthérapeutique | 17 Le cancer du poumon à petites cellules |
| 8 Le rôle du PET-scanner dans la prise en charge thérapeutique | 18 Manuel oncologique et parcours de soins |
| 9 Les questions auxquelles répond l'anatomopathologiste | 19 L'infirmière de liaison |
| 10 L'anomalie génétique | 20 Le rôle du psychologue en oncologie thoracique |
| 11 La chirurgie | |

MAGAZINE DE L'ONCOLOGIE DU CHU DE LIEGE
Edité par le Centre d'oncologie clinique du CHU de Liège

Editeur responsable > M. Julien COMPÈRE,
administrateur délégué du CHU de Liège,
Avenue de l'Hôpital, 13, B35- 4000 Liège

Rédacteur en chef > Pr Georges FILLET

Redaction > France LAUSIER

Directeur de la communication > Louis MARAITE

Charge de publications > France LAUSIER

Réalisation > Service Communication du CHU de Liège

Graphisme > PYM

Photos > Michel MATHYS (CHU de Liège),
Michel HOUET

Internet > www.chuliege.be

La Concertation Oncologique Multidisciplinaire (COM) de pneumologie



COM pneumologie

Cas de cancers discutés :

Tous types de cancers du poumon et de la plèvre dont les plus fréquents sont les cancers pulmonaires non à petites cellules (adénocarcinome, épidermoïde,...), les cancers pulmonaires à petites cellules et les mésothéliomes.

Responsable de COM :

Pr Bernard DUYSINX

Coordinateur médical :

Dr Marie MARTIN

Secrétaire :

Mme Ghislaine MONVILLE

04 366 74 00 ghislaine.monville@chu.ulg.ac.be

(En cas d'absence : 04 366 74 6 ou 74 21)

Réunions :

Tous les lundis à 12h30

bloc central, +2, salle de colloque B (route 385 à confirmer)

Datamanager :

M. André BOLAND

04 366 74 21 aboland@chu.ulg.ac.be

Participants :

Anatomie pathologique

(chef de service : Pr. Philippe Delvenne)

- Dr Nancy DETREMBLEUR
04 225 67 54 Nancy.Detrembleur@chu.ulg.ac.be

Médecine nucléaire (chef de service : Pr. Roland Hustinx)

- Dr Pierre LOVINFOSSE
04 366 77 54 Pierre.Lovinfosse@chu.ulg.ac.be

Oncologie médicale (chef de service : Pr. Guy Jérusalem)

- Dr Marie MARTIN
04 284 47 49 mariepierremartin@hotmail.com
- Dr Maryam BOURHABA
04 284 45 01 mbourhaba@chu.ulg.ac.be
- Mme Stéphanie MAX (data manager)
04 366 74 01 Stephanie.Max@chu.ulg.ac.be

Pneumologie (chef de service : Pr. Renaud Louis)

- Pr Bernard DUYSINX
04 284 43 01 bduysinx@chu.ulg.ac.be
- Dr Astrid PAULUS
04 366 74 00 apaulus@chu.ulg.ac.be
- Dr Anne SIBILLE
04 366 74 00 Anne.Sibille@chu.ulg.ac.be
- Mme Florence NEISSEN (infirmière de liaison)
04 366 83 31 Florence.Neissen@chu.ulg.ac.be
- Mme Caroline MARÉCHAL (psychologue)
04 366 74 66 C.Marechal@chu.ulg.ac.be

Radiothérapie (chef de service : Pr. Philippe Coucke)

- Pr Nicole BARTHELEMY
04 284 48 17 nbarthelemy@chu.ulg.ac.be
- Dr Patrick BERKOVIC
04 366 75 96 P.Berkovic@chu.ulg.ac.be
- Dr Carole MIÉVIS
04 366 79 50 Carole.Mievis@chu.ulg.ac.be

Chirurgie cardio-vasculaire

(chef de service : Pr Jean-Olivier Defraigne)

- Pr Marc RADERMECKER
04 366 71 83 mradermecker@chu.ulg.ac.be
- Dr Rodolphe DURIEUX
04 366 71 63 rdurieux@chu.ulg.ac.be

COM dermato-oncologie

- Michèle Makara 04 366 72 32 *Michele.Makara@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 80 56
- Cindy Roelants 04 242 52 62 *Cindy.Roelants@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 74 21

Horaire et lieu : 2^{ème} lundi du mois 9h,
Route 992, salle de polyclinique

COM sénologie

- Anne Skevee 04 284 42 67 *anne.skevee@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 80 61
- Christiane Degive Bip 745 (Me-Je) *Christiane.Degive@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 284 42 67

Horaire et lieu : chaque mercredi à 8h,
Route 955

COM pneumologie

- Ghislaine Monville 04 366 74 00 *ghislaine.monville@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 74 66

Horaire et lieu : chaque lundi à 12h30,
Route 386

COM digestive

- Véronique Di Pinto 04 366 83 33 *veronique.dipinto@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 71 34

Horaire et lieu : chaque jeudi à 8h,
Route 46

COM urologie

- Mireille Henrottin 04 366 72 31
mhenrottin@chu.ulg.ac.be
En cas d'absence : 04 366 72 51

Horaire et lieu : chaque lundi à 17h30,
Route 440, porte 100

COM gynécologie

- Sabine Brouers Bip 293 *Sabine.Brouers@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 284 44 54

Horaire et lieu : chaque jeudi à 12h,
Route 30, salle de réunion

COM neurochirurgie

- Isabelle Noiret 04 366 72 08 *neurochirurgie@ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 72 09

Horaire et lieu : chaque mardi à 8h15,
Route 425, salle de réunion du service de Neurochirurgie

COM sarcomes

- Stéphanie Heyne 04 366 74 62 *sheyne@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 74 21

Horaire et lieu : certains jeudis (fréquence indéterminée) à 17h,
Route 955

COM endocrinologie

- Fabienne Saint-Sorny 04 366 71 66 *f.saintsorny@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 74 21

Horaire et lieu : 1 fois toutes les 3 semaines, le mardi à 16h30,
Route 46

COM hématologie

- Alice Detournay 04 366 72 01 *alice.detournay@chu.ulg.ac.be*
En cas d'absence : 04 366 82 56

Horaire et lieu : chaque vendredi à 13h,
Route 535, salle de réunion du service d'Hématologie clinique

COM greffe de cellules souches

- Christelle Andrianne 04 366 81 73
Christelle.Andrianne@chu.ulg.ac.be
En cas d'absence : 04 366 82 56

Horaire et lieu : 2 fois par mois, le mardi à 17h,
Route 535, salle de réunion du service d'Hématologie clinique

COM ORL et oncologie cervico-faciale

- Martine Deloge 04 366 88 91
En cas d'absence : 04 366 74 21 (datamanager)

Horaire et lieu : chaque mercredi à 8h15,
Route 943

Data manager des COM : 04 366 74 21
Céline Maurois : *cmaurois@chu.ulg.ac.be*
Laure Kempeneer : *l.kempeneer@chu.ulg.ac.be*
André Boland : *aboland@chu.ulg.ac.be*

Responsable des COM : 04 366 74 21
Marcela Chavez : *vchavez@chu.ulg.ac.be*

Présentation du rédacteur invité : Bernard Duysinx



Pr Bernard DUYSINX



Avec quelque 300 nouveaux patients souffrant de cancer pulmonaire accueillis annuellement, le CHU de Liège est un des principaux centres belges de pneumo-oncologie. Sur le plan clinique, la prise en charge oncologique représente une part très importante de l'activité du Service de pneumologie du CHU.

À la tête de ce secteur d'activité du service, le Pr Bernard Duysinx. Nous lui avons demandé ce qui faisait la force de la pneumo-oncologie au CHU de Liège.

Bernard Duysinx : *Tout d'abord, j'ai la chance de travailler au sein d'une équipe extrêmement performante, solidaire et maintenant bien étoffée, composée de pneumo-oncologues, d'oncologues, de radiothérapeutes, de chirurgiens, de radiologues, de nucléaristes, de psychologues et d'infirmières spécialisées, partageant tous les mêmes objectifs de rigueur et d'humanisme. La cohérence du travail accompli sur le terrain se reflète dans le fonctionnement de la Concertation Oncologique Multidisciplinaire, où tous les cas sont discutés dans la plus grande transparence et le souci d'un réel équilibre entre les disciplines représentées. Il faut que, pour chacun des patients, nous soyons parfaitement sûrs de n'avoir négligé aucun paramètre de nature à indiquer ou, au contraire, contre-indiquer un des traitements envisageables.*

Notre deuxième grande force, c'est l'expertise technique que confère à l'équipe le fait de soigner un volume important de patients par an. Je vise ici bien sûr les actes chirurgicaux, mais aussi, entre autres, les différentes techniques diagnostiques et thérapeutiques, notamment endoscopiques.

Enfin, en ce qui concerne les traitements systémiques, l'Institut de cancérologie du CHU de Liège a le privilège d'être impliqué dans de nombreuses études cliniques qui se situent à la pointe de la recherche en matière de traitements ciblés ou d'immunothérapie. Pour un clinicien qui consacre l'essentiel de son activité à combattre une maladie aussi meurtrière que le cancer du poumon, c'est une satisfaction immense de pouvoir proposer aux patients des traitements de dernière génération donnant de réels espoirs d'allongement de la survie.

Le CV de Bernard Duysinx en bref :

Bernard Duysinx obtient le titre de "Docteur en médecine, chirurgie et accouchement" en 1995 à l'Université de Liège, puis de "Spécialiste en pneumologie" en 2000. Chef de clinique dans le Service de pneumologie du CHU de Liège, il s'intéresse très vite, parallèlement à une activité clinique intense de pneumologie générale, à la pathologie pleurale, en particulier, néoplasique. Ses formations successives à Marseille, Paris, Bruxelles, Lille, Forli, Berlin et Hambourg consolident son expertise dans les diverses techniques d'endoscopie thoracique – notamment oncologique –, tant diagnostiques que thérapeutiques.

En 2009, il défend une thèse de doctorat intitulée "Contribution à l'étude de la pathologie pleurale maligne" et obtient le titre de Docteur en science clinique.

Aujourd'hui professeur de clinique, il continue son activité de recherche et d'enseignement au sein de la Faculté de médecine de l'Université de Liège et est l'auteur ou le co-auteur d'une soixantaine de publications scientifiques. Nommé en 2014 "expert francophone en oncologie thoracique" à la commission d'agrément en pneumologie, il est également maître de stage en pneumo-oncologie.

Le Pr Renaud Louis, Chef du Service de pneumologie

Renaud Louis est devenu chef du Service de pneumologie en 2004. Grand spécialiste de l'asthme, il a notamment développé au CHU de Liège la technique de l'expectoration induite, qu'il avait acquise en Angleterre, où il a fait de la recherche pendant un an et demi entre la fin de sa spécialité et sa défense de thèse. Il a aussi travaillé pendant un an, à mi-temps, à Maastricht, juste avant de reprendre la direction du Service de pneumologie du CHU, expérience qui a débouché sur une fructueuse collaboration avec l'AZ Maastricht. Plus récemment, de 2012 à 2014, il a présidé la Société belge de pneumologie.

« J'ai été le promoteur de thèse de Bernard Duysinx », précise le Pr Louis. « Ce travail a clairement constitué notre voie d'entrée dans la recherche en pneumo-oncologie, même si, dans ce secteur, notre activité est toujours restée davantage tournée vers la clinique. C'est tout naturellement que Bernard a pris la direction de la COM de pneumo-oncologie, l'une des plus importantes en nombre de cas discutés, aussi bien à l'échelle nationale qu'à celle de notre institution. »



Pr Renaud LOUIS

Incidence et facteurs de risque du cancer pulmonaire



Pr Jean-Louis CORHAY



Le coût du cancer bronchique est avant tout colossal sur le plan humain. Toutes les minutes, trois personnes en meurent de par le monde.

L'incidence du cancer pulmonaire en quelques chiffres

En Europe, en 2012, le cancer du poumon représentait 15,9 % de la totalité des cancers chez l'homme et 7,4 % chez la femme. En Belgique, en 2011, on a recensé 5.578 nouveaux cas de cancer du poumon chez l'homme contre 2.339 cas chez la femme (donc, 7917 cas en tout). « *Cet écart entre les deux sexes est toutefois appelé à se réduire au cours des prochaines années, si l'on en croit les récentes projections du Registre belge du cancer* », précise le Pr Corhay. « *En valeur absolue, tant pour les hommes que pour les femmes, le nombre de nouveaux cas va encore progresser d'ici 2025, en raison du vieillissement constant de la population et de la légère croissance démographique. Mais, tandis que la proportion de la population concernée va considérablement augmenter chez la femme, elle va diminuer de façon significative chez l'homme.* »

Des courbes de survie désespérément semblables d'une décennie à l'autre...

Alors qu'il n'est que le 4^e cancer le plus fréquent, le cancer bronchique reste la 1^{re} cause de mortalité par cancer chez l'homme. Il est responsable de 60 à 70 décès par an pour 100.000 habitants, ce qui place hélas la Belgique sur la 3^e marche du podium européen. « *Selon les chiffres de 2013, le taux de survie à 5 ans, chez l'homme, atteint à peine les 16 %. Or, il y a vingt ans, il était déjà de 15%. Le progrès n'est donc vraiment pas significatif* », regrette le Pr Corhay.

Le tabac : le coupable n° 1 !

Un fumeur actif régulier a environ vingt fois plus de chances de développer un cancer bronchique qu'un non-fumeur. Il n'y a donc rien de surprenant à ce que 85 % à 90 % des patients atteints de cancer du poumon soient fumeurs ou l'aient été. Pour le fumeur passif (conjoint d'un fumeur ou ayant travaillé dans un environnement tabagique), l'augmentation du risque est d'environ 30 %. Le tabagisme passif est d'ailleurs reconnu comme un carcinogène par le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). « *Plus on fume de cigarettes par jour et plus on fume longtemps*

et pire est le risque, cela va de soi », insiste le Pr Corhay. « *Il faut également savoir qu'un autre facteur aggravant consiste dans le fait d'avoir commencé jeune.* »

Les facteurs environnementaux

Certaines roches présentes dans notre sous-sol émettent du radon, un gaz radioactif qui pourrait être responsable de près de 5 % des cancers pulmonaires en Belgique (surtout au sud du sillon Sambre et Meuse). Les particules fines issues principalement des carburants diesel sont également reconnues comme carcinogènes par le CIRC depuis 2012.

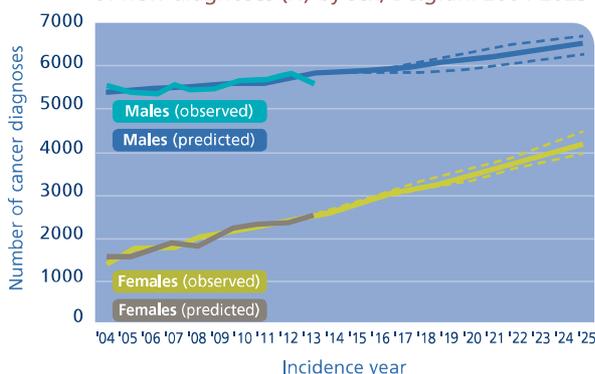
Les facteurs professionnels

L'amiante, le nickel, le chrome hexavalent, l'arsenic, les goudrons, la silice cristalline, le béryllium, les hydrocarbures aromatiques ou les radiations ionisantes sont autant de produits toxiques qui, sous la forme de gaz, de poussières ou de microparticules, peuvent contaminer des environnements de travail, en particulier dans le secteur industriel primaire. « *On estime que plus de 10 % des cancers bronchiques seraient d'origine professionnelle, mais il est parfois bien difficile d'identifier la cause décisive de la maladie* », souligne le Pr Corhay. « *Les toxiques professionnels touchent surtout le milieu ouvrier, qui lui-même compte une plus forte proportion de fumeurs. Les causes sont donc parfois multiples et, dans ce cas, vouloir en isoler une seule a d'autant moins de sens que certaines associations ont un effet multiplicatif et non additionnel.* »

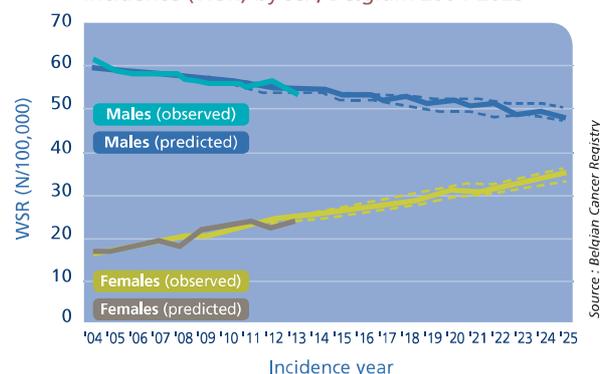
L'insaisissable prédisposition génétique

« *Pourquoi certains gros fumeurs meurent-ils de vieillesse sans jamais être tombés malades tandis que de jeunes adultes enchainent plusieurs cancers différents malgré un mode de vie sain ? Beaucoup d'inconnues demeurent quant au poids de la génétique dans la capacité du système immunitaire de réparer ou d'éliminer en temps voulu les cellules cancéreuses. Dans l'état actuel de la médecine, tout ce que l'on peut faire pour les personnes qui se savent à risque en raison de leurs antécédents familiaux, c'est les suivre régulièrement et les encourager à observer une discipline préventive très stricte.* »

Lung cancer : Observed and projected number of new diagnoses (N) by sex, Belgium 2004-2025



Lung cancer : Observed and projected incidence (WSR) by sex, Belgium 2004-2025



Source : Belgian Cancer Registry

Sevrage tabagique : il n'est jamais trop tard !



Une calamité nommée "tabac"

De tous les cancers, le cancer du poumon est celui qui a le lien le plus direct avec le tabagisme. Les non-fumeurs développant un tel cancer à la suite d'une exposition environnementale ou professionnelle ne représentent qu'à peine 15% des patients atteints. Le tabac est également la première cause évitable d'autres cancers, ainsi que des maladies cardio-vasculaires, des bronchopathies obstructives et de l'emphysème (BPCO). « Difficile de donner la pleine mesure de l'ampleur des ravages provoqués par le tabac. À l'échelle mondiale, le tabac est, à lui seul, une cause de mortalité plus importante que le SIDA, la tuberculose, la mortalité périnatale, les accidents de la route, les suicides et les homicides, réunis », fait observer le Pr Bartsch. « La lutte contre le tabagisme constitue donc un objectif fondamental en santé publique. »

Deux niveaux de prévention

La lutte contre le tabagisme doit évidemment commencer par la prévention primaire, destinée à dissuader les jeunes de commencer à fumer. Tout aussi cruciale, la prévention secondaire concerne les individus déjà fumeurs. Elle est soutenue par la Fédération Wallonie-Bruxelles au travers des centres d'aide aux fumeurs (CAF), mais aussi via le gouvernement fédéral grâce au remboursement des consultations d'aide au sevrage tabagique. Un programme de formation en tabacologie a également été subsidié. Au CHU de Liège, l'équipe des CAF du Sart Tilman et de N.-D. des Bruyères prend en charge toutes les personnes motivées à arrêter de fumer, que ce soit de leur propre initiative ou sur la recommandation de leur médecin.



Pr Pierre BARTSCH

Corps et esprit : la victoire se joue sur les deux fronts

Ce n'est que récemment que le tabac a été reconnu comme une drogue. Pourtant, son caractère particulièrement addictif le range dans les drogues dites dures. « La dépendance étant un phénomène mental, l'efficacité des traitements pharmacologiques n'est optimale qu'avec un soutien cognitivo-comportemental, raison pour laquelle notre psy-

chologue, Muriel Delvaux, joue un rôle fondamental dans le suivi de nos patients », souligne le Pr Bartsch. « Et vu que la dépendance peut persister de très longues années, la consigne doit rester de ne pas accepter de cigarette, même si cela fait longtemps qu'on a arrêté de fumer ! »

Les traitements pharmacologiques

Il existe trois types de traitements médicamenteux : le premier bloque l'accès de la nicotine à son récepteur principal (varenicline), le deuxième sert de substitut nicotinique (patches, gommes, comprimés, inhalateur, spray buccal) et le troisième, le bupropion, est un antidépresseur inhibiteur de la recapture des catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Le plus souvent, les substituts nicotiques sont combinés en vue d'un meilleur taux de succès. Plus rarement utilisées, et en 2^e ligne : la nortriptyline (inhibiteur de la recapture de l'adrénaline, mais aussi de la sérotonine) et la clonidine, mieux connue comme agent antihypertenseur et peu utilisé en raison de ses effets indésirables.



Les méthodes alternatives

Parmi les techniques auxquelles les candidats au sevrage tabagique peuvent recourir pour soutenir leur motivation, l'hypnose est l'une des plus prisées. Le Docteur Éric Englebert, tabacologue des CAF du CHU y est formé. Une autre méthode qui a le vent en poupe est la cigarette électronique (e-cig). « Lorsque les autres méthodes échouent, nous n'hésitons pas à encourager nos patients à se tourner vers la e-cig avec nicotine et les assistons dans l'achat d'une e-cig de bonne qualité, car le succès du sevrage en dépend étroitement. » Le législateur vient de reconnaître que la e-cig s'intégrait dans la lutte contre le tabac.

Le plus tôt est le mieux, mais il n'est jamais trop tard !

« Même si l'idéal est de ne pas commencer, il n'est jamais trop tard pour décider d'arrêter de fumer », insiste le Pr Bartsch. Une étude britannique a montré que les risques de mortalité précoce liés au tabac disparaissent progressivement si l'arrêt intervient avant 35 ans et peuvent être ramenés à 9%, s'il intervient avant 45 ans. « Mais, même après la survenance d'un cancer, le sevrage tabagique garde tout son sens, car s'il veut donner sa pleine efficacité au traitement, qu'il s'agisse d'une opération chirurgicale ou d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, le patient atteint d'un cancer pulmonaire doit absolument arrêter de fumer. »

Le bilan prétherapeutique

Établir avec précision un diagnostic et un pronostic précis, puis définir le traitement le plus approprié, cela impose de prendre en considération trois aspects : les facteurs inhérents au patient (état général, comorbidité, status respiratoires, perte pondérale, etc.), l'histologie de la tumeur et son stade d'extension (la taille et l'extension locale de la tumeur (T), l'invasion possible de ganglions lymphatiques (N) et la présence ou non de métastases (M)).



Pr Bernard DUY SINX

Les facteurs d'évaluation propres au patient

Le choix du traitement dépend avant tout de ce qui caractérise la personne soignée. « *Peut-on traiter le patient sans aggraver son risque de mortalité ? Telle est la première question que nous devons nous poser chaque fois qu'un traitement est envisagé* », insiste le Pr Duysinx. « *La Concertation d'Oncologie Multidisciplinaire, où le cas de chaque patient est discuté en tenant compte du rapport risque vs bénéfice, est capitale et intègre dans sa globalité l'état général du patient. Son tabagisme est-il important ? A-t-il perdu beaucoup de poids ? Quelles sont ses capacités respiratoires et son degré d'autonomie (indices de performance OMS ou ECOG) ? Existe-t-il des comorbidités cardiaques ou pulmonaires ?...* » Indépendamment de la prise en charge thérapeutique ultérieure, certains paramètres cliniques, biologiques ou génétiques influencent aussi le pronostic du patient (âge, valeur de l'hyperfixation du glucose au Pet scanner, taux de calcium, d'albumine,...)

Le diagnostic histologique

L'analyse histologique de la tumeur va, d'une part, confirmer le diagnostic de cancer et, d'autre part, en déterminer le type. L'immunohistochimie va permettre d'affiner ce diagnostic. Les prélèvements feront aussi l'objet d'analyses génétiques afin de repérer des particularités mutationnelles ou des addictions oncogéniques ouvrant la voie à des traitements ciblés.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires

Lorsqu'une résection chirurgicale ou un traitement agressif incluant la radiothérapie est proposé, il est essentiel d'évaluer la fonction respiratoire du patient : volume, débit et coefficient de diffusion (CVF, VEMS, DLCO). En présence d'un déficit fonctionnel modéré, une ergospirométrie permettra de mieux évaluer les capacités respiratoires à l'effort (et non plus de façon statique) et d'apprécier de manière plus précise la faisabilité d'une éventuelle exérèse tumorale.

Plusieurs types de biopsies possibles :

- **La bronchoscopie** : On effectue des prélèvements de la tumeur primitive, soit *de visu* à l'aide d'un fibroscope inséré dans la bronche, soit, si la tumeur est plus périphérique, de façon transbronchique, à l'aveugle ou sous guidage échographique.
- **La ponction transthoracique** : Elle se réalise sous contrôle scanographique et permet la biopsie des lésions non accessibles à l'endoscopie.
- **La biopsie des ganglions par échographie endobronchique (EBUS)** : Technique permettant, sous contrôle échographique, d'identifier et de ponctionner, au travers de la paroi trachéo-bronchique, les ganglions lymphatiques médiastinaux. L'EBUS est particulièrement pertinente dans l'évaluation de l'extension hilo-médiastinale de la tumeur.
- **La médiastinoscopie** : Il s'agit d'une technique vidéo-chirurgicale consistant à prélever la totalité des ganglions médiastinaux. Plus rentable sur le plan diagnostic, mais également plus invasive, elle doit être réservée aux cas exigeant impérativement une confirmation/infirmité de l'envahissement médiastinal, notamment en cas d'indication chirurgicale.
- **La biopsie d'une métastase** où qu'elle soit (notamment si celle-ci est plus accessible que la tumeur primitive).

La stadification de la tumeur (TNM)

Pour déterminer le stade d'une tumeur, il faut un bilan d'extension qui détermine :

- **la taille de la tumeur primitive et son extension potentielle aux structures adjacentes (T)**
- **l'envahissement des ganglions hilaires et médiastinaux homo et hétérolatéraux (N)**
- **la présence ou non de métastases (lésion pulmonaire controlatérale, métastase pleurale ou extra-thoracique) (M)**

La première investigation du bilan d'extension consiste en un scanner thoraco-abdominal qui, en plus des poumons, doit inclure le foie et les surrénales, lieux métastatiques fréquents. Ces informations morphologiques permettront en outre de choisir la technique de biopsie la plus appropriée. L'évaluation locorégionale et extrathoracique inclut une imagerie cérébrale – de préférence une RMN – et une tomographie à émission de positons (PET), qui permettra d'associer des informations métaboliques aux informations morphologiques. Cette stadification initiale de la tumeur est fondamentale puisqu'elle conditionne la prise en charge thérapeutique et détermine le pronostic du patient.

Dans les stades localement avancés (stade III), une réévaluation de l'atteinte médiastinale sera de première importance, après traitement néo-adjuvant, avant d'envisager la résécabilité potentielle de la tumeur.

Le rôle du PET-scanner dans la prise en charge thérapeutique



Dr Pierre LOVINFOSSE



Au niveau locorégional, les images produites par PET-CT sont précieuses pour établir le *staging* ganglionnaire et orienter le geste biopsique. Il permet aussi de montrer l'éventuelle contre-indication d'une intervention chirurgicale par le repérage de métastases à distance.

Le bilan d'extension initial

Parmi les différents "traceurs" qui peuvent être utilisés pour effectuer une tomographie à émission de positons (PET), le fluoro-déoxy-glucose (FDG) est le plus couramment employé. En révélant le caractère hypermétabolique de certaines zones, cette technique d'imagerie apporte une information cruciale dans le bilan oncologique préthérapeutique, les tumeurs cancéreuses étant pour la plupart particulièrement avides de glucose.

Au niveau locorégional

Le degré d'envahissement du médiastin constitue une information capitale pour la détermination du traitement et se contenter d'une image scanner classique engendrerait une trop grande incertitude. « Des ganglions médiastinaux peuvent apparaître au scanner sans être forcément néoplasiques », fait observer le Dr Pierre Lovinfosse. « C'est d'autant plus probable chez un fumeur, davantage sujet à des réactions inflammatoires susceptibles de faire augmenter le volume des ganglions. La conjonction des visualisations anatomique et métabolique fait donc du PET-scanner un outil particulièrement efficace dans l'établissement du *staging* médiastinal. »

À distance

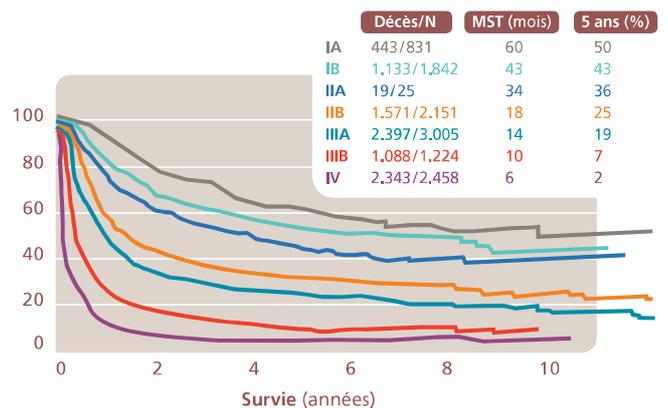
Pour la majorité des métastases, le PET-CT est très performant : il permet de détecter efficacement les métastases pulmonaires (homolatérales ou controlatérales), osseuses et hépatiques ainsi que celles situées au niveau des glandes surrénales ou de la région susclaviculaire. En revanche, en raison du métabolisme particulier du cerveau, physiologiquement grand consommateur de sucre, il est peu indiqué pour la recherche d'éventuelles métastases cérébrales ; pour cette investigation en particulier, on privilégiera plutôt l'exploration par IRM.

« De nombreuses études ont bien démontré que l'inclusion du *Pet-scanner* dans le bilan initial du cancer du poumon avait une influence positive sur l'efficacité de la prise en charge thérapeutique ultérieure, notamment parce qu'elle évite des interventions chirurgicales non profitables au patient. Cela dit, la question ne se pose pas en tant que telle au CHU de Liège puisque, en ce qui concerne l'oncologie pulmonaire, le *PET-scanner* fait partie intégrante du bilan d'extension standard depuis de nombreuses années ».

L'évaluation de la réponse au traitement

Que ce soit après un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie, il peut demeurer des masses tumorales résiduelles. La réponse métabolique étant plus précoce que la réponse volumique, le PET-CT peut s'avérer plus indiqué pour évaluer rapidement l'efficacité du traitement. Par ailleurs, pour les patients traités par radiothérapie, il n'est pas toujours facile, avec une imagerie classique, de faire la part des choses entre une fibrose inflammatoire post-radique et la maladie résiduelle. Le PET-CT rend cette distinction possible tout en recherchant, dans le même temps, une éventuelle progression ou récurrence à distance. « Dans le suivi des stades IV, le *PET-scanner* peut également trouver sa place lorsqu'il faut évaluer l'opportunité de poursuivre un traitement, éventuellement toxique et onéreux par ailleurs », souligne le Dr Lovinfosse.

La nomenclature de remboursement des PET-scanners a été modifiée le 1^{er} janvier 2016. Dans le cadre des néoplasies thoraciques, les examens pleinement remboursés ont désormais comme indications : la mise au point d'un nodule pulmonaire isolé, le bilan d'extension préthérapeutique d'une tumeur pulmonaire ou pleurale, le bilan après chimiothérapie ou radiothérapie néoadjuvante en vue d'une chirurgie curative (NSCLC), l'évaluation d'une masse résiduelle ou d'une présomption objectivée de récurrence, et enfin la délimitation du volume-cible en radiothérapie.



↑ *Survie globale, exprimée par le temps de survie médiane (MST) et la survie à 5 ans selon la stadification clinique de la tumeur pulmonaire proposée par les recommandations de l'International Association of the study of Lung Cancer.*

Un autre usage du PET-CT : l'optimisation des champs de radiothérapie

Lorsque le traitement inclut de la radiothérapie, il arrive que le scanner classique ne suffise pas à circonscrire assez précisément le volume-cible à irradier. Le PET-scanner est donc assez fréquemment utilisé en radiothérapie, raison pour laquelle la collaboration est si étroite entre les radiothérapeutes et les médecins nucléaristes. « Il peut, par exemple, arriver qu'une bronche soit bouchée par la tumeur et qu'il soit très difficile, en aval de cette bronche, de distinguer la tumeur de l'atélectasie résultant de l'obstruction », explique le Dr Lovinfosse. « Une délimitation plus exacte de la tumeur permet d'éviter que l'on irradie des tissus sains et, donc, réduit la toxicité du traitement. »

Les questions auxquelles répond l'anatomopathologiste

Cancer ou pas cancer ?

Lorsque l'imagerie révèle une anomalie posant l'indication d'une biopsie, mais sans permettre à elle seule un diagnostic de cancer, la première question que doit se poser l'anatomopathologiste porte toujours sur le caractère malin ou bénin des cellules prélevées. « Une image suspecte au scanner peut en effet se révéler être une lésion infectieuse, tels un abcès ou une tuberculose, mais également une tumeur bénigne, comme par exemple un hamartome ou une tumeur fibreuse solitaire », fait observer le Dr Detrembleur.

Quel type de cancer ?

La nature histologique de la tumeur conditionne largement le traitement à entreprendre. On distingue deux principaux types de tumeurs : les tumeurs neuroendocrines peu différenciées à petites cellules, pour lesquelles la chirurgie n'est qu'exceptionnellement préconisée, et les "non à petites cellules", pour lesquelles la chirurgie reste le traitement de choix, quand c'est possible. Ce 2^e type se subdivise lui-même en deux catégories principales : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes, qui, lorsqu'ils requièrent un traitement systémique, appellent des chimiothérapies différentes.

« Il arrive que les cellules constituant l'échantillon – qui peut être plus ou moins représentatif – ne soient pas suffisamment différenciées au niveau purement histologique », précise le Dr Detrembleur. « Il faut alors recourir à l'immunohistochimie, technique qui consiste à créer un couple anticorps-antigène qui va catalyser une réaction qui produit de la couleur (une "positivité"), l'antigène étant un constituant de la cellule néoplasique. Le P40 et la kératine 5/6, par exemple, sont très

souvent exprimés par les carcinomes épidermoïdes, tandis que les adénocarcinomes expriment préférentiellement la kératine 7. Le TTF1 peut aussi bien signer un adénocarcinome qu'une tumeur à petites cellules et, pour ce dernier groupe, ce sont davantage les marqueurs neuroendocrines, comme le CD56, la synaptophysine et la chromogranine A, qui assoiront le diagnostic. Lorsqu'on est parvenu à reconnaître un adénocarcinome, d'autres analyses immunohistochimiques sont encore entreprises afin de mettre en évidence des protéines particulières, susceptibles d'être surexprimées, que sont l'EGFR, l'ALK et le ROS1. En fonction de ces résultats, des examens complémentaires de biologie moléculaire pourront encore être réalisés afin peut-être de démontrer l'indication d'un traitement ciblé. »



Dr Nancy DETREMBLEUR

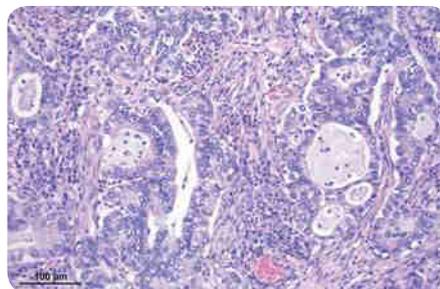
Dissémination ou non ?

Un critère important de détermination du traitement du cancer du poumon réside dans le degré d'envahissement de la zone ganglionnaire médiastinale. Les différents modes de prélèvement de ces ganglions, par EBUS (ponction au travers de la paroi bronchique sous contrôle échographique) ou par médiastinoscopie, visent tous à collecter des échantillons qui soient exploitables par l'anatomopathologiste. La présence ou non de cellules cancéreuses dans le médiastin et la localisation des ganglions envahis sont de nature à modifier le staging de la maladie et, par conséquent, son pronostic et les solutions thérapeutiques envisageables. L'examen anatomopathologique peut évidemment aussi porter sur des métastases plus éloignées, mais uniquement si le résultat de l'examen est de nature à influencer le traitement ou s'il y a un quelconque doute quant à la nature de la lésion.

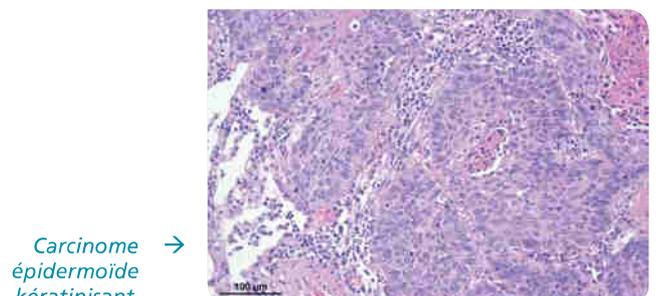
... La présence ou non de cellules cancéreuses dans le médiastin et la localisation des ganglions envahis sont de nature à modifier le staging de la maladie et, par conséquent, son pronostic et les solutions thérapeutiques envisageables...

Réssection complète ou incomplète ?

La question se pose surtout avec les tumeurs très périphériques tendant à infiltrer la plèvre, mais elle peut aussi concerner la contiguïté de la tumeur à la tranche de section bronchique. « Parfois, dans de tels cas, l'intervention chirurgicale intervient après une chimiothérapie néo-adjuvante destinée à réduire la taille de la tumeur dans l'espoir de pouvoir la réséquer complètement. Il sera alors important de vérifier que la tranche de section bronchique ou la plèvre en regard de la tumeur ne sont pas envahies de cellules cancéreuses. Au niveau de la plèvre, on peut utiliser des colorations spéciales qui mettent en évidence les fibres élastiques qui en composent les premières couches afin de bien distinguer la profondeur d'une infiltration éventuelle. »



← Adénocarcinome bien différencié



→ Carcinome épidermoïde kératinisant

L'anomalie génétique : une arme du cancer que l'on peut retourner contre lui !



Benjamin KOOPMANSCH

Des anomalies génétiques sont parfois associées à des pathologies précises. C'est le cas de plusieurs pathologies cancéreuses, dont certains types de cancers thoraciques. Ces mutations, bien qu'elles confèrent *a priori* un avantage sélectif à la cellule tumorale, constituent autant de mécanismes susceptibles d'être contrés par un traitement ciblé.

La biologie moléculaire : les mutations d'EGFR

Le terme EGFR désigne un récepteur membranaire situé à l'extérieur de la cellule et qui lui permet de répondre à des signaux de croissance et de survie. Les mutations d'EGFR sont la conséquence du remplacement d'une des quatre bases (A, C, G, T) composant l'ADN du gène par une autre. « En l'absence de mutation, le processus de division cellulaire induit s'éteint naturellement et n'est réactivé que par un nouveau signal. En présence de certaines mutations d'EGFR, le processus est actif de manière constitutive et enclenche en permanence le processus conduisant à la division de la cellule, même sans signal correspondant. C'est un des facteurs expliquant la prolifération anarchique des tumeurs cancéreuses. »

Elle consiste en une fusion entre ALK ou ROS1 et un autre gène. Mais toutes les tumeurs n'expriment pas ALK et ROS1. La 1^{re} analyse, à réaliser par le Service d'anatomie pathologique, qui est de type histochimique, visera donc à sélectionner les tumeurs exprimant une de ces deux protéines. Seuls les prélèvements positifs seront adressés au laboratoire de cytogénétique afin d'examiner s'il y a ou non translocation. »

Les traitements ciblés

La présence d'une mutation d'EGFR ou d'un réarrangement d'ALK ou de ROS1 sensibilise la tumeur à une classe de molécules appelées "inhibiteurs de tyrosine kinase" (ou *ITK*). Le patient pourra alors recevoir un traitement ciblé, développé à partir d'un *ITK* spécialement dirigé contre le récepteur muté.

Des mutations spécifiques à certains types de cancers

Les anomalies qui viennent d'être décrites sont recherchées dans une seule catégorie de cancers pulmonaires : les cancers bronchiques non à petites cellules (*NSCLC*, 75 à 80 % des cancers bronchiques) de type adénocarcinome (40 % des *NSCLC*). En Europe, les mutations d'EGFR se rencontrent dans environ 10 % de ce type de cancer, les réarrangements ALK et ROS1 dans environ 3 % et 1 %, ce qui réduit considérablement le champ d'action thérapeutique des traitements ciblés actuellement accessibles. Mais il existe d'autres mutations, comme celles touchant les oncogènes KRAS ou PIK3CA, nettement plus fréquentes que les mutations EGFR, mais pour lesquelles nous ne disposons encore d'aucun traitement. « Une des pistes investiguées par la recherche consiste donc à identifier de nouvelles mutations ou particularités génétiques propres aux différents types de cancer et, y compris pour celles déjà connues, à associer ces mutations à un traitement ou à un pronostic », conclut Benjamin Koopmansch.

Le phénomène de résistance

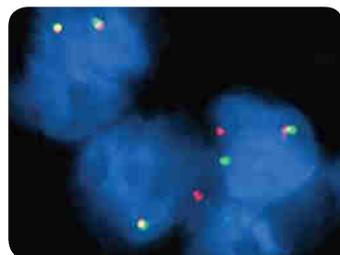
Il arrive que la tumeur devienne résistante au traitement, c'est-à-dire tire parti d'une autre mutation cellulaire, insensible à l'*ITK*. Dans le cas d'un traitement par *ITK* ciblant EGFR, la mutation de résistance la plus fréquente est la T790M d'EGFR. La moitié des patients dont la maladie est en progression malgré le traitement portent la mutation T790M. Les 1^{re} et 2^e générations d'*ITK* ciblant EGFR sont inefficaces contre la T790M, mais la 3^e génération d'*ITK* a été conçue pour être active en présence de la T790M.

Le risque de faux négatif

Il faut un minimum de charge tumorale dans la biopsie pour que le test EGFR puisse être réalisé. En-dessous de 10 % de cellules tumorales dans l'échantillon (à estimer par l'anatomopathologiste), il y a un risque important que le résultat soit un faux négatif. Le risque de ne pas disposer d'un échantillon tumoral suffisant est accentué par le petit volume de la plupart des prélèvements et par la propension de l'ADN issu de tissus pulmonaires à se dégrader rapidement. Lorsque le risque de faux négatif est élevé, l'attention du clinicien est systématiquement attirée sur l'utilité – dans les limites du possible – d'une nouvelle biopsie.

La cytogénétique : les translocations ALK et ROS1

La cytogénétique ne vise pas à repérer la substitution d'une base dans la séquence de l'ADN, mais à observer des modifications touchant la structure d'un chromosome sur une plus grande portion d'ADN. « ALK et ROS1, tout comme EGFR, sont des récepteurs impliqués dans le processus de prolifération et de survie cellulaires », précise Benjamin Koopmansch. « La translocation qui peut les toucher aboutit également à une prolifération cellulaire anormale. »



↑ **Réarrangement ALK.** Le noyau des cellules est coloré en bleu. 2 régions du gène ALK sont identifiées à l'aide de 2 sondes : 1 rouge et 1 verte. En absence de réarrangement, les 2 couleurs se confondent (noyau de gauche). Si ALK est réarrangé les signaux vert et rouge sont distants (noyau de droite). Parfois, une partie d'ALK est perdue lors du réarrangement et seul le signal rouge est détecté (noyau du milieu).

La chirurgie, le "gold standard"... autant que possible

Pr Marc RADERMECKER

Les tumeurs pulmonaires (non à petites cellules) bien localisées dans le poumon ou dans la zone hilare (stades 1 et stades 2 débutants) sont *a priori* de très bonnes indications pour la chirurgie. Les stades 2 plus avancés et les stades 3 avec envahissement ganglionnaire médiastinal donnent davantage lieu à discussion. Pour ces derniers, toute la question est de savoir si un traitement d'induction par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie pourrait les rendre opérables.

Les avantages de la chirurgie

Pour le Pr Radermecker, la chirurgie présente principalement deux avantages : « D'une part, les patients et leurs médecins sont demandeurs d'une résection immédiate et complète de la tumeur, c'est-à-dire d'une chirurgie à haut potentiel curatif et bien plus confortable sur le plan psychologique ; d'autre part, l'analyse en laboratoire des pièces de résection – en particulier, après curage ganglionnaire – permet un staging plus précis de la maladie. Si les résultats anatomopathologiques sont bons, on a la certitude qu'il n'y aura pas de récurrence en relation avec une progression *in situ* ; si une récurrence doit survenir malgré tout, on sait qu'elle aura résulté d'une dissémination par voie hématologique ou lymphatique. »

La chirurgie : un élément de la prise en charge multidisciplinaire globale du patient

L'avancée de la lutte contre le cancer tient sans doute moins aux progrès de chacune des disciplines concernées qu'à la dynamique collégiale dans laquelle celles-ci s'inscrivent désormais, notamment par le biais des Concertations Oncologiques Multidisciplinaires. Mais pour déterminer le meilleur choix thérapeutique, la COM doit disposer des informations les plus fiables et les plus précises possible. Dans cette perspective, l'intervention chirurgicale n'est qu'une étape dans une prise en charge globale et continue. « Imaginons qu'après exérèse, un ganglion que l'on croyait sain se révèle envahi ; en dépit de la mauvaise nouvelle qu'elle constitue, l'information a le mérite de poser une indication certaine quant à la nécessité d'un traitement adjuvant », souligne le Pr Radermecker. « La chirurgie contribue donc aussi à déterminer la prise en charge optimale ultérieure. »

Lobectomies ou pneumonectomies

L'immense majorité des interventions consistent en la résection d'un seul lobe pulmonaire associée au curage ganglionnaire. La pneumonectomie est très rare. « On n'y recourt que lorsqu'elle est absolument incontournable, soit parce qu'il y a envahissement des plans scissuraux, soit parce que la tumeur est très proximale, en d'autres termes, qu'il s'agit d'une grosse tumeur hilare. »

... La chirurgie contribue aussi à déterminer la prise en charge optimale ultérieure...

Des techniques de moins en moins invasives et une anesthésie de plus en plus performante

« Aujourd'hui, on ne fait presque plus de thoracotomies postéro-latérales "classiques". On procède à des lobectomies vidéo-assistées (VATS) dites "mini-invasives" au moyen d'instruments longs, spécialement conçus, et au départ d'une incision de seulement 5 ou 7 centimètres. La durée des interventions est de ce fait plus courte et, surtout, on parvient à diminuer considérablement les douleurs postopératoires », se réjouit le Pr Radermecker.

Avec ses collègues, les Drs Durieux, Tchana-Sato et Lavigne, il s'attache par ailleurs à développer, dans une dynamique de service, des procédures entièrement vidéothoroscopiques, qui, même si elles ne pourront sans doute jamais être étendues à toutes les interventions, sont manifestement appelées à prendre de plus en plus d'essor. Car, comme il le souligne, « la valeur d'une procédure chirurgicale est déterminée par le rapport entre son efficacité et son caractère invasif ».

Les techniques d'anesthésie ne cessent par ailleurs de s'améliorer. « Outre la ventilation sélective du poumon non opéré – déjà pratiquée depuis longtemps –, on peut compter aujourd'hui sur des agents anesthésiques mieux supportés et des analgésiques per et postopératoires plus efficaces. Il ne faut pas oublier que c'est aussi grâce à ces progrès que l'on est parvenu à ramener le risque opératoire à un pourcentage extrêmement bas, de l'ordre de 1%. »



L'intervention de choix... dans les limites du possible !

La chirurgie n'est envisageable que pour une lésion pulmonaire ou au maximum hilare ; il faut l'exclure lorsqu'il y a envahissement médiastinal nonobstant le traitement d'induction. « On ne peut évidemment prétendre aller guérir, avec des pinces et des ciseaux, une maladie qui est en voie d'évolution systémique », concède le Pr Radermecker. « Cela étant, ici au CHU, la COM est assez volontariste, c'est-à-dire que, s'il existe le moindre argument laissant penser qu'une chirurgie pourrait être bénéfique au patient, on tentera tout ce qui est possible pour que ce choix thérapeutique puisse finalement se concrétiser. »

Quelle est la place de la radiothérapie dans le traitement des cancers du poumon ?



La radiothérapie a vocation à intervenir dans le traitement de l'ensemble des cancers bronchiques. La dose totale, le nombre de séances et la dose par fraction vont varier selon que l'intention du traitement est curative ou palliative. L'objectif d'un traitement palliatif peut être de contrôler définitivement et localement une lésion ou bien de soulager un symptôme.

Dans les tumeurs non à petites cellules, la radiothérapie est indiquée, tout comme la chimiothérapie, en complément de la chirurgie, en cas de résection incomplète. Dans les stades localement avancés, le bénéfice d'un traitement combiné associant chimiothérapie et radiothérapie est reconnu aussi bien du point de vue du contrôle local que de la survie et de la qualité de vie. Là où la place de la radiothérapie reste davantage discutée, c'est dans le traitement des lésions envahissant un nombre très limité de ganglions médiastinaux ou la plèvre pariétale (stades 2B et 3A).

Dans les tumeurs à petites cellules, la radiothérapie est systématiquement associée à la chimiothérapie si la maladie n'est pas encore métastatique (30 % des cas). Sinon, elle

ne sera proposée que si un symptôme invalidant persiste malgré la chimiothérapie.

La radiothérapie palliative est quant à elle appelée à traiter tous les symptômes secondaires invalidants, pour autant que le pronostic vital du patient soit d'au moins quatre semaines, et après que le rapport coût/bénéfice a été évalué avec le patient.

La radiothérapie intervient également dans le traitement des métastases cérébrales. On peut irradier tout l'encéphale à titre préventif, dans le but d'éviter leur apparition, ou irradier des métastases déjà existantes. Dans ce dernier cas, le volume irradié et la dose totale dépendront du nombre de métastases cérébrales, de la présence ou non d'autres métastases, des traitements associés, de l'état de la tumeur initiale, de l'état général du patient et, bien sûr, de ses souhaits.



Pr Nicole BARTHELEMY

La radiothérapie stéréotaxique dans le poumon : une des spécialités du CyberKnife®

Qu'est-ce que le CyberKnife® ?

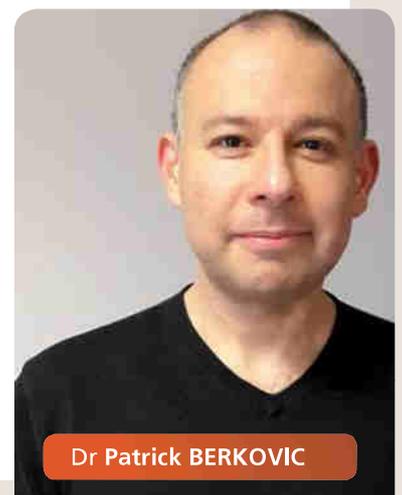
Dr Berkovic : Le CyberKnife® est une machine de radiothérapie de grande précision qui permet de délivrer des doses de rayons extrêmement concentrées sur un volume tumoral strictement défini avec une faible toxicité pour les tissus sains avoisinants. Ce traitement court dit "hypofractionné" est rendu possible par la combinaison de trois technologies : la table robotisée permettant un placement inframillimétrique du patient, le bras robotisé au bout duquel est placé l'accélérateur qui émet les rayons et qui permet une démultiplication des incidences de faisceaux et enfin le système image-assisté de tracking couplé au système Synchrony enregistrant la cinétique respiratoire, grâce auquel la tête de l'accélérateur peut suivre le volume-cible au gré des mouvements respiratoires du patient. Retenons trois conditions pour que le CyberKnife® puisse être utilisé : il faut des cibles identifiables et bien circonscrites, au nombre de 5 maximum, d'un diamètre de maximum 5-7 centimètres.

Pour quelles tumeurs pulmonaires ?

Dr Berkovic : Actuellement, la lobectomie est considérée comme le traitement standard pour les tumeurs primitives localisées. Pour les tumeurs de stade 1 (on parle toujours ici de cancers non à petites cellules), le traitement par CyberKnife® n'est plus réservé aux patients dont la comorbidité tend à exclure une opération chirurgicale (grand âge, BPCO, problèmes cardiaques, etc.), mais est également proposé aux patients qui refusent une chirurgie. Un autre usage du CyberKnife®, indépendamment de l'état général du patient, consiste dans le traitement des tumeurs secondaires et, plus particulièrement, des oligométastases.

Et dans l'avenir ?

Dr Berkovic : Grâce à des machines comme le CyberKnife®, on peut offrir un traitement comparable à la chirurgie pour les patients désireux d'une approche moins invasive et peu toxique. Vu qu'il est très difficile d'inscrire cette alternative thérapeutique dans de vastes essais cliniques randomisés, il n'existe à ce jour aucune étude comparative réellement fiable qui observe les effets des deux types de traitement sur des catégories de patients identiques. Des études sérieuses montrent cependant que, pour environ 85-90% des patients traités par radiothérapie stéréotaxique, il suffit de seulement 3 à 5 séances de 30-60 minutes pour les débarrasser de leur tumeur, et cela sans les inconvénients d'une narcose et d'une lobectomie, et avec très peu d'effets secondaires radiques (peu ou pas de fatigue, de rougeurs cutanées, d'œsophagites et de radiofibroses cliniquement pertinentes). La question qui occupe notre discipline actuellement réside donc dans la possibilité d'améliorer encore ce contrôle local afin que les patients atteints d'un stade 1 ou 2 et en bon état général soient libres de faire le choix d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique.



Dr Patrick BERKOVIC

Individualisation des traitements systémiques : Quel traitement pour quel patient ?



Dr Maryam BOURHABA

À l'ère de la personnalisation des thérapies, le traitement d'un patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules dépend de quatre paramètres : le stade de la maladie, son type histologique, les résultats des tests de biologie moléculaire et, surtout, l'état général du patient et ses comorbidités.

Les stades précoces : stades 1 et 2

Il s'agit de tumeurs très localisées pour lesquelles une chimiothérapie n'est pas indiquée. Le traitement sera presque toujours chirurgical et, si le patient n'est pas éligible pour une chirurgie en raison de comorbidités (une BPCO sévère, par exemple), on proposera une radiothérapie "ablatrice" par CyberKnife®.

Les stades localement avancés : stades 3

Pour un stade 3A, potentiellement opérable, c'est un traitement d'induction destiné à réduire la taille de la tumeur qui sera préconisé, à condition qu'il n'y ait pas, au niveau du médiastin, une masse ganglionnaire trop difficile à extraire. Deux traitements néo-adjuvants sont possibles : une chimiothérapie seule (un doublet à base de platine) ou une radio-chimiothérapie concomitante. « C'est lors de la consultation multidisciplinaire d'oncologie thoracique (COM) que le choix du traitement d'induction est discuté, et ce toujours au cas par cas, car les stades 3 recouvrent une population extrêmement hétérogène et la localisation de la tumeur peut complètement changer la donne », précise le Dr Bouhaba. « On peut parfois préférer une radio-chimio en considérant un risque élevé que le patient ne puisse toujours pas être opéré à la fin du traitement néo-adjuvant. D'un autre côté, il faut tenir compte de la lourdeur que ce double traitement représente pour le patient, qui devrait encore affronter une intervention chirurgicale par la suite. » Quant aux stades 3B, ils sont quasi systématiquement traités par radio-chimiothérapie d'emblée. « Il s'agit de patients ayant a priori très peu de chances d'être finalement opérables. Si on refait un "staging" à mi-traitement, c'est pour être sûrs de ne pas passer à côté du patient qui montrerait une réponse exceptionnelle au traitement et pourrait tout de même bénéficier d'une chirurgie. Cette vérification se fera toujours après délivrance d'une dose de 40 Gy pour que les capacités de cicatrisation restent bonnes, le cas échéant. »

Les stades métastatiques : stades 4

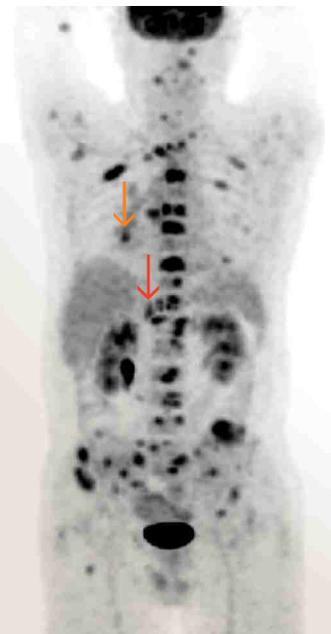
Les patients déjà métastatiques au moment du diagnostic requièrent inévitablement un traitement systémique. Celui-ci sera individualisé en fonction, tout d'abord, des examens histologiques. Dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, on distingue les adénocarcinomes et les épidermoïdes, qui sont les types histologiques les plus fréquents, les carcinomes à grandes cellules, les carcinomes sarcomatoïdes, et les NOS (Not Otherwise Specified). Les adénocarcinomes vont également faire l'objet d'analyses de biologie moléculaire et de cytogénétique afin de rechercher de

mutations touchant des récepteurs *EGFR* ou un réarrangement *ALK* ou *ROS1*, particularités qui permettront aux patients de recevoir un traitement ciblé par inhibiteur de tyrosine kinase.

Aux patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement ciblé, on proposera toujours en 1^{re} ligne un doublet à base de platine ; c'est le produit couplé au platine qui variera. Le Pemetrexed (*Alimta*®) est le traitement de choix pour les adénocarcinomes. En cas de récurrence, le patient se verra proposer, en 2^e ligne, soit une nouvelle chimiothérapie, soit un traitement d'immunothérapie. « Prenons le cas d'une tumeur obstructive provoquant une insuffisance respiratoire : une immunothérapie ne pourrait pas agir suffisamment rapidement ; on préférera alors un traitement de chimiothérapie », explique le Dr Bouhaba.

Les possibilités thérapeutiques sont donc bien plus nombreuses qu'auparavant. Mais les stades 4 restent des maladies incurables et donc chroniques. « Notre objectif est de permettre au patient d'avoir la plus longue survie possible, mais également avec la meilleure qualité de vie. La séquence des traitements doit être agencée intelligemment dans ce double objectif. » Par ailleurs, au sein des stades 4, il faut désormais distinguer les maladies dites "oligométastatiques", qui, en raison de leur capacité métastatique limitée, n'affectent qu'un nombre réduit d'organes. « Ces maladies oligométastatiques ont un pronostic souvent plus favorable, en particulier quand une approche curative peut être proposée. En effet, les traitements à visée de contrôle local, comme la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique et l'ablation par radiofréquence des sites atteints, peuvent améliorer nettement la survie du patient. »

PETICT au 18F-FDG d'un patient atteint d'un NSCLC lobaire inférieur droit (flèche orange) avec métastase surrénalienne (flèche rouge) et carcinomateuse osseuse. Activité physiologique au niveau des reins et de la vessie témoignant de l'élimination du traceur.



L'immunothérapie : ces inhibiteurs de *checkpoints* qui font le buzz!



Un vent d'espoir

À ce stade, deux études en phase 3 ont démontré qu'un traitement de 2^e ligne par immunothérapie (*Nivolumab*) avait une efficacité supérieure à un traitement de chimiothérapie standard (*docetaxel*). Il s'agissait de patients traités pour un cancer non à petites cellules de stade avancé ayant donc déjà subi une première chimiothérapie. En termes de survie globale, la supériorité médiane qui a été constatée est de trois mois. « Il faut bien comprendre que ce chiffre est une moyenne peu représentative de l'augmentation réelle de survie que peut attendre un patient répondant bien au traitement », précise le Dr Sibille. « Le premier enseignement que l'on peut tirer de l'étude, c'est qu'en 2^e ligne de traitement, le taux de réponse est deux fois plus élevé qu'avec une deuxième chimiothérapie. Les patients chez qui l'immunothérapie ne produit aucun effet restent cependant la grande majorité, environ 80%. Ce sont les 20% restants qui, seuls, tirent les courbes vers le haut. Parmi ces 20% de patients qui ont été traités par immunothérapie, beaucoup sont suivis depuis au moins 24 mois et sont toujours en vie et en réponse. Ceci rappelle l'effet de plateau observé dans d'autres pathologies comme le mélanome. »

... en 2^e ligne de traitement, le taux de réponse est deux fois plus élevé qu'avec une deuxième chimiothérapie...

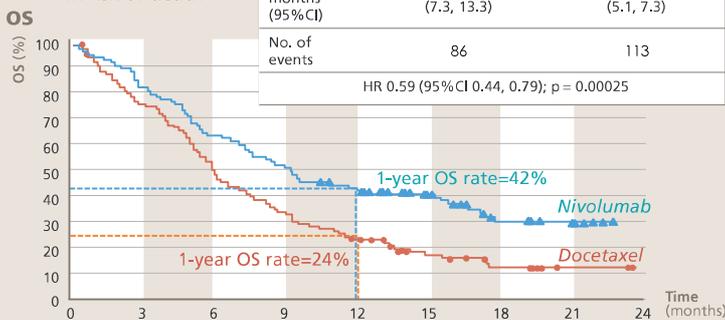
Le mécanisme immunitaire à l'œuvre

L'immunothérapie peut être de trois natures différentes : active, passive ou supportive. L'immunothérapie supportive consiste à donner à l'organisme un stimulant immunitaire non spécifique (comme l'*Interféron Gamma* ou l'*Interleukine 2*). L'immunothérapie passive vise une caractéristique particulière de la tumeur ; elle consiste à administrer un constituant de la réponse immunitaire, soit un anticorps (comme le *Cetuximab*), soit des cellules T. L'immunothérapie active peut intervenir à deux niveaux de la cascade immunitaire : en amont, grâce à un système de vaccin, et en aval, grâce à ce qu'on appelle des "*checkpoints inhibitors*". Le vaccin utilise les cellules présentatrices d'antigènes pour activer des défenses immunitaires spécifiques ; l'inhibiteur de *checkpoints*, quant à lui, désactive le mécanisme naturel par lequel notre organisme freine ou stoppe les défenses immunitaires afin d'éviter des réactions auto-immunes. « Les inhibiteurs de *checkpoints* vont forcer les défenses immunitaires à se maintenir en position "on" », explique le Dr Sibille. Il y a des inhibiteurs de *checkpoints* de plusieurs types, agissant à des étapes différentes du processus : les anti-CTLA4, d'une part, et, d'autre part, les anti-PDL1 et les anti-PD1. C'est à cette dernière catégorie (anti-PD1) qu'appartient le *Nivolumab*, indiqué en 2^e ligne, mais toujours en cours de négociation auprès de l'INAMI. D'autres études de phase III sont en cours pour tester l'efficacité des anti-PDL1, après des études de phase II très concluantes. « Quant à savoir si on peut coupler deux inhibiteurs de *checkpoints* différents, la stratégie fait l'objet d'études de phases précoces. L'efficacité semble réelle, bien qu'au prix d'une toxicité accrue. Par contre, la comparaison entre un versus deux inhibiteurs de *checkpoints* au sein d'une même population de patients n'a pas encore été faite. »

CHECKMATE 017: NIVO VS DOCE IN SQ NSCLC 2+L

41% reduction in risk of death

	Nivolumab (n=135)	Docetaxel (n=137)
mOS, months (95%CI)	9.2 (7.3, 13.3)	6.0 (5.1, 7.3)
No. of events	86	113
HR 0.59 (95%CI 0.44, 0.79); p = 0.00025		



Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Symbols represent censored observations

Spigel et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 8009
Brahmer J et al. N Engl J Med 2015

Les essais vaccinatoires : grosse déception !

Trois études vaccinatoires de phase III (couplant un antigène tumoral à immunostimulant) ont été menées sans toutefois se montrer efficaces, ni comme stratégie de prévention de la récurrence sur des patients opérés (étude *MAGRIT*), ni comme stratégie curative chez des patients métastatiques ou à un stade avancé inopérable (études *START* et *STOP*). Toutefois, un signal positif en termes de survie a quand même été enregistré sur un petit sous-groupe de patients, de sorte qu'une nouvelle étude visant cette seule catégorie a pu être entamée.

À quand un traitement d'immunothérapie de 1^{re} ligne ?

Le CHU participe actuellement à des essais cliniques portant sur d'autres inhibiteurs de *checkpoints* utilisés en 1^{re} ligne de traitement : l'*Atezolizumab*, l'*Avelumab* et le *Durvalumab*. Mais, « à ce stade, on n'est pas encore certain que l'immunothérapie soit la meilleure option pour les stades avancés en 1^{re} ligne de traitement. On l'espère, bien sûr, dans la mesure où la toxicité de l'immunothérapie est nettement moindre, globalement, que celle de la chimiothérapie. Mais le long délai d'action du traitement – et sans garantie de réponse – est aussi un élément qui entre en ligne de compte », nuance le Dr Sibille.

Les traitements ciblés



Il s'agit de traitements agissant sur une mutation bien précise de la cellule tumorale. « Dans la grande majorité des cas, les tumeurs concernées sont des adénocarcinomes. » précise le Dr Sibille. « On commence à identifier des cibles dans les autres types de cancers du poumon ; des études cliniques sont en cours. Mais il risque toutefois de s'écouler un certain temps avant que les médications correspondantes soient disponibles. » À ce stade, on dénombre trois molécules disponibles pour traiter de façon ciblée les adénocarcinomes. Sont ainsi ciblées : les mutations *EGFR* et les translocations *ALK* et *ROS1*, toutes mutuellement exclusives. « Il faut se rendre compte qu'il s'agit véritablement de "niches" de patients. Dans les populations caucasiennes, environ 10% des patients atteints d'adénocarcinomes sont "EGFR mutés", 3% sont *ALK* positifs et 1% *ROS1* positifs. On peut dire de ceux-là qu'ils ont vraiment de la chance dans leur malchance, car ces traitements leur permettent bien souvent de longues périodes de répit et avec une qualité de vie que n'égale aucun autre traitement. Dans ce domaine en rapide évolution, d'autres molécules ont été isolées pour d'autres mutations ; elles sont hélas rares et d'un coût très important. »

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR

Nous en sommes à la 3^e génération d'*EGFR-TKI* ou inhibiteurs de tyrosine kinase de l'*EGFR*. Ceux de 1^{re} génération, l'*Erlotinib* (*Tarceva*®) et le *Gefitinib* (*Iressa*®) ont commencé à être remboursés en 2010. L'*EGFR-TKI* de 2^e génération, l'*Afatinib* (*Giotrif*®), est un bloqueur dit "irréversible", donc d'une efficacité plus longue, et avec un spectre d'action un peu plus large. Une étude comparative entre 1^{re} et 2^e générations (toujours en attente de publication) s'annonce assez concluante, mais révélerait cependant une toxicité un peu plus grande de l'*Afatinib* au niveau digestif, ce qui exigerait une surveillance particulière. Quant à la 3^e génération d'*EGFR-TKI*, toujours à l'essai actuellement (en phase III), en plus des effets rencontrés par les deux premières générations, elle vise à contrer un phénomène de résistance régulièrement observé avec ces dernières. « Au bout d'environ neuf à douze mois de traitement par Erlotinib, Gefitinib ou Afatinib, le patient recommence souvent à manifester des symptômes et, au scanner, la tumeur montre une progression », explique le Dr Sibille. « Lorsque l'on examine ces lésions sur le plan de la biologie moléculaire, on s'aperçoit que les cellules tumorales peuvent avoir un profil génétique différent et présenter une autre mutation, comme la T790M, qui induit une résistance aux traitements ciblés de 1^{re} et 2^e générations. La question qui se pose alors est de savoir s'il est préférable de donner directement l'*EGFR-TKI* de 3^e génération (Osimertinib, par exemple) ou si, en termes de durée totale de survie, il vaut mieux prescrire d'abord les deux premières générations successivement. Une étude de phase I et deux études de phases II, viennent de démontrer l'efficacité de l'Osimertinib en 1^{re} ligne (EGFR+, T790M+) et en 2^e ligne (même population) avec un très long intervalle sans progression. »

Les inhibiteurs d'ALK

La 1^{re} génération de ces inhibiteurs est le *Crizotinib*, remboursé depuis plusieurs années déjà. Deux molécules de 2^e génération (*Ceritinib* et *Alectinib*) font actuellement l'objet d'essais cliniques. Ceux-ci montrent des signes très encourageants quant à leur action, notamment au niveau des métastases cérébrales, le cerveau étant un site de progression fréquent sous *Crizotinib*. En ce qui concerne les patients présentant la mutation *ROS1*, on ne dispose pas d'inhibiteurs spécifiques, mais le *Crizotinib* se montre assez efficace.



Dr Anne SIBILLE

Les traitements antiangiogéniques

Pour croître, les tumeurs ont besoin de néovascularisation. Il existe plusieurs points du processus proangiogénique sur lesquels on peut agir afin de l'inhiber. Trois médicaments destinés à être associés à une chimiothérapie ont ainsi été développés.

- Le **Bevacizumab** agit sur le facteur "VEGF" (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Le bénéfice médian de survie globale de 2 mois mis en évidence en 1^{re} ligne de traitement par l'étude américaine ne s'est pas vérifié dans l'étude européenne.
- Le **Ramucirumab** agit sur le récepteur du VEGF. Il a montré un bénéfice médian de survie globale de 1,4 mois en 2^{de} ligne de traitement, associé au docetaxel.
- Le **Nintedanib**, quant à lui, agit plus en aval encore de la cascade. Il n'a montré un bénéfice de survie globale (de l'ordre de 2,3 mois) que sur les patients atteints d'adénocarcinome et en association avec le docetaxel.

Les trois médicaments se sont par ailleurs révélés potentiellement très toxiques, de sorte qu'ils imposent une sélection drastique des patients. Doivent faire l'objet d'une exclusion d'office : les cancers épidermoïdes, les tumeurs trop proches des gros vaisseaux (risque d'hémoptysie massive), les tumeurs excavées, ainsi que les patients présentant une hypertension non contrôlée.

Les effets secondaires des traitements systémiques



Dr Astrid PAULUS



Lorsqu'on parle de traitements systémiques, on pense immédiatement aux chimiothérapies, mais les traitements ciblés et l'immunothérapie touchent également l'organisme dans sa globalité et produisent des effets secondaires qui, s'ils sont différents, doivent néanmoins être surveillés de près.

La chimiothérapie : pas de perte de cheveux systématique, mais des toxicités diverses, spécifiques à chaque classe de produits

La perte d'appétence pour les aliments est un des effets indésirables classiques des chimiothérapies. On dispose toutefois maintenant de médicaments qui permettent de contenir relativement bien les nausées et vomissements qui peuvent en être le corollaire. Quoique variable d'un individu à l'autre, la sensation de fatigue est également une plainte très fréquente des patients, et sans aucun remède efficace connu.

« Chaque famille de traitements chimiothérapeutiques a ses effets propres », fait observer le Dr Paulus. « Un point sur lequel on peut d'emblée se montrer rassurant c'est qu'une grande partie des chimiothérapies visant les tumeurs pulmonaires n'entraînent pas la chute des cheveux. Il faut s'attendre en revanche à des troubles hématologiques et neurologiques. Anémie, thrombopénie et immunodépression peuvent être contrecarrées grâce à de l'Érythropoïétine (EPO), à des transfusions de plaquettes et à des stimulateurs de croissance hématopoïétique. Plus problématiques, parce que difficiles à traiter et non réversibles, les troubles neurologiques peuvent occasionner hypoesthésies et paresthésies. Des troubles mnésiques peuvent également survenir, mais, le cancer et la fatigue pouvant être responsables du même type de problèmes, il n'est guère aisé d'en déterminer l'incidence et la gravité. »

Les thérapies ciblées : des effets gênants, mais très "gérables"

Prise orale journalière, absence de contre-indications alimentaires (le pamplemousse excepté)... Il n'y a pas de commune mesure entre ces médicaments et les chimiothérapies du point de vue de la qualité de vie du patient. C'est plus vrai encore lorsqu'on considère la relative bénignité de leurs effets secondaires. Avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (*Erlotinib*, *Gefetinib*, *Afatinib*), il s'agit surtout de problèmes

cutanés : éruptions acnéique, pousse anarchique des cils et, plus rarement, apparition de fissures ou de paronychies (inflammation des tissus péri-unguéaux, très douloureuse). Ces traitements sont aussi très photo-sensibilisants, obligeant les patients à user par tous les temps de protection solaire 50. « De façon générale, les EGFR-TKI exigent que les patients veillent constamment à l'hydratation de leur peau. Il existe des crèmes permettant de bien gérer les effets secondaires cités, pour autant toutefois que les patients soient compliants », précise le Dr Paulus. Des diarrhées intermittentes sont également signalées par environ 25 % des patients, mais il est rare qu'elles contraignent à l'arrêt du traitement.

Quant aux rares patients présentant la translocation *ALK* et traités avec le *Crizotinib*, plus de la moitié d'entre eux se plaignent d'un phénomène de persistance rétinienne (trouble de la vision consistant en une superposition d'images), mais qui tend à disparaître. Des troubles cardiaques ont également été décrits chez des patients jeunes.



Effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase

- A Rash cutané
- B Fissures
- C Paronychie

L'immunothérapie : des effets secondaires parfois sévères, mais rares

Le risque des traitements d'immunothérapie c'est la réaction inflammatoire auto-immune. Celle-ci pouvant toucher n'importe quel organe et se révéler très aiguë, patients et médecins doivent se montrer très réactifs. Face à une réaction auto-immune importante, on n'a d'autre choix, dans un premier temps, que de donner des immunosuppresseurs, qui contrecarrent malheureusement aussi les effets bénéfiques du traitement. Les corticoïdes étant contre-indiqués avec une immunothérapie, il faut commencer par donner des traitements symptomatiques et, si ce n'est pas suffisant, stopper temporairement l'immunothérapie. « Il a fallu nous habituer à la cinétique particulière de ces effets », concède le Dr Paulus. « Mais le vrai progrès tient dans leur incidence puisqu'ils ne touchent qu'un patient sur dix, contre neuf sur dix dans le cadre d'une chimio. Vu sous cet angle, on peut conclure à une bien meilleure tolérance de l'immunothérapie. »

Quelques effets à ne pas oublier

Avec le *Pemetrexed* (ne visant que les cancers non squameux) : des larmoiements (éventuellement de la conjonctivite) et, parfois, une prise de poids importante due à de la rétention hydrique et à une stimulation de l'appétit.

Avec le cisplatine : une toxicité rénale et une ototoxicité (acouphènes pouvant aller jusqu'à une perte d'audition irréversible si le traitement n'est pas diminué ou interrompu à temps).

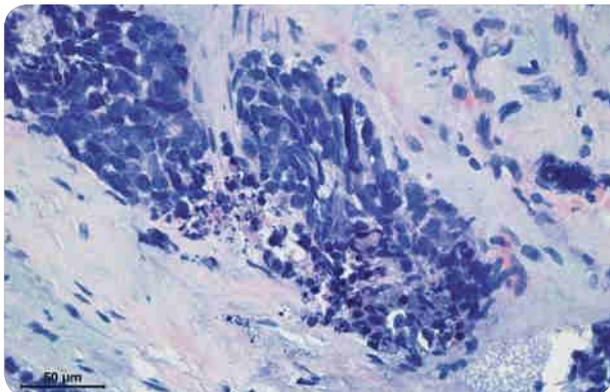
Le cancer du poumon à petites cellules : Le parent pauvre sur le plan thérapeutique

Dr Marie MARTIN



Un pronostic catastrophique

En relation avec certaines composantes particulières du tabac, ce type de cancer touche presque exclusivement des fumeurs (95%). Avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 5%, il s'agit du cancer bronchique ayant le moins bon pronostic, tous stades confondus. Certains symptômes laissent présager ce diagnostic : une progression rapide de la tumeur, une altération de l'état général, une hyponatrémie, un syndrome paranéoplasique (souvent neurologique) ou l'apparition rapide de métastases cérébrales. Mais seule l'analyse anatomopathologique peut en donner une confirmation certaine. Le cancer à petites cellules est heureusement relativement rare et son incidence globalement en baisse. « Selon les chiffres donnés par nos labos, ces tumeurs ne représentent plus actuellement que 3% de l'ensemble des cas pris en charge au CHU », précise le Dr Martin.



↑ Carcinome neuro endocrine peu différencié à petites cellules (carcinome à cellules en "grain d'avoine") : cellules en nappes discohésives ou en file indienne, avec nécrose.

Un doute quant à l'indication d'une lobectomie pour les tumeurs localisées

En raison de leur agressivité, l'immense majorité des cancers à petites cellules sont diagnostiqués à un stade avancé. Lorsque, par chance, on les découvre à un stade localisé, la question se pose de savoir si la maladie n'est pas déjà en voie d'évolution systémique, ce qui rendrait une chirurgie contre-indiquée. « Dans ce cas de figure, le traitement standard consiste à associer une chimio à de la radiothérapie », indique le Dr Martin. « Une chirurgie peut éventuellement être envisagée, mais uniquement pour les cas classifiés T1-2, N0, M0. »

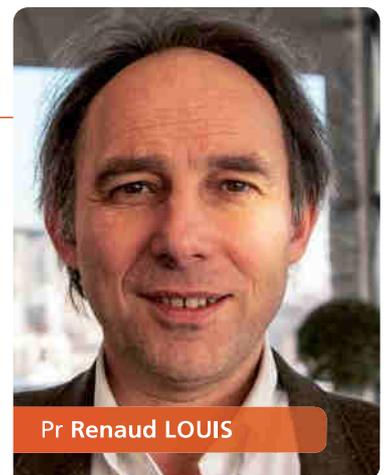
L'impuissance des nouvelles thérapeutiques pour les stades avancés

Lorsque la maladie peut être comprise dans un champ unique de radiothérapie, le patient est soumis à une association de radiothérapie et de chimiothérapie à visée curative. Si, au contraire, la maladie est étendue, le traitement standard est une association de platine et d'étoposide. Une seule chimiothérapie de nouvelle génération a montré une relative efficacité : le topotecan, validé en seconde ligne. « Bien que les études continuent de se poursuivre, les essais menés à ce jour en vue de développer des thérapies ciblées (anti-angiogénèse et traitements ciblant l'apoptose, la réparation de l'ADN ou la "signalisation cellulaire") n'ont pas donné de résultat. De nouvelles cibles ont toutefois été identifiées et les essais thérapeutiques se poursuivent. Nous attendons aussi avec impatience les données de l'immunothérapie. »

La recherche au CHU : diagnostic précoce et screening de masse

Le CHU participe actuellement à deux recherches en matière de diagnostic précoce du cancer du poumon. La première a été menée en partenariat avec une spin off wallonne appelée Volition. Elle vise à affiner et valider un test diagnostique basé sur la détection de nucléosomes dans le sang et, accessoirement, dans les expectorations. La seconde vient d'être entreprise en collaboration avec la Faculté de chimie de l'ULg dans le but de développer une technique diagnostique portant sur la composition des gaz exhalés. L'idée est d'établir un pattern biochimique des VOCs (volatile organic compounds) qui signeraient la présence d'un cancer pulmonaire. « Si cette recherche n'en est encore qu'à ses débuts, elle pourra tirer parti des avancées d'une autre recherche que nous menons au CHU – elle, en voie de finalisation – qui se fonde sur la même technique pour diagnostiquer les différentes formes d'asthme », précise le Pr Louis.

L'objectif visé par ces deux recherches est évidemment que les dépistages effectués actuellement de façon très ponctuelle par imagerie médicale sur un public jugé à risque puissent être remplacés par des tests simples, inoffensifs et moins chers, que l'on pourrait par conséquent réaliser à beaucoup plus large échelle. « Les fumeurs représentent 25% de la population belge », souligne le Pr Louis. « Il est impossible, en l'état actuel des choses, de soumettre ne serait-ce que la moitié d'entre eux à un dépistage régulier par scanner, pour des raisons à la fois de toxicité et de disponibilité des machines d'imagerie. Il est pourtant grand temps que l'on rattrape le retard accumulé en matière de dépistage par rapport à d'autres pathologies cancéreuses. Grâce à l'analyse sanguine et à celles des gaz exhalés, on pourrait effectuer un premier tri avant de rediriger les patients vers l'imagerie médicale. »



Pr Renaud LOUIS



Alexandra PAYE

Manuel oncologique et parcours de soins : l'équation réussie entre individualisation des traitements et prise en charge optimale de tous les patients



Alexandra Paye est coordinatrice de l' "Axe patient" pour l'Institut de cancérologie du CHU de Liège. Elle est chargée de constituer le "manuel oncologique du CHU", sorte de *vademecum* destiné à guider quotidiennement la pratique des équipes médicales de l'institution, mais aussi de déterminer des "parcours de soins", c'est-à-dire, pour chaque pathologie cancéreuse envisageable, le cheminement idéal de tout patient accueilli à l'Institut de cancérologie.

Le "manuel oncologique"

En ne considérant même qu'un seul choix thérapeutique relatif à un seul sous-type pathologique, il existe un large éventail de pratiques médicales recommandées par les guidelines internationales. Il ne suffit donc pas que les médecins d'un même centre hospitalier se réfèrent tous à ces recommandations internationales pour que leurs patients soient pris en charge de manière identique. « *Le travail qui a été entamé il y a plusieurs mois au sein de l'Institut de cancérologie consiste à sélectionner, pour chaque pathologie cancéreuse, la ou les options recommandées par les guidelines internationales que les médecins de notre institution jugent les plus adéquates et performantes, et ce, pour chaque étape de la prise en charge* », explique Alexandra Paye. « *Tous les médecins de la spécialité concernée sont appelés à participer au processus de délibération. Le principe de consensus présidant à la sélection finale et la compilation dans un manuel de toutes les pratiques retenues conféreront une certaine normativité à ces recommandations, chaque médecin s'engageant à se référer au manuel pour arrêter ses choix thérapeutiques, que ce soit au niveau du diagnostic, du traitement ou du suivi.* »

Les parcours de soins

Assurer à l'ensemble des patients d'un hôpital la prise en charge la plus uniforme possible par le biais de parcours de soins préétablis est une préoccupation qui s'inscrit dans une évolution constante des pratiques hospitalières à l'échelle internationale. Évolution que le législateur belge encourage, puisque plusieurs arrêtés royaux érigent désormais l'existence de parcours de soins en critère d'agrément des centres dédiés à l'oncologie. La portée de ces parcours de soins dépasse le strict cadre médical de la prise en charge des patients. Il s'agit de la chronologie idéale du parcours du patient au sein de l'institution, non seulement auprès des médecins des différentes spécialités, mais aussi auprès des intervenants chargés des soins de support (infirmières de liaison, psychologues, tabacologues, diététiciennes, esthéticiennes, etc.). « *Pour chaque étape, les intervenants sont précisément identifiés ainsi que les actions indispensables ; un délai maximal est également fixé entre les différentes étapes. Le parcours de soins va varier, pour chaque pathologie, en fonction du sous-type de cancer et du stade de la maladie. Par conséquent, en fonction du résultat de certains examens, on pourra basculer d'un parcours de soins vers un autre.* »

L'adhésion du patient au traitement

Ne pas confondre adhésion et complaisance !

Les progrès réalisés en termes de traitements ont fait du cancer bronchique une maladie pouvant être considérée comme chronique. « *Tous types et stades confondus, la survie des patients à cinq ans est d'environ 16 %* », rappelle le Pr Barthelemy. « *Cela signifie que, dans la grande majorité des cas, aucun traitement ne pourra être synonyme de guérison. C'est donc plus que jamais au patient qu'il revient d'évaluer le bénéfice des traitements proposés à l'aune de ses priorités et de l'espoir qui l'anime, et ce tout au long de la prise en charge. Cette autonomisation du patient dans le choix thérapeutique requiert, d'une part, une bonne appréciation de son niveau de littératie, c'est-à-dire de sa capacité à comprendre et à mobiliser les informations qui lui sont données, et, d'autre part, une grande honnêteté de la part des soignants. Cela suppose aussi que l'on dépasse le registre sémantique de la complaisance et que l'on considère désormais le patient, non plus comme plus ou moins obéissant, mais comme un partenaire à informer et, dans une certaine mesure, à instruire.* »

Une ligne de conduite pour l'ensemble des intervenants

« *Dans la mesure où l'engagement du patient est conditionné par une multitude de paramètres, le rôle de tous les intervenants concernés est de l'amener à les évaluer le plus correctement possible* », souligne le Pr Barthelemy. « *Que ce soit le médecin lorsqu'il avertit le patient de l'évolution possible de la maladie, l'infirmière de liaison lorsqu'elle détaille les contraintes pratiques du traitement, l'assistant social lorsqu'il précise les aides financières disponibles, le médecin traitant lorsqu'il envisage l'accompagnement du patient sur son lieu de vie en bonne intelligence avec les proches – et l'on pourrait en citer beaucoup d'autres... Tous les interlocuteurs du patient doivent constamment s'assurer que les informations dont dispose le patient sont suffisantes pour qu'il puisse adhérer librement au traitement proposé ou en cours.* »

L'infirmière de liaison : pour le patient, un point de repère essentiel !

→ Florence Neissen est l'infirmière de liaison en charge des patients atteints de cancer pulmonaire auxquels un traitement systémique a été prescrit. Voici six points qui résument sa mission, partagée entre organisation, information et écoute :

1 Vérifier la compréhension des informations reçues

Le premier contact entre l'infirmière de liaison et le patient se fait lors d'une consultation d'au moins une heure et demie, fixée immédiatement après l'annonce du diagnostic et du traitement préconisé par la COM. « Il s'agit d'un moment-clé de la prise en charge, car c'est là que se tisse le lien de confiance entre le patient et moi », souligne Florence Neissen. « Ma première préoccupation, lors de cet entretien, est de vérifier ce que le patient a retenu des informations qui lui ont été données par le médecin. Dans les jours et semaines qui suivent le diagnostic, l'état de stress du patient est tel qu'il y a souvent un monde de différence entre ce qui a été dit et ce qui a été intégré. Or, il est très important qu'il puisse anticiper les effets secondaires et autres désagréments liés au traitement, car l'objectif reste l'autonomisation. Une fois chez lui, il ne doit pas céder à la panique devant la moindre anomalie, mais être capable, au contraire, de poser les bons gestes au bon moment. »

2 Familiariser le patient à l'utilisation du carnet de liaison

Lors de cette première consultation, le patient se voit remettre son "carnet de liaison", une petite farde à anneaux contenant toute l'information utile à sa prise en charge et compartimentée par des intercalaires colorés et didactiques. « C'est un outil que j'exploite énormément », explique Florence Neissen. « On peut y rassembler tous les documents relatifs aux traitements, les demandes de prise de sang, les rendez-vous, les ordonnances, les calendriers avec les programmes de soins,... Le patient y trouve par ailleurs tous les numéros de téléphone qui peuvent lui être utiles ainsi que des fiches techniques détaillant les traitements et leurs effets secondaires. »

3 Rendre visite aux patients accueillis en hôpital de jour

C'est la plupart du temps en hôpital de jour que les patients reçoivent leur chimiothérapie. Or, cette étape du traitement ne requiert pas a priori la visite d'un médecin ; la visite de l'infirmière de liaison est donc très attendue. « Mon passage est l'occasion de faire le point sur les besoins du patient et sur la façon dont il tolère les effets secondaires. Parfois, on décide d'interpeler l'oncologue, parfois un rendez-vous sera fixé avec la psychologue ou un assistant social... En tout cas, même lorsque je ne reste pas très longtemps auprès d'eux, les patients sont généralement rassurés quand je passe les voir. »

Quelles sont les qualités d'une bonne infirmière de liaison ?

Florence Neissen : « Le maître-mot est "organisation", car il y a beaucoup de patients et les agendas sont très serrés. Il faut aussi une bonne mémoire des visages, des noms et des conversations. Mais compte tenu de l'angoisse à laquelle les patients sont confrontés, l'empathie et de grandes capacités d'écoute demeurent sans doute les qualités personnelles essentielles. À tout cela, il faut bien sûr ajouter, sur le plan plus strictement médical, une expérience de terrain de plusieurs années en oncologie et une connaissance approfondie de la pathologie traitée, sans lesquelles aucune prise en charge efficace du patient n'est possible, notamment quant à la gestion optimale des effets du traitement. »



4 Répondre à toutes les questions ou demandes du patient

Florence Neissen se veut avant tout disponible : « Je suis en quelque sorte le point de chute de tous les patients traités par chimiothérapie. Ils savent qu'ils peuvent m'appeler à n'importe quel sujet, de 8h30 à 17h, et parfois plus tard... Me contacter devient rapidement un réflexe. Il arrive même que certains patients ayant gardé mon numéro me donnent des nouvelles ou sollicitent ponctuellement mon aide, même longtemps après la fin du traitement. »

5 Être un relais entre le patient et les autres intervenants

En raison de sa relation privilégiée avec le patient, l'infirmière de liaison est naturellement amenée à servir de relais avec les autres intervenants. « En oncologie thoracique, nous avons la chance d'être une équipe très soudée où la communication est vraiment facile. En plus des réunions pluridisciplinaires qui ont lieu toutes les semaines, je suis fréquemment en contact avec les psychologues, les esthéticiennes sociales, l'équipe mobile de soins palliatifs, etc. »

6 Assurer les bilans intercycles

Un cycle de chimiothérapie est toujours suivi d'une consultation auprès de l'oncologue et, au bout de deux ou trois cycles, un bilan plus complet est réalisé (avec scanner ou PET-scanner, selon les desiderata du médecin). C'est l'infirmière de liaison qui coordonne ce bilan en prenant les rendez-vous pour le patient et en fournissant les demandes utiles aux différents services concernés.

Le rôle du psychologue en oncologie thoracique

Interview de Caroline Maréchal



En quoi peut consister le suivi psychologique que vous offrez aux patients ?

Caroline Maréchal : *L'idée est vraiment d'accepter chaque personne dans sa singularité et de prendre le temps de cerner ses besoins afin de lui offrir un espace "à lui" où il puisse s'exprimer sans crainte de choquer, de peiner, ou d'effrayer son interlocuteur. Il arrive qu'un seul entretien soulage le patient et qu'il n'éprouve pas le besoin d'un véritable suivi. Certaines demandes, au contraire, s'inscrivent dans la durée. L'angoisse récurrente liée au risque de récurrence et une incapacité complète de se projeter dans l'avenir, même à court terme, font partie des difficultés le plus souvent rencontrées. Être capable de profiter du moment présent exige parfois un réel apprentissage. On dispose bien de quelques techniques (de relaxation, par exemple), mais d'aucune recette toute faite... Et le véritable enjeu consistera toujours à montrer au patient comment exploiter ses propres ressources.*



Caroline MARÉCHAL

Une assistance psychologique est-elle systématiquement proposée à tous les patients ?

C. M. : *L'intérêt de systématiser le suivi psychologique des patients cancéreux est un grand sujet de questionnement pour notre profession. À l'heure actuelle, nous n'intervenons que si le patient en a exprimé le souhait. Il arrive que nous soyons sollicités par un membre de l'équipe soignante ou par un proche du patient, mais, dans ce cas, nous présentons clairement au patient le cadre de notre intervention, sans chercher à nous imposer. Pour bon nombre de personnes, le terme "psy" reste associé à une idée de déséquilibre mental, pour ne pas dire de folie. Ces personnes-là peuvent ressentir la visite du psychologue comme une forme de violence. D'autres encore pourraient en conclure que leur cas est plus désespéré que ce qu'ils croyaient... Un des objectifs vers lequel nous tendons avec le développement de l'Institut de cancérologie, c'est de ne pas considérer le patient seulement comme "objet de soins", mais de faire de sa prise en charge un parcours dont il est sujet à part entière ; cela vaut aussi pour la prise en charge psychologique. Tous les patients n'ont pas forcément besoin de l'aide d'un psychologue...*

Le conjoint ou les proches d'un patient peuvent-ils également bénéficier d'un soutien ?

C. M. : *Nous sommes également à la disposition des proches du patient, et cela même lorsque celui-ci ne ressent pas le besoin d'un soutien pour lui-même. Les entretiens peuvent avoir lieu en présence du patient, mais certaines personnes préfèrent être reçues individuellement. En effet, les couples ou les familles fonctionnent souvent dans une dynamique de protection réciproque qui pousse l'individu à dissimuler à l'autre sa propre détresse. Il est aussi possible d'offrir à chacun (patient et proche) un soutien individuel et distinct, soit en collaboration avec les collègues psychologues de l'institution, soit en référant à un psychologue extérieur.*

Quelles sont les spécificités de l'aide dont ont besoin les patients atteints d'un cancer du poumon ?

C. M. : *La première particularité de la prise en charge tient au fait que la pathologie touche un organe vital, dont on ne peut pas faire l'ablation totale. Les patients inopérables devront apprendre à vivre avec la tumeur. Il faut aussi évoquer la crainte de mourir par étouffement.*

Une deuxième particularité provient de ce que le diagnostic d'un cancer du poumon tombe souvent alors que la maladie est déjà à un stade avancé. Pour beaucoup de ces patients, le traitement est entamé d'emblée avec une intention palliative et non curative (ce qui ne veut cependant pas dire que l'issue fatale est forcément proche ou que seuls des soins de confort sont envisageables) et le travail d'acceptation sera donc plus compliqué. La troisième spécificité à souligner touche la délicate question du sevrage tabagique. On sait que, de façon générale, le tabac est nocif et diminue l'efficacité des traitements. Mais plusieurs autres questions se posent : celle, d'abord, de l'évaluation des conséquences d'un sevrage brutal (psychologiques comme physiologiques), celle ensuite, sur un plan plus éthique, du rapport coût/bénéfice, que ce soit à l'échelle collective de la sécurité sociale ou à l'échelle individuelle du patient, qui pourrait estimer qu'un hypothétique allongement de vie ne vaut pas qu'il sacrifie ce qui est peut-être pour lui un des derniers plaisirs de l'existence. Il n'est pas rare non plus qu'un sentiment de culpabilité se mêle au panel émotionnel inhérent à toute pathologie cancéreuse (colère, sentiment d'injustice ou d'impuissance,...).

C'est donc le plus souvent avec un corps affaibli et la perspective d'une issue fatale inéluctable que le patient fait appel au psychologue. À ce dernier de composer avec les sentiments en présence, éminemment variables d'une personne à l'autre, pour aider le patient à apprivoiser ses émotions et lui apprendre à vivre – et non seulement survivre – au jour le jour et avec une qualité de vie relativement préservée.

Hematology

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Janssen-Cilag NV



imbruvica[®]
(ibrutinib) capsules

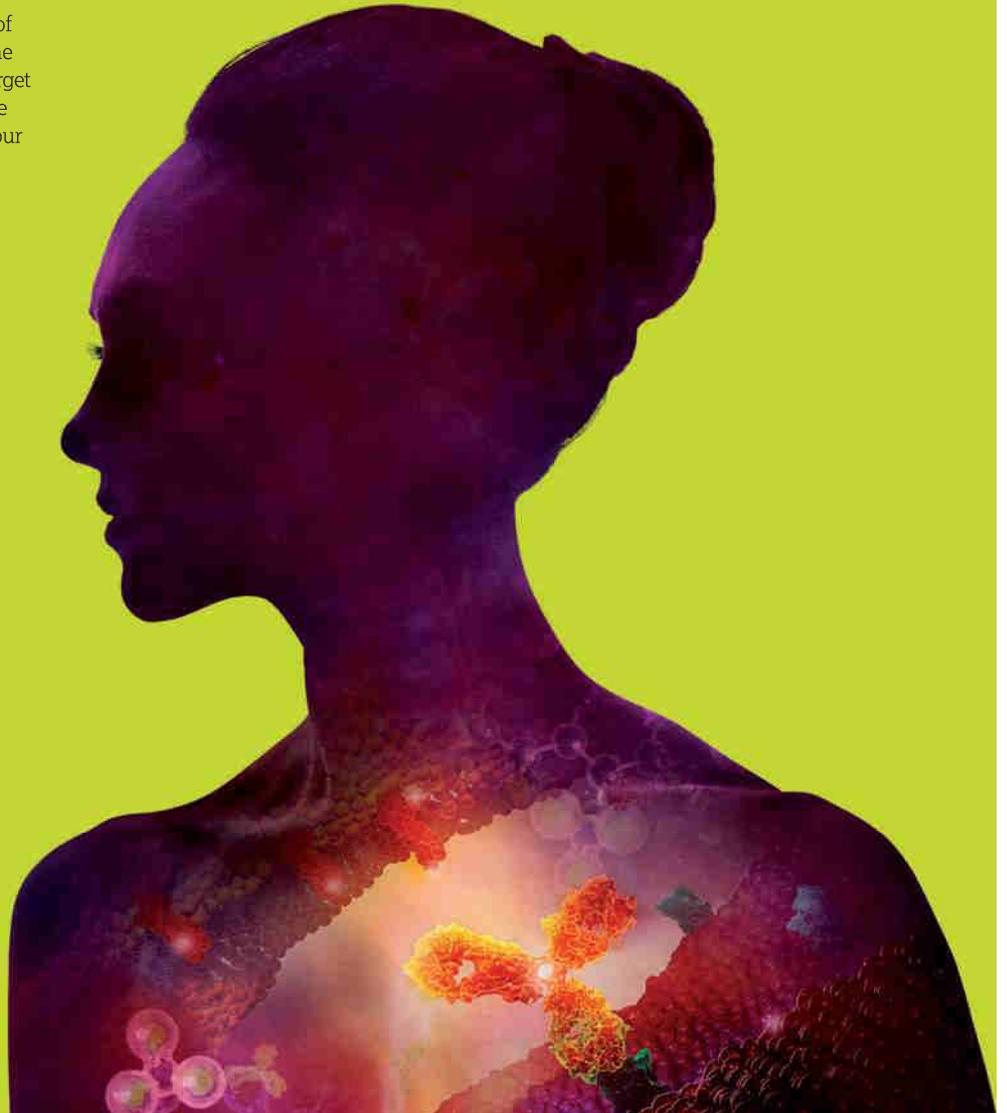
 **VELCADE**[®]
(bortezomib)

 **sylvant**[®]
siltuximab

DACOGEN[®]
decitabine for injection

Oncology combination therapies

AstraZeneca is investigating combinations of biologic and small molecule therapies for the treatment of cancer. These combinations target the tumour directly and some help boost the body's own immune system to induce tumour cell death.



Our 4-front offensive against cancer



Tumor drivers & resistance mechanisms

12 NMEs



DNA damage response

3 NMEs



**Armed antibodies/
Antibody drug conjugates**

3 NMEs



Immuno-oncology

5 NMEs