

Réflexions

en Médecine Oncologique

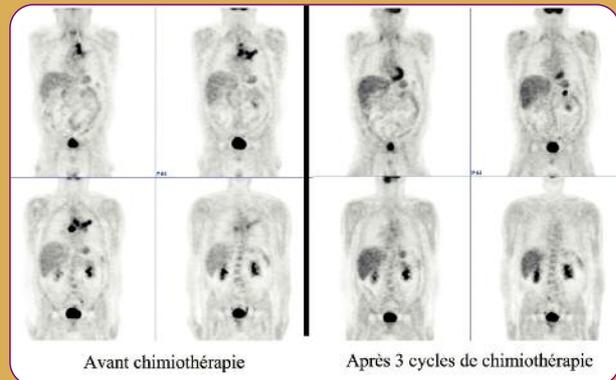
30

Tome 6
mai
2009

- ◆ **Soins infirmiers**
L'infirmière Assistante
en Pathologie Prostatique (APP)
- ◆ **Psycho-oncologie**
Décision thérapeutique
sous influence :
de l'intérêt du contre-transfert
et du travail pluridisciplinaire
- ◆ **Histoire de la cancérologie**
Histoire de la chimiothérapie
ou comment réparer une voiture
sans ouvrir le capot
- ◆ **Vaccination**
Vaccination antigrippale
en cancérologie

Dossier

Cancer du poumon non à petites cellules avec envahissement ganglionnaire médiastinal



Coordination scientifique :
Jean Trédaniel

4
Crédits
FMC
par an

Abonnez-vous maintenant à...

Réflexions

Abonnez-vous ! en Médecine Oncologique

Votre revue de FMC en oncologie
vous propose pour l'année 2009/2010

DOSSIERS

• 10 Dossiers
thématiques

pour

• 10 Parutions
annuelles
(Hors Juillet et Aout)

+ les numéros
spéciaux

RUBRIQUES

- Innovations thérapeutiques (5 fois par an)
- Savoir prescrire (8 fois par an)
- Psycho-oncologie (5 fois par an)
- L'article du mois (6 fois par an)
- Conduites à tenir (6 fois par an)
- Soins du support (8 fois par an)
- Soins infirmiers (5 fois par an)

◆ CONGRÈS
INTERNATIONAUX

◆ RENCONTRE
AVEC L'INDUSTRIE

◆ AGENDA

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Étranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :



Réflexions en Médecine Oncologique

Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSEY, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDEYER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris
Hervé CURE, Reims
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Véronique GUILLOT
Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2009

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

SOMMAIRE

DOSSIER

CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES AVEC ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE MÉDIASTINAL

- 75 Apport de la nouvelle classification TNM ——— L. Teixeira, S. Sebbagh, K. Kalai, S. Bucquet, J. Trédaniel
- 78 Quel rôle pour la 18FDG-TEP en 2009 ? ————— Fabien Vaylet
- 82 Place de l'échoendoscopie bronchique ——— V. Gounant, A. Lavole, M. Wislez, J. Assouad, J. Fleury-Feith
- 86 Stratégie thérapeutique — K. Kalai, S. Sebbagh, L. Teixeira, S. Bucquet, J. Trédaniel

SOINS INFIRMIERS

- 89 L'infirmière Assistante en Pathologie Prostatique (APP) ——— Florence Rabillon

PSYCHO-ONCOLOGIE

- 92 Décision thérapeutique sous influence : de l'intérêt du contre-transfert et du travail pluridisciplinaire ————— Benoît Lorne

HISTOIRE DE LA CANCÉROLOGIE

- 96 Histoire de la chimiothérapie ou comment réparer une voiture sans ouvrir le capot ——— Jérôme Alexandre

SAVOIR PRESCRIRE

- 99 Traiter par...Estramustine (Estracyt®, gélule à 140 mg) — Jean-Christophe Eymard

VACCINATION

- 102 Vaccination antigrippale en cancérologie ————— Pierre Loulergue

98 AGENDA

71,74 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif
Florence RABILLON, Cochin, Paris
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

Apport de la nouvelle classification TNM

*LUIS TEIXEIRA, SIHEM SEBBAGH, KHADIJA KALAI,
SÉBASTIEN BUCQUET, JEAN TRÉDANIEL*

Unité de cancérologie thoracique, Hôpital Saint-Louis, Paris

résumé

La 6^{ème} version de la classification TNM des cancers bronchiques primitifs, actuellement en vigueur, sera remplacée dans les mois qui viennent par la version numéro 7, issue d'un travail collectif des membres de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). A l'issue d'un travail portant sur près de 70 000 observations de cancer non à petites cellules, le groupe de travail a proposé une série de modifications qui portent essentiellement sur la définition des statuts T et M. Par contre, du fait d'un manque de puissance statistique, la définition du N n'a pas été modifiée. Il en résulte une modification, vers une plus grande complexité, des sous-groupes de patients répartis en stades. Toutefois, l'impact diagnostique et de choix thérapeutique de cette classification est probablement plus limité pour la catégorie des malades ayant un cancer localisé au thorax avec atteinte ganglionnaire médiastinale, N2 ou N3, puisque ceux-ci ne voient pas de changement dans leur identification.

mots-clés

Cancer bronchique primitif,
IASLC,
TNM,
Ganglion.

La survie des patients atteints d'un cancer du poumon reste médiocre et ne s'est que peu modifiée au fil des années. Elle est avant tout fonction, comme c'est le cas de tous les cancers, de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Le classement (« staging ») du cancer dans une catégorie prédéfinie repose sur l'identification de la taille, de la localisation et du degré d'invasion locale de la tumeur primitive, ainsi que sur la recherche d'un envahissement ganglionnaire régional et à fortiori de localisation(s) secondaire(s) à distance. Les objectifs d'un tel travail sont de standardiser la description des situations pathologiques, d'en refléter le pronostic, d'en orienter le traitement et, enfin, de faciliter la recherche clinique et la comparaison des résultats.



La classification TNM 1997

Ce classement est aujourd'hui défini par un système international de classification (International Staging System, ISS) qui suit le principe de la classification TNM mise au point en France par le Pr Denoix en 1946. Il est utilisé pour l'évaluation clinique des cancers bronchiques depuis 1974. Développé conjointement par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), ce système est basé sur l'analyse de plusieurs milliers de dossiers permettant de classer les malades en cohortes de pronostics relativement homogènes. Afin de rendre son utilisation plus pratique et de la simplifier, un regroupement par stades a été secondairement introduit. Cette classification a acquis, pour ce qui est du cancer du poumon, ses lettres de noblesse internationales dès 1986. Nous vivons encore actuellement sous le régime de la classification publiée par Mountain en 1997⁽¹⁾.

Malgré son grand intérêt, de nombreuses critiques ont été apportées à la classification TNM en vigueur. Il faut d'emblée souligner qu'elle a été construite à partir d'un collectif important de 5319 malades mais qui proviennent essentiellement de la même institution, le M.D. Anderson Cancer Center de l'Université du Texas où travaillait le Dr Mountain ; 968 malades, toutefois, avaient également été traités par le National Cancer Institute Cooperative Lung Cancer Study Group entre 1977 et 1982. La classification retenue n'a pas été validée avant son adoption par l'étude d'au moins un autre collectif de malades. Ces patients ont été pris en charge et explorés entre 1975 et 1988, de sorte que la majorité d'entre eux n'a pas bénéficié des techniques d'imagerie les plus modernes que sont la tomoden-

sitométrie, l'imagerie par résonance magnétique et, à fortiori, la scintigraphie par émission de positons. Enfin, et c'est peut-être le problème le plus important, il s'agit avant tout d'une série chirurgicale ancienne de sorte que les malades n'ont pas bénéficié des stratégies thérapeutiques modernes et, en particulier, des traitements combinés associant, selon une approche multidisciplinaire, plusieurs des modalités thérapeutiques aujourd'hui disponibles.

Mise en place de la 7^{ème} édition de la classification TNM

Dans ces conditions, l'IASLC (International Association for Study of Lung Cancer) a entrepris, dès 1998, un important travail de révision de la classification, le Lung Cancer Staging Project, afin de décrire la septième édition de la classification TNM des cancers bronchiques. Le groupe de travail chargé de ce projet a sollicité des institutions et groupes coopérateurs du monde entier afin de recueillir les données de patients traités entre 1990 et 2000. Des observations ont été regroupées en provenance de 46 sources dans plus de 19 pays. Au total 100 869 dossiers ont été transmis au groupe de travail, parmi lesquels 67 725 cas de cancer bronchique non à petites cellules étaient exploitables. L'Europe a fait preuve d'une réactivité importante puisque 40 059 dossiers ont été transmis, parmi lesquels l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) a fourni 2539 observations⁽²⁾.

Classification TNM des cancers bronchiques : version 7

À l'issue de l'analyse de tous ces dossiers, des propositions ont été faites par l'IASLC, publiées dans le journal de la société, le Journal of Thoracic Oncology (publications qui sont pour la plupart d'entre elles en accès libre sur le site www.jto.org), et qui ne concernent pas que les cancers non à petites cellules mais également les cancers à petites cellules ainsi que les tumeurs carcinoïdes et, plus récemment, la définition des critères d'invasion de la plèvre viscérale⁽³⁻⁹⁾. Cette classification révisée a été, en principe, acceptée par l'UICC et l'AJCC et sera officiellement mise en vigueur après une publication commune par ces deux organismes qui est attendue pour mai ou juin 2009.

Plusieurs modifications vont altérer le schéma actuel. Elles portent en fait sur la définition du T et du M, sans que le N ne soit affecté. Le regroupement en stades se trouve donc lui-même modifié.

Le nouveau statut du T

Les tumeurs T1 qui regroupent les cancers jusqu'à 3 cm, se voient subdivisés en T1a pour les cancers jusqu'à 2 cm et T1b entre 2 et 3 cm ; de fait, la survie à 5 ans de ces patients, lorsqu'ils ont été opérés est de 77 % pour les pT1a et de 71 % pour les pT1b ($p < 0,0001$). Les cancers T2 qui regroupent aujourd'hui les tumeurs de plus de 3 cm se voient répartis en T2a, de 3 à 5 cm et T2b, de 5 à 7 cm. Au delà de 7 cm, la tumeur est classée T3. La survie à 5 ans dans ces différents groupes étant respectivement de 58 % pour les pT2a, 49 % pour le pT2b et 35 % pour les pT3 ($p < 0,0001$). Par ailleurs, les cancers actuellement classés T4 en raison de la présence de plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe pulmonaire deviennent des T3. Dans un même mouvement de « down-staging », les cancers qui sont actuellement considérés comme métastatiques (M1) en raison de l'existence de localisations tumorales dans plusieurs lobes du même poumon redescendent dans le groupe des T4⁽²⁾.

Le nouveau statut du M

Jusqu'à présent, comme pour beaucoup de localisations diverses, le statut M était simple : soit il n'y avait pas de métastase et le cancer était M0, soit il y avait une dissémination à distance du cancer primitif et la tumeur était M1. Désormais, la situation sera un peu plus compliquée⁽⁵⁾. En effet, si le groupe M0 ne change (logiquement) pas, il n'en va pas de même pour le groupe M1 qui se trouve subdivisé en M1a qui associe désormais les épanchements pleuraux tumoraux, auparavant considérés comme T4, aux localisations tumorales dans le poumon controlatéral ; dès lors deviennent M1b les tumeurs qui s'accompagnent de localisations secondaires à distance du thorax.

Qu'en est il du statut N ?

Le statut ganglionnaire médiastinal, à l'instar de nombreuses autres tumeurs, prend pour le cancer du poumon une signification pronostique et thérapeutique toute particulière surtout lorsqu'on s'intéresse aux tumeurs localisées au thorax. Toutefois, malgré la masse de dossiers disponibles, le groupe de travail de l'IASLC n'a pas eu la possibilité, par manque de puissance statistique, de définir une nouvelle version du statut N qui se trouve le seul à rester inchangé⁽⁴⁾ ! Toutefois, les membres du groupe suggèrent de poursuivre le recueil de

T / M Version 6	T / M	N0	N1	N2	N3
	Version 7				
T1 (<= 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2 – 3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<= 5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5 – 7 cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 par invasion pariétale	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 du fait de plusieurs nodules dans le même lobe	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 par extension médiastinale	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 par atteinte d'autres lobes du même poumon	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 par atteinte pleurale	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 par atteinte du poumon controlatéral	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 par métastase extra thoracique	M1b	IV	IV	IV	IV

Tableau 1 : version 7 (2009) de la classification des cancers bronchiques primitifs. Les cellules marquées en gras soulignent les modifications intervenues par comparaison avec la version 6 (1997).

données afin d'étudier l'influence du nombre de zones ganglionnaires atteintes ; dans cette optique , les tumeurs classées N1a (une seule zone) auraient meilleur pronostic que les tumeurs N1b (plusieurs zones) ; il en irait d'ailleurs logiquement de même pour les tumeurs N2, elles-mêmes subdivisées en N2a et N2b. Dans cette optique, les données préliminaires montreraient que les cancers N1b partageraient le même pronostic que les cancers N2a. ?

Que deviennent les stades ?

Dans ces conditions, la classification en stades se voit également modifiée vers une plus grande complexité avec une augmentation du nombre de sous-groupes (**tableau 1**)⁽⁶⁾. Si l'on s'en tient aux cancers avec atteinte ganglionnaire médiastinale, c'est-à-dire les cancers N2 et une partie des N3 par atteinte ganglionnaire controlatérale qui définissent respec-

tivement la majorité des tumeurs classées en stade IIIA et IIIB, le nombre de modifications susceptibles d'avoir des sanctions thérapeutiques est relativement limité. En effet, seuls les cancers qui étaient classés IIIB du fait de la présence de plusieurs nodules dans le même lobe redescendent d'un cran au stade IIIA tandis que les tumeurs qui étaient classées M1 par atteinte d'autres lobes pulmonaires deviennent IIIB ; au contraire, les tumeurs qui étaient IIIB par atteinte pleurale deviennent M1a ; Mais dans ces deux cas, le traitement n'est pas modifié et repose toujours sur la chimiothérapie seule.

Au total

La version 7 de la classification TNM des cancers bronchiques, qui repose désormais sur un très grand nombre d'observations, s'est nettement complexifiée tout en permettant une meilleure stratification des malades dans des groupes de pronostic franchement différents et ne se recoupant pas. En ce sens, elle va améliorer la sélection des patients pour leur traitement, notamment dans les essais cliniques, tout en permettant une meilleure comparaison des résultats thérapeutiques. Paradoxalement, le manque de puissance statistique qui a amené à ne pas modifier le statut N permet une relative conservation des stades attribués aux cancers avec envahissement ganglionnaire médiastinal. ■

Conflits d'intérêts : sans objet

Points clés :

Les principaux changements de la version 7 de la classification IASLC

- les tumeurs T1 sont subdivisées en T1a et T1b par le critère de taille (+/- 2 cm),
- les tumeurs T2 sont subdivisées en T2a et T2b par le critère de taille (+/- 5 cm),
- les tumeurs de plus de 7 cm deviennent T3,
- les tumeurs T4 par présence de plusieurs nodules dans le même lobe que le cancer primitif deviennent T3,
- les tumeurs M1 par atteinte de plusieurs lobes du même poumon deviennent T4,
- les tumeurs T4 par atteinte pleurale deviennent M1a,
- les tumeurs M1 par atteinte du poumon controlatéral au cancer primitif deviennent M1a,
- les tumeurs M1 par métastase extra-thoracique deviennent M1b.

Références en page 81

Quel rôle pour la ¹⁸F-DG-TEP en 2009 ?

FABIEN VAYLET

Service des Maladies Respiratoires, HIA Percy, Clamart

introduction

Depuis son avènement dans la pratique clinique dans les années 1990, la tomographie par émission de positons (TEP) au Fluorodéoxyglucose (¹⁸F-FDG ou FDG) est devenu, aujourd'hui, un examen incontournable dans la prise en charge d'un cancer bronchique non à petites cellules, notamment pour l'appréciation de l'extension locorégionale ganglionnaire lors de la prise en charge initiale ou lors de son évolution sous traitement, du fait de ses performances diagnostiques, basées sur la reconnaissance de caractéristiques biochimiques ou moléculaires des cellules composant les tumeurs, supérieures à celles apportées par l'imagerie conventionnelle, tomодensitométrie (TDM) ou résonance magnétique (IRM).

mots-clés

¹⁸F-DG-TEP,
Envahissement,
Ganglionnaire médiastinal.

Sans revenir sur les bases physiopathologiques de la technique, ni les développements technologiques récents décrits dans de nombreux ouvrages, nous allons survoler son impact sur l'appréciation de l'**envahissement ganglionnaire médiastinal**.

Les performances de la ¹⁸F-DG-TEP y sont remarquables, encore améliorées par les caméras hybrides, et toujours supérieures aux résultats de la TDM. La sensibilité et la spécificité globale de la technique pour l'exploration des ganglions médiastinaux sont respectivement de 60 à 94 % et 77 à 91 % (*figures 1 et 2*). L'interprétation des données visuelles, ou aidées de la mesure du SUV, doit tenir compte, dans un cadre de probabilité radio-clinique de malignité, de la taille des ganglions, de leur siège, de la valeur du SUV et du ratio SUV ganglionnaire sur SUV tumoral, de la topographie de la tumeur primitive, centrale ou périphérique, de son type histologique, de son niveau de fixation isotopique. La valeur prédictive négative élevée pour les ganglions mesurant moins de 10 mm autorise à s'engager sur leur non

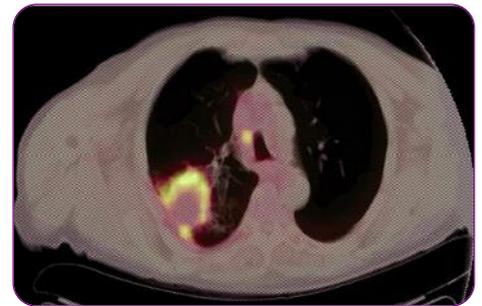


Figure 1 : Hyperfixation en loge de Baretty révélant une adénopathie suspecte.

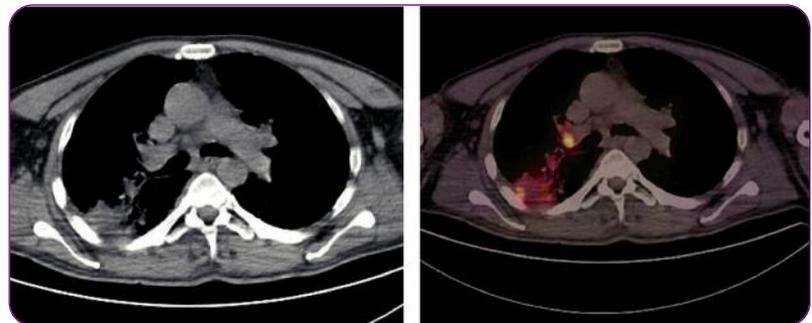


Figure 2 : Hyperfixation de la tumeur lobaire supérieure droite, d'une adénopathie hilare et d'une adénopathie médiastinale.



Figure 3 : Absence de fixation de l'adénomégalie sous carénaire en faveur de sa bénignité.

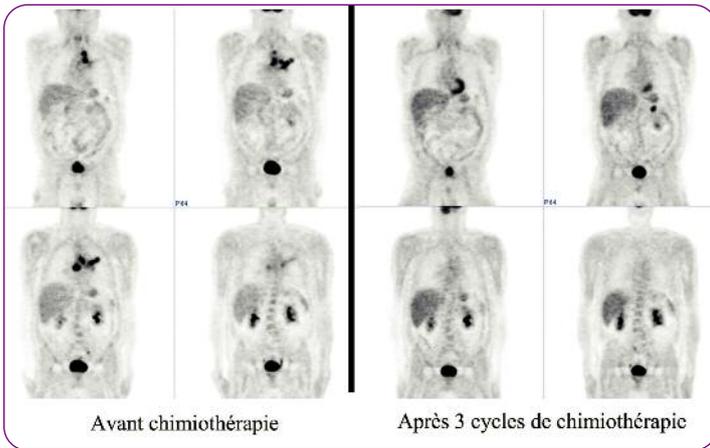
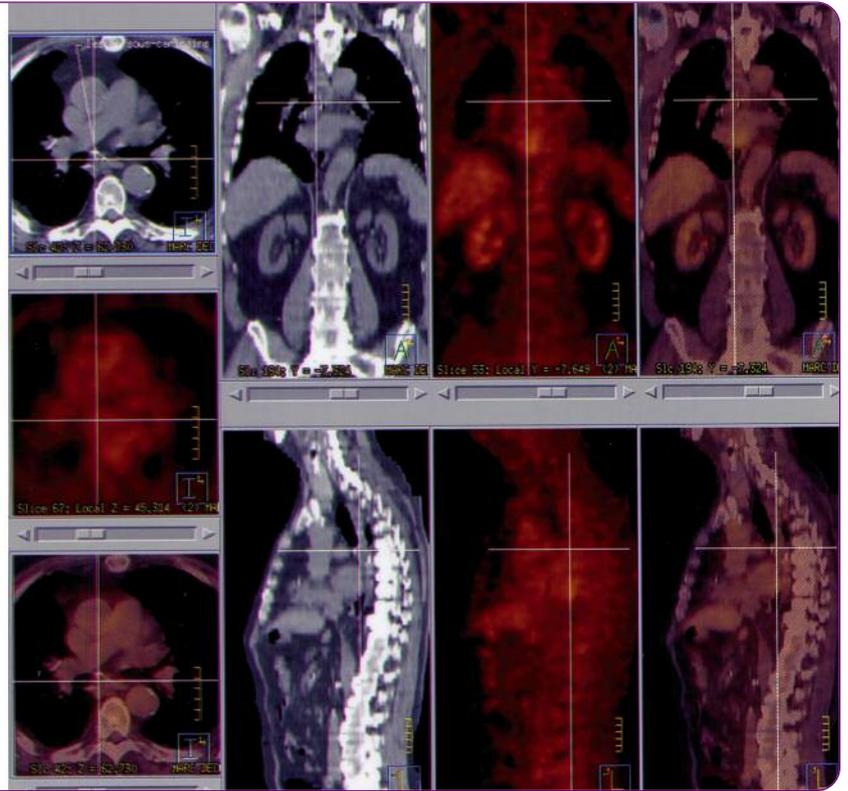


Figure 4 : Disparition des fixations parenchymateuses tumorales et médiastinales après 3 cures de chimiothérapie témoignant de son efficacité.

envahissement (figure 3), mais la faible valeur prédictive positive, liée aux faux positifs d'origine inflammatoire, impose d'obtenir une vérification histologique par médiastinoscopie ou par une méthode de ponction trans-pariétale ou endobronchique, échoguidée ou non. Ces données sont en accord avec les recommandations NICE 2005 et ACCP 2007 au fort niveau de preuve 1B.

Le développement d'une stratégie néo-adjuvante notamment dans les stades IIIA a permis de mieux définir le groupe de patients devant bénéficier d'un acte d'exérèse chirurgicale. **L'évaluation de l'action d'une chimiothérapie** repose sur des éléments cliniques et d'imagerie, ce d'autant que l'évaluation chirurgicale par médiastinoscopie semble difficile si une première médiastinoscopie a été réalisée dans le bilan initial. Les données TDM s'avèrent insuffisantes pour bien discriminer le groupe des répondeurs de celui des non-répondeurs. La ¹⁸FDG-TEP apporte, selon plusieurs études, une évaluation plus précise mais avec des paramètres statistiques devant faire analyser les résultats d'une TEP d'évaluation thérapeutique précoce avec un œil critique, notamment le niveau de SUV, le rapport SUV post-traitement sur SUV initial, les zones d'évaluation et conditions de mesures des SUV. La disparition de la fixation isotopique ou la chute importante du SUV (supérieure à 60%) semble plus fiable (figure 2), mais toute fixation résiduelle doit être évaluée avant de la considérer comme liée à un envahissement tumoral persistant. La prudence reste de mise. Afin d'éviter les interférences liées aux effets des traitements, l'évaluation de la réponse thérapeutique par la TEP-FDG doit être effectuée plus de 3 semaines après la fin d'une cure de chimiothérapie et plus de 4 mois après la fin d'une irradiation (niveau de preuve D). Des études complémentaires sont requises pour documenter la valeur prédictive

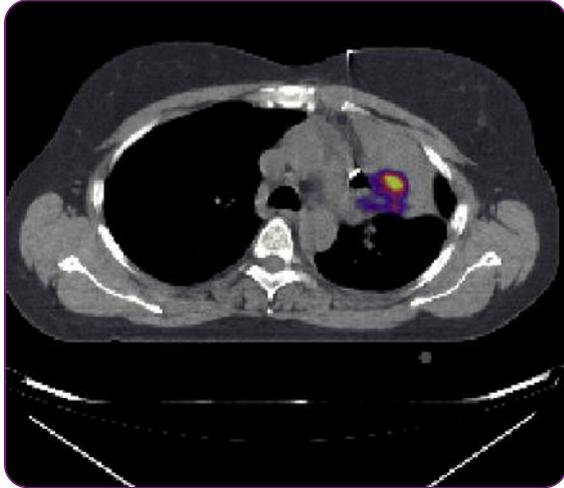


Figure 5 : Hyperfixation tumorale isolée délimitant la zone d'atélectasie. Absence de fixation ganglionnaire associée.

de la TEP-FDG en termes de survie des patients dans cette indication (accord d'experts).

La ¹⁸FDG-TEP a également sa place dans la **délimitation des champs de radiothérapie**. Plusieurs études ont montré l'impact de cette technique avec une meilleure définition des champs de radiothérapie par rapport aux seules données TDM, notamment dans l'analyse différentielle : zones tumorales-atélectasie (figure 5). L'analyse des ganglions médiastinaux plus fine par la TEP permet d'inclure ou d'exclure des ganglions malins ou sains, et ainsi de mieux limiter la taille des champs, et donc la toxicité tout en donnant la possibilité d'augmenter la dose afin d'obtenir un meilleur contrôle local. Le risque de faux positifs inflammatoires et de faux négatifs par insuffisance de détection isotopique expose au danger de définir de trop grand champ et de négliger des ganglions malins. L'impact clinique réel reste à évaluer.

Dans l'**évaluation des récidives et de la maladie résiduelle** d'un cancer broncho-pulmonaire. Il n'existe pas d'attitude standard, la TEP-FDG peut être employée pour le diagnostic différentiel entre récidive ou maladie résiduelle et fibrose post-thérapeutique, à condition de respecter un délai de 4 mois après la fin de la radiothérapie (niveau de preuve B2). Des études complémentaires sont requises en TEP-FDG pour affiner les critères de diagnostic différentiel précoce entre récidive ou maladie résiduelle et fibrose post-thérapeutique, compte tenu de la diversité des remaniements anatomiques broncho-pulmonaires possibles (accord d'experts).

Plusieurs études évaluent l'**impact de l'inclusion d'une ¹⁸FDG-TEP dans le staging pré-thérapeutique**. Par la mise en évidence d'un envahissement ganglionnaire inattendu ou de métastases insoupçonnées, la TEP induit des changements

de stratégie variant de 13 à 38 % sur les données les plus récentes parmi les stades III, dus à des sur ou des sous staging : abandon ou recours à la chirurgie, passage d'une stratégie curative à un traitement palliatif,.....

L'importance de ces chiffres et leur impact économique confortent l'attitude de réaliser une ¹⁸FDG-TEP associée à une imagerie cérébrale chez tous patients porteurs d'un cancer bronchique. Les dernières limites de la TEP-FDG concernant les faux positifs ganglionnaires pourront sans doute être repoussées dans l'avenir grâce aux traceurs plus spécifiques mais peut-être également grâce aux appareillages hybrides TEP-IRM. En effet, Morikowa a montré récemment que les performances diagnostiques de la TEP-FDG et de l'IRM en séquence courte inversion-récupération (STIR) sont identiques et même majorées lorsque les différentes informations sont combinées. Des résultats identiques et encourageants ont été décrits en IRM de diffusion. ■

Conflits d'intérêts : aucun

A retenir :

La valeur prédictive négative élevée.

- **Place de la TEP-FDG dans le bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires :** La TEP-FDG est indiquée pour la détermination de l'extension locorégionale des cancers broncho-pulmonaires bien que certaines adénopathies inflammatoires (sarcoïdose, anthracose en particulier) puissent être à l'origine de faux positifs.
- **Place de la TEP-FDG dans l'optimisation des volumes irradiés :** Il n'existe pas d'attitude standard, mais la TEP-FDG peut être réalisée en complément de la tomodensitométrie, afin d'optimiser la définition des volumes irradiés en oncologie broncho-pulmonaire.
- **Place de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des cancers broncho-pulmonaires :** Il n'existe pas d'attitude standard. La TEP-FDG peut être utilisée pour évaluer précocement la réponse tumorale aux traitements antinéoplasiques dans les cancers broncho-pulmonaires. Afin d'éviter les interférences liées aux effets des traitements, l'évaluation de la réponse thérapeutique par la TEP-FDG doit être effectuée plus de 3 semaines après la fin d'une cure de chimiothérapie et plus de 4 mois après la fin d'une irradiation.
- **Place de la TEP-FDG dans l'évaluation des récidives et de la maladie résiduelle d'un cancer broncho-pulmonaire :** Il n'existe pas d'attitude standard, mais la TEP-FDG peut être employée pour le diagnostic différentiel entre récidive ou maladie résiduelle et fibrose post-thérapeutique, à condition de respecter un délai de 4 mois après la fin de la radiothérapie.

RÉFÉRENCES

- 1- Maszelin P, Foehrenbach H., Vaylet F., et coll. Tomographie par émission de positons en pneumologie. *Encycl. Med. Chir Radiodiagnostic-Coeur-Poumon*, Elsevier SAS, Paris 32-500-D-10, 2003,23p.
- 2- Standards, Options, Recommendations: Utilisation de la tomographie par émission de positons au 18FDG en cancérologie. *Bull Cancer* 2003 ; 90, février 2003, numéro spécial, S23-S41.
- 3- Silvestri G., Gould MK., Margolis ML., et coll. Non invasive staging of non small lung cancer. *ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2007;132 (3):179S-200S.
- 4- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et coll. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49:480-508
- 5- Gould MK., Kuschner WG., Ryzak CE., et coll. Test performance of positon emission tomography and computed tomography for mediastinal staging with non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern. Med.* 2003; 139(11): 879-92..
- 6- Birim O., Kappetein AP., Stignen T., Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non small cell lung cancer. *Ann.Thorac.Surg* 2005;79(1):375-8
- 7- De Langen AJ, Rajmakers P, Riphagen I, et coll. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.2.
- 8- Nomori H, Watanabe K, Ohtusuka T, et coll. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1087-92.
- 9- Verhagen AF, Bootsma GP, Tian-Heijnen VC, et coll. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004;44:178-81.
- 10- Von Schulthess GK, Hany TF. Imaging and PET-PET/CT imaging. *J Radiol.* 2008;89:438-47
- 11- Eschmann SM., Friedel G., Paulsen F. et coll. Repeat 18F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;55:165-71..
- 12- Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, et coll. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1432-41.
- 13- Macmanus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et coll. Use of PET and PET/CT for Radiation Therapy Planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol.* 2009;91:85-94
- 14- Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et coll. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008;3:6-12.
- 15- Spiro SG., Buscombe J., Cook G., et coll. Ensuring the right PET Scan for the right patient. *Lung cancer* 2008;59:48-56.
- 16- Zhao B, Schwartz LH, Larson SM. Imaging surrogates of tumor response to therapy: anatomic and functional biomarkers. *J Nucl Med.* 2009;50:239-49
- 17- National Collaborating Centre for Acute Care. *Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2005.
- 18- Roberts KB, Manus MP, Hicks RJ, Rischin D, Wirth A, Wright GM et al. PET imaging for suspected residual tumour or thoracic recurrence of non-small cell lung cancer after pneumonectomy. *Lung Cancer.* 2005;47:49-57
- 19- Vaylet F., Riviere F., LeFloch H., et coll. Place de la 18FDG-TEP dans le diagnostic et la surveillance des cancers bronchiques. *Rev.Mal.Resp* 2007;24 :6S35-39.
- 20- Bonardel G, Vedrine L, Aupee O, et coll. Evaluation of therapies in oncology by positron emission tomography: towards therapeutical personalization. *Bull Cancer.* 2009;96:213-26.
- 21- Mac Manus M, Hicks RJ. The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:1298-306.
- 22- Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et coll. The impact of positron emission tomography (PET) on expected management during cancer treatment: findings of the National Oncologic PET Registry. *Cancer.* 2009 Jan 15;115:410-8.
- 23- Morikawa M, Demura Y, Ishizaki T, et coll. The effectiveness of 18F-FDG PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *J Nucl Med.* 2009;50:81-7.
- 24- Nomori H, Mori T, Ikeda K, et coll. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:816-22

RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE "APPORT DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION TNM" PAGE 75

1. MOUNTAIN CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
2. GROOME P, BOLEJACK V, CROWLEY J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours (IASLC staging article). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
3. RAMI-PORTA R, BALL D, CROWLEY J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer (IASLC staging article). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
4. RUSCH V, CROWLEY J, GIROUX D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer (IASLC staging article). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612.
5. POSTMUS P, BRAMBILLA E, CHANSKY K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer (IASLC staging article). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693.
6. GOLDSTRAW P, CROWLEY J, CHANSKY K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
7. SHEPHERD FA, CROWLEY J, VAN HOUTTE P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.
8. TRAVIS WD, GIROUX D, CHANSKY K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213-1223.
9. TRAVIS WD, BRAMBILLA E, RAMI-PORTA R, et al. Visceral pleural invasion: Pathologic criteria and use of elastic stains: Proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1384-1390.

Place de l'échoendoscopie bronchique

VALÉRIE GOUNANT^(1,2), ARMELLE LAVOLE⁽¹⁾, M. WISLEZ⁽¹⁾,
JALAL ASSOUD⁽²⁾, JOCELYNE FLEURY-FEITH⁽³⁾

1 : Service de Pneumologie et réanimation respiratoire,

2 : Service de Chirurgie Thoracique

3 : Service d'Histologie Biologie tumorale

Hôpital Tenon, Paris

Université Pierre et Marie Curie

résumé

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent environ 85 % de l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires. Environ 10 % d'entre eux ont une extension médiastinale homolatérale sans extension métastatique à distance (stade IIIA N2). Notre objectif est de définir la place de l'échoendoscopie bronchique dans la prise en charge des patients présentant un CBNPC de stade IIIA N2. Dans un premier temps nous présenterons la technique, ensuite, nous la situerons par rapport aux autres méthodes de l'évaluation de l'extension médiastinale ; enfin, nous préciserons sa place dans le bilan initial du CBNPC et, pour finir, nous aborderons l'intérêt potentiel de cette technique dans le bilan de ré-évaluation après traitement d'induction.

mots-clés

CBNPC,
Ebus-TBNA,
Cancers bronchiques non à petites cellules

L'échoendoscopie bronchique
avec ponction en temps réel (EBUS-TBNA)

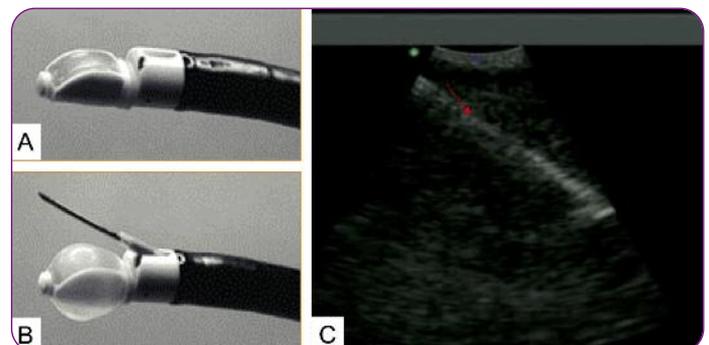
L'échoendoscopie bronchique avec ponction en temps réel (EBUS-TBNA) (Figure 1) est une technique récente, permettant des ponctions, le plus souvent ganglionnaires, sous contrôle échographique, en temps réel. Marquée CE en 2004 et approuvée en 2006 par la Food and Drug Administration, cette technique a considérablement élargi le champ de l'endoscopie dans la stadification médiastinale. En France, elle est en plein développement (environ 25 centres équipés début 2009). Un fibroscope souple (Olympus BF type UC160F) de 6,7 mm de diamètre, avec une sonde d'échographie à son extrémité (7,5 MHz de fréquence) associée à un doppler, est introduit dans l'arbre trachéo bronchique, le plus souvent par voie buccale. Le canal opératoire de 2 mm autorise l'introduction d'une aiguille dédiée permettant les ponctions sous repérage en temps réel après avoir distingué les vaisseaux environnants en utilisant si nécessaire le doppler. Les EBUS-TBNA peuvent être réalisées en ambulatoire sous anesthésie locale. Les aires ganglionnaires (Figure 2) 2R, 2L, 4R, 4L, 7 ainsi que les régions hilaires peuvent être prélevées. Une méta analyse (Figure 3), regroupant 11 études, est en cours de publication rapportant une sensibilité supérieure à 90 %, encore améliorée en cas d'examen cytologiques extemporanés^[1]. Aucune complication majeure n'est

Figure 1 :

A: échoendoscope
bronchique
(Olympus®)

B: échoendoscope,
ballonet gonflé,
aiguille 22 G sortie

C: aiguille
hyperéchogène au sein
du ganglion



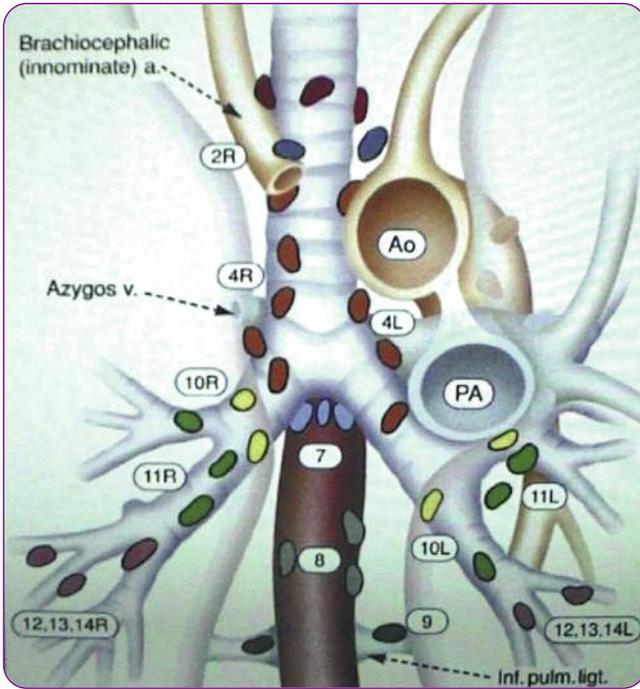


Figure 2 : Aires ganglionnaires selon Mountain

signalée dans cette méta-analyse. Cependant, 2 cas cliniques, publiés très récemment, signalent des complications infectieuses suite à des ponctions échoguidées^[2]. La technique d'échoendoscopie bronchique peut être d'apprentissage difficile. Le fibroscopiste doit se familiariser avec la vision à 30° et l'image échographique. Les équipes de Lille et Saint Quentin ont rapporté leur première année d'expérience^[3]. Cent trois échoendoscopies ont été réalisées permettant chez 92 patients la réalisation de ponctions ganglionnaires. Chez 2 patients il n'a pas été possible de passer les cordes vocales et chez 7 patients les adénopathies n'ont pas été retrouvées en échographie. Chez 68,5 % des patients ayant bénéficié de ponctions ganglionnaires, du matériel effectivement ganglionnaire était obtenu. Ceci illustre la difficulté de l'apprentissage et souligne la nécessité de centres experts.

Dans notre série de 97 EBUS-TBNA, la sensibilité est de 91 %, la spécificité et la VPP de 100 %, la VPN de 75 % et l'exactitude du test de 92 %. Dans notre expérience, la réalisation de l'EBUS-TBNA chez le sujet insuffisant respiratoire chronique est possible, de même, chez le sujet prenant de l'acide salicylique. Chez les patients ayant bénéficié d'une irradiation médiastinale, l'examen est réalisable et la morbidité ne semble pas accrue, contrairement à la médiastinoscopie.

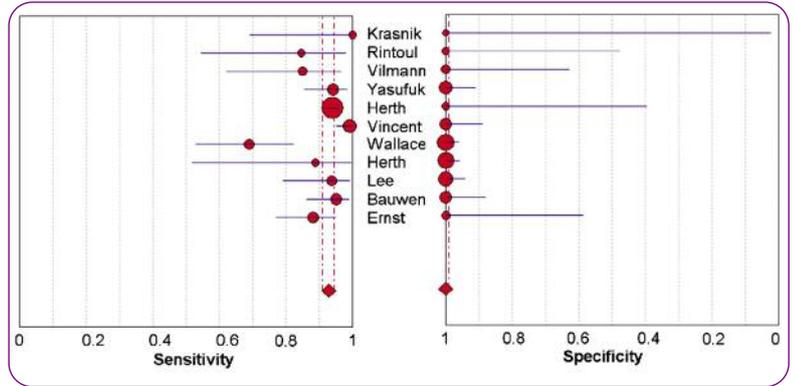


Figure 3 : Méta-analyse EBUS-TBNA [1]

Place de l'EBUS-TBNA par rapport aux autres techniques dans la stadification médiastinale

Le scanner thoracique avec injection de produit de contraste a une sensibilité médiocre (61 %) pour détecter la présence d'adénopathies médiastinales métastatiques avec une spécificité de 79 % selon la méta-analyse de Gould^[4].

Les performances de **la TEP-TDM** sont supérieures au scanner avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 90 %^[4,5]. La valeur prédictive négative de la TEP pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire médiastinale est de 96 %. La valeur prédictive positive est imparfaite de 44 à 75 %.

La médiastinoscopie reste pour l'instant le gold standard. Elle permet théoriquement d'accéder aux ganglions siégeant en prétrachéal (station 1 et 3), latérotrachéal (stations 2R, 2L, 4R et 4L) et sous carénaire antérieur (station 7). Les ganglions sous carénaires postérieurs (7), du médiastin inférieur (8, 9), de la fenêtre aorto-pulmonaire (5) et du médiastin antérieur (6) ne sont pas accessibles par cette technique. La sensibilité de l'examen pour détecter un envahissement ganglionnaire métastatique est de 80 % avec un taux de faux négatif estimé à 10 %. La morbidité est de 2 % et la mortalité est évaluée à 0,08 %. EBUS-TBNA et médiastinoscopie ont été comparées dans une étude prospective chez 66 patients^[6]. Dans cette série, les performances de l'EBUS sont significativement supérieures à celles de la médiastinoscopie pour évaluer le staging ganglionnaire des CBNPC (91 vs 78 %, $p=0,007$). C'est l'aire sous carénaire qui est significativement mieux explorée par l'EBUS, il n'a pas été noté de différence significative entre les 2 techniques dans les autres aires ganglionnaires. Les sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative sont respectivement de 87 %, 100 % et 78 % pour l'EBUS et 68 %, 100 % et 59 % pour la médiastinoscopie.

Les ponctions à l'aiguille de Wang, non échoguidées, gardent un intérêt au niveau de l'aire sous carénaire. En effet, les performances des ponctions échoguidées sont très nettement supérieures à celles des ponctions à l'aiguille de Wang sauf au niveau de l'aire sous carénaire^[7]. Ces données sont issues d'une étude randomisée comparant les ponctions non échoguidées aux ponctions échoguidées. La sensibilité n'est pas significativement supérieure au niveau de l'aire 7 (74 % versus 86 %) mais statistiquement significative au niveau des autres aires médiastinales (58 % versus 84 %, $p < 0,001$).

L'échoendoscopie oesophagienne (EUS) permet de prélever les aires 5, 7, 8 et 9. Cet examen requiert le plus souvent une anesthésie générale. Une méta analyse^[8], publiée en 2007, regroupe 18 études avec une sensibilité de 83%. Les 8 études sélectionnant uniquement les patients présentant des adénopathies médiastinales sur la TDM thoracique ont une sensibilité globale de 90 %. Pour améliorer la stadification médiastinale, certains centres^[9] pratiquent à la fois l'EUS et l'EBUS dans le même temps opératoire. Ces techniques se complètent mais les associer alourdit considérablement la procédure.

La médiastinotomie antérieure, la thoracoscopie et la thoracotomie gardent des indications dans l'exploration du médiastin.



Place de l'EBUS-TBNA dans le bilan initial du CBNPC

Sa place est double : d'une part dans la stadification ganglionnaire des patients présentant un CBNPC prouvés de stade IIIA N2 sur la TDM ou la TEP-TDM (cette place est reconnue) ; d'autre part, dans le **diagnostic** de CBNPC suspectés.

La place de l'EBUS-TBNA dans la stadification ganglionnaire des patients présentant un CBNPC prouvés de stade IIIA N2 sur la TDM ou la TEP-TDM est reconnue.

Les recommandations internationales de l'American College of Chest Physicians^[10] et de l'European Society of Thoracic Surgery^[11] soulignent la nécessité d'obtenir une preuve cyto ou histologique de l'envahissement ganglionnaire, en l'absence de métastase à distance, à l'exception des envahissements massifs du médiastin (ganglions non individualisables et non mesurables). En effet, les examens d'imagerie sont insuffisants pour affirmer avec certitude l'envahissement médiastinal. Donc, en cas d'adénopathie(s) individualisable(s) et mesurable(s) (≥ 10 mm dans le plus petit diamètre), sans métastase à distance, l'envahissement ganglionnaire doit être affirmé ou infirmé par une technique invasive. De même, en cas de tumeur centrale, d'adénopathie hilare ou de ganglion

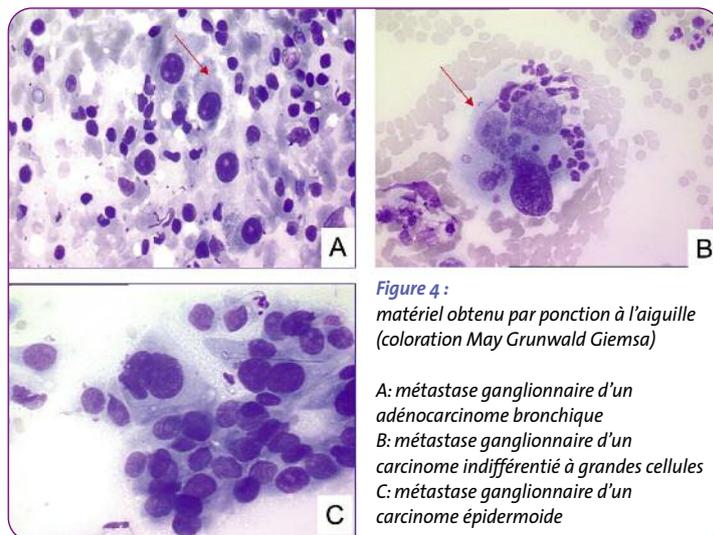


Figure 4 :
matériel obtenu par ponction à l'aiguille (coloration May Grunwald Giemsa)

A: métastase ganglionnaire d'un adénocarcinome bronchique
B: métastase ganglionnaire d'un carcinome indifférent à grandes cellules
C: métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde

fixant le FDG, le médiastin doit être vérifié. L'EBUS a une place pour explorer les aires latéro trachéales droite et gauche, haute et basse, ainsi que l'aire sous carénaire. La VPN varie entre 60 et 90 % selon les équipes, un résultat négatif devra être vérifié par une technique plus invasive.

La place de l'EBUS-TBNA dans le diagnostic des CBNPC suspectés est à définir. Il existe deux cas de figures :

- Le CBNPC non diagnostiqué par la fibroscopie standard, associé à une adénopathie hilare ou médiastinale. Si cette adénopathie est envahie, l'EBUS apportera à la fois le diagnostic et le stade ganglionnaire.
 - Les tumeurs proximales, juxta bronchiques, pour lesquelles la fibroscopie bronchique standard est non contributive. L'EBUS peut repérer la tumeur qui est ensuite ponctionnée.
- Du fait des aiguilles utilisées (22G), le matériel obtenu par les ponctions est exigu, le plus souvent de nature cytologique. Certains cliniciens expriment des craintes à l'idée que le diagnostic repose sur des prélèvements cytologiques d'autant que les traitements dépendent maintenant du sous type de CBNPC. Si le matériel est suffisant, les pathologistes compétents en oncologie thoracique peuvent différencier un adénocarcinome, d'un carcinome à grandes cellules, d'un carcinome épidermoïde (**Figure 4**). De plus, si les ponctions sont riches, le matériel peut être utilisé pour des immunomarquages en cytométrie de flux ou inclus en paraffine pour de l'immunohistochimie. Il peut aussi être congelé dans un but de recherche ou pour effectuer secondairement des recherches de mutations EGFR ou Ras^[12-13]. Enfin, selon les recommandations de l'ACCP^[14], un diagnostic cytologique est possible et les techniques dites « à l'aiguille » (TBNA, EBUS-TBNA, EUS-TBNA) peuvent être utilisées dans ce but.



Place dans le bilan de ré-évaluation après traitement d'induction

En dehors de la stadification ganglionnaire initiale lors du diagnostic de CBNPC, l'échoendoscopie bronchique peut aider à évaluer la réponse au traitement néoadjuvant dans les stades IIIA. En effet, lorsque l'envahissement N2 est confirmé, le plus souvent, le patient bénéficie d'un traitement néoadjuvant puis il est réévalué en vue d'une éventuelle chirurgie. L'appréciation de la réponse scannographique et scintigraphique est très difficile. Un prélèvement tissulaire est donc souvent nécessaire. En cas de seconde médiastinoscopie (médiastinoscopie pour le bilan initial et nouvelle médiastinoscopie pour évaluer la réponse après traitement néoadjuvant), les résultats sont décevants et la procédure potentiellement dangereuse^[15]. Certaines équipes ont proposé une première stadification médiastinale à l'aiguille et l'évaluation après traitement d'induction par la médiastinoscopie^[16], d'autres ont rapporté des résultats intéressants avec l'échoendoscopie bronchique (EBUS) dans l'évaluation après traitement d'induction^[17].



Conclusion

En des mains expertes (celles du fibroscopiste, de l'infirmière et du pathologiste), les résultats de l'EBUS-TBNA sont excellents au prix d'une morbidité faible. Sa place dans l'évaluation du statut ganglionnaire initial des CBNPC est maintenant reconnue. Sa place dans le diagnostic des CBNPC et dans l'évaluation après traitement d'induction est à définir.

Une étude médico-économique multicentrique, EVIEPEB, soutenue par l'INCA, est en cours en France. L'objectif est d'évaluer l'apport de l'EBUS-TBNA dans le bilan d'extension des CBNPC et de déterminer les coûts réels de la stratégie diagnostique incluant l'EBUS-TBNA. Vingt trois centres participent, 840 patients devraient être inclus. Incluons ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

Photos Jocelyne Fleury-Feith

RÉFÉRENCES

- [1] Gu P, Zhao YZ, liang LY, et coll. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009 ; in press.
- [2] Haas AR. Infectious complications from full extension endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 935-938.
- [3] Fournier C, Boutemy M, Ramon PP, et coll. Mise en place de l'échoendoscopie bronchique avec ponction ganglionnaire en pneumologie. Expérience française de deux centres. *Rev Mal Resp* 2008 ; 25 : 847-52.
- [4] Gould MK, Kuschner WG, Rydzak, et coll. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 879-92.
- [5] Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et coll. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 : 1785-2015.
- [6] Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et coll. Diagnosis of mediastinal adenopathy real time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 577-82.
- [7] Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. A randomized trial. *Chest* 2004 ; 125 : 322-5.
- [8] Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, et coll. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007 ; 131 : 539-48.
- [9] Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et coll. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005 ; 37 : 833-39.
- [10] Detterbeck F, Jantz M, Wallace M, et coll. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007 ; 132 : 2025-205.
- [11] De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, et coll. European Trends in Preoperative and Intraoperative Nodal Staging : ESTS Guidelines. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 357-61.
- [12] Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, et coll. Assessment of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest* 2007 ; 132 : 597-602.
- [13] Horiike A, Kimura H, Nishio K, et coll. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in transbronchial needle aspirates of non small cell lung cancer. *Chest* 2007 ; 131 : 1628-34.
- [14] Rivera P, Mehta A. Initial diagnosis of lung cancer : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007 ; 132 : 1315-1485.
- [15] Van Schil P, Van der Schoot J, Poniewierski J. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002 ; 37 : 281-85.
- [16] Plat G, pierard P, Haller A, et coll. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes. *Eur Resp J* 2006 ; 27 : 276-81.
- [17] Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et coll. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3346-50.

Stratégie thérapeutique

*KHADIJA KALAI, SIHEM SEBBAGH, LUIS TEIXEIRA,
SÉBASTIEN BUCQUET, JEAN TRÉDANIEL*

*Unité de cancérologie thoracique
Hôpital Saint-Louis, Paris*

résumé

Pendant longtemps, les seuls cancers bronchiques jugés curables étaient ceux que l'on pouvait opérer.

L'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie concomitante permet aujourd'hui d'obtenir des guérisons chez des patients atteints d'un cancer bronchique non opérable par atteinte ganglionnaire médiastinale. La dose délivrée doit être au minimum de 60 Gy ; la place des nouveaux médicaments, parmi lesquelles se classent les thérapies ciblées, est en cours d'évaluation. La chirurgie ne doit plus avoir chez ces patients qu'un rôle exceptionnel, lorsque après chimio-radiothérapie première, un « down-staging » ganglionnaire est observé ET si le geste chirurgical prévu est une lobectomie.

mots-clés

Cancer bronchique non à petites cellules,
Atteinte ganglionnaire médiastinale,
Association chimio-radiothérapie,
Concomitant.

Il a longtemps été admis que les seuls patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules qui pouvaient espérer une survie prolongée, voire une guérison, étaient les malades ayant pu bénéficier d'une résection chirurgicale carcinologique. Il n'en est plus de même aujourd'hui où les cancers de stade III, essentiellement représentés par les malades ayant une atteinte ganglionnaire médiastinale, N2 ou N3, localisés au thorax mais inopérables, bénéficient de l'association de la radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante qui permet d'obtenir un contrôle tumoral locorégional mais aussi à distance, dont témoignent des taux de survie susceptibles d'atteindre 15 à 25% à 5 ans. Toutefois, les malades classés IIIA du fait d'un envahissement ganglionnaire médiastinal N2 découvert (en général, sur un seul relais) de façon fortuite en per-opératoire sont par contre, et par définition, exclus de ce cadre.

Nous nous proposons, dans cette revue au caractère volontairement limité, d'en étudier le concept sur un mode chronologique en soulignant, grâce à l'analyse des publications les plus marquantes, les différentes étapes qui ont progressivement conduit les stratégies thérapeutiques vers leur état actuel



L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie est supérieure à la radiothérapie seule

L'évolution des patients traités par radiothérapie seule montre un taux élevé de métastases ultérieures à distance. Il a donc rapidement été montré que l'association d'un traitement systémique au traitement locorégional s'impose. La chimiothérapie a pour objectifs de sensibiliser les tissus tumoraux à l'action de la radiothérapie tout en ayant un effet systémique à distance. La notion s'est donc progressivement imposée qu'elle doit être délivrée à pleine dose pour obtenir cet effet extra thoracique ; dans ce contexte, les essais d'administration de la chimiothérapie à faible dose dite « radiosensibilisante », insuffisante pour espérer un effet systémique, ont fait la preuve de leur imperfection et ont été rapidement abandonnés.

Dès 1995, la méta-analyse du Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group a mis en évidence un bénéfice significatif à l'adjonction à l'irradiation d'une chimiothérapie surtout lorsque cette dernière repose sur une combinaison à base de

cisplatine ; dans ce cas, en effet, le risque instantané de mortalité était réduit de 13% ce qui se traduisait par un bénéfice absolu de 4% à 2 ans et de 2% à 5 ans⁽¹⁾.

● ● ● ● ● Chimio-radiothérapie séquentielle versus concomitante

Dans ce contexte, le bénéfice de l'ajout des deux modalités thérapeutiques l'une à l'autre étant démontré, il était logique de s'interroger sur les modalités de leur association : séquentielle ou concomitante ? Plusieurs essais ont été consacrés à résoudre ce problème. L'étude japonaise, conduite par Furuse et coll., a comparé chez 314 malades un bras concomitant associant une chimiothérapie par cisplatine, vindésine et mitomycine à une irradiation débutant à J2 et délivrant 56 grays par fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine, mais en introduisant cependant une pause (ou « split ») de 10 jours au milieu de l'irradiation, à un bras séquentiel débutant par la même chimiothérapie précédant l'irradiation⁽²⁾. Un bénéfice significatif en faveur du bras concomitant était retrouvé sur la survie globale : la survie médiane passant en effet de 13,3 mois après traitement séquentiel pour atteindre 16,5 mois après traitement concomitant ; les taux de survie à 5 ans étant respectivement de 8,9% et 15,8%.

L'essai RTOG 94-10 (qui n'est pas encore publié en dehors de communications dans les congrès) a comparé, chez 610 patients, 3 bras : le premier était un bras séquentiel où une chimiothérapie d'induction par cisplatine et vinblastine précédait une radiothérapie monofractionnée standard (dose totale de 63 Gy). Les deux autres bras étaient des bras concomitants où, pour l'un, la même chimiothérapie était délivrée parallèlement à la même irradiation tandis que, pour l'autre, une irradiation bifractionnée était réalisée en même temps qu'une chimiothérapie par cisplatine et étoposide. Seul le premier schéma concomitant a montré une amélioration significative par rapport au traitement séquentiel.

● ● ● ● ● Apport d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation à la chimio-radiothérapie concomitante ?

Le bénéfice lié à une administration concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie étant ainsi démontré, il était légitime de se poser la question de l'intérêt d'administrer des

cures de chimiothérapie supplémentaires, soit en induction (avant), soit en consolidation (après l'association chimio-radiothérapie). Dans un essai du CALGB, Vokes et coll. ont délivré une irradiation thoracique à la dose de 66 Gy parallèlement à une chimiothérapie associant carboplatine et du paclitaxel. La moitié des patients recevait, en outre, deux cycles d'induction⁽³⁾. Le devenir des malades n'a pas montré de bénéfice à l'ajout de cette chimiothérapie d'induction.

Le Hoosier Oncology Group a conduit une étude randomisée de phase III testant au contraire le concept de chimiothérapie de consolidation mais ce schéma ne s'est également traduit par aucun bénéfice sur les différents paramètres de survie étudiés⁽⁴⁾.

● ● ● ● ● Y a t'il, malgré tout, une place pour la chirurgie ?

Deux essais, l'un américain (en cours de publication) et l'autre européen⁽⁵⁾, ont été entrepris pour tenter de répondre à cette question. Leur schéma n'est pas exactement identique mais le principe est le même : chez des patients ayant une atteinte ganglionnaire médiastinale N2 prouvée par médiastinoscopie, un traitement d'induction soit par association chimio-radiothérapie (essai américain) soit par chimiothérapie seule (essai européen) est entrepris.

Dans l'essai américain, les patients non progressifs après 45 Gy étaient répartis au hasard entre résection chirurgicale et poursuite de l'association chimio-radiothérapie (jusqu'à un total, pour l'irradiation, de 61 Gy).

Dans l'essai européen, après 3 cycles de chimiothérapie d'induction, les malades en réponse étaient répartis en deux groupes : l'un opéré, l'autre recevant une irradiation séquentielle jusqu'à la dose de 60 Gy. Dans les deux cas, l'analyse ne montre globalement aucun bénéfice qui favoriserait le geste chirurgical. Toutefois, l'analyse par sous-groupes, non prévue a priori et donc uniquement susceptible de générer des hypothèses, laisse imaginer qu'il puisse exister un bénéfice de la chirurgie chez les patients ayant bénéficié d'un « down-staging » ganglionnaire (c'est-à-dire lorsque le statut post-opératoire est pN0 ou pN1), comme le laissait espérer l'essai princeps de Betticher et coll.⁽⁶⁾, ET si le geste chirurgical prévu (chez un patient qui doit être en bon état général) peut être une lobectomie et non une pneumonectomie. Resterait néanmoins à démontrer cette hypothèse par un essai dédié dont la réalisation pratique paraît, a priori, bien aléatoire.



Est il possible de progresser ?

Les voies de recherche clinique se portent vers d'abord l'amélioration de la radiothérapie. La dose totale la plus couramment utilisée actuellement doit, dans tous les cas, être supérieure à 60 Gy et se situe plus volontiers supérieure ou égale à 66 Gy en fractionnement conventionnel. Plusieurs essais ont testé l'apport éventuel d'une irradiation fractionnée, sans qu'un bénéfice franc ne se dégage en faveur de cette modalité, beaucoup plus contraignante en pratique clinique. La radiothérapie administrée en modalité conformationnelle, qui est devenue la règle, et les nouvelles techniques en cours de développement (meilleure définition des champs d'irradiation grâce à l'imagerie métabolique, amélioration de la précision du traitement grâce à l'asservissement respiratoire, nouveaux développements technologiques tels que le cyberknife ou la tomothérapie) devraient permettre d'augmenter encore les doses sans qu'il soit déjà possible d'affirmer que ceci permettra d'améliorer la survie des malades.

L'association de chimiothérapie actuellement la plus utilisée, parallèlement à l'irradiation, est le doublet cisplatine et étoposide ; l'un des avantages de cette combinaison consiste en la possibilité de l'administrer à pleine dose, ce qui laisse espérer une activité maximale à distance du thorax. Cependant, les chimiothérapies modernes administrées en situation métastatique, font plus volontiers appel aux médicaments de nouvelle génération qu'à l'étoposide dont l'activité n'est pas optimale dans le cadre des cancers non à petites cellules. Le paclitaxel et la vinorelbine sont ainsi aujourd'hui les deux médicaments probablement les plus souvent utilisés en association concomitante avec le cisplatine. Le pémétréxed fait l'objet de travaux dont beaucoup sont encore en cours ; il semble qu'il puisse être utilisé à pleine dose en même temps que la radiothérapie. Quant aux thérapies ciblées, les données cliniques manquent encore pour définir la place de ces nouveaux médicaments dans le traitement de ces tumeurs. Cependant, de nombreux essais sont en cours qui testent l'apport éventuel de ces médicaments, et notamment dans ce cadre du cétuximab.



Au total

L'association chimio-radiothérapie concomitante doit donc rester la règle chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade III. Au delà des essais en cours, un pas fondamental a d'ores et déjà été franchi et il importe de le faire savoir aux malades et à leurs médecins : l'association chimio et radiothérapie peut guérir une proportion importante de ces malades (probablement autour de 20 à 30% d'entre eux, actuellement) ce qui signifie que le dogme de l'incurabilité des malades non opérés ou non opérables est désormais obsolète. ■

Conflits d'intérêts : sans objet

Points clés :

- les cancers localisés au thorax, inopérables, sont essentiellement représentés par les tumeurs de stade III, N2 ou N3, par atteinte ganglionnaire médiastinale,
- le traitement conventionnel pour ces patients a longtemps été représenté par la radiothérapie seule,
- l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie s'avère supérieure à la radiothérapie seule,
- le meilleur moyen d'administrer ce traitement est de le faire de façon concomitante,
- il n'y a pas de bénéfice à rajouter des cures de chimiothérapie soit en induction, soit en consolidation de l'association radio-chimiothérapie,
- la chirurgie ne peut être discutée, au cas par cas en RCP, qu'à condition que l'on ait observé après traitement médical initial un down-staging ganglionnaire et que le geste chirurgical envisagé soit une lobectomie,
- la place des médicaments de dernière génération et, en particulier, des thérapies ciblées est en cours d'évaluation.

RÉFÉRENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
2. FURUSE K, FUKUOKA M, KAWAHARA M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
3. VOKES EE, HERNDON JE, KELLEY MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2007; 25: 1698-1704.
4. HANNA N, NEUBAUER M, YIANNOUTSOS C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755-5760.
5. VAN MEERBEECK JP, KRAMER GWPM, VAN SCHIL PEY, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIa-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-450.
6. BETTICHER DC, SCHMITZ SF, TÖTSCH M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIa pN2 non-small-cell lung cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752-1759.

L'infirmière Assistante en Pathologie Prostatique

FLORENCE RABILLON

Infirmière, Hôpital Cochin, Service de cancérologie, Paris.

Selon son parcours, l'infirmière acquière avec les années une expérience, des compétences et un « savoir-faire ». Avec le temps, l'infirmière fait connaissance avec sa profession, petit à petit elle se familiarise avec certains gestes, une technique, des procédures, la mise en œuvre d'une prise en charge adaptée au malade.

Ces années de pratique au lit du malade vont lui permettre d'acquérir une certaine maturité dans le soin et la relation thérapeutique avec le patient, mais elles vont lui permettre également d'élargir des champs d'action qu'elle ignorait.

De mars 2006 à mars 2007, une étude expérimentale établit par l'équipe du service d'urologie du Pr Vallancien à l'institut Montsouris⁽¹⁾ a su montrer que l'infirmière a d'autres compétences par l'obtention d'un diplôme universitaire (ici, nous sommes dans le cas d'un diplôme universitaire d'assistant en pathologie prostatique) et a permis de créer une nouvelle fonction au sein même du service mais surtout : « **Cette opportunité d'expérimentation a permis de libérer du temps médical grâce à la présence d'une personne ressource supplémentaire pour la réalisation d'actes de consultation** »⁽²⁾.

La fonction d'assistante en pathologie prostatique a pu être pratiquée en toute sécurité grâce aux arrêtés du 31 décembre 2004 et du 30 mars 2006 qui autorisent « la dérogation temporaire

de certains actes dans un cadre expérimental » et ainsi être pris en compte par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui a pu juger de son intérêt.

La réalisation d'un tel projet a été d'autant plus utile qu'il faut encourager l'infirmière à se spécialiser au cours de sa carrière et pour cela multiplier les prises en charge afin qu'elle soit performante dans un domaine encore peu reconnu : l'expertise et le savoir-faire de l'infirmière dans une pathologie donnée.

En France, aujourd'hui, le seul moyen de valoriser une expérience comme celle-ci, ce serait de multiplier le nombre de diplôme universitaire dit « DU » qui reste le seul apport théorique pour valider ensuite une nouvelle pratique auprès des Hautes Autorités de Santé.



L'institut Mutualiste Montsouris

Le diplôme universitaire d'Assistante en Pathologie Prostatique créé par le Pr Vallancien et géré par l'école Européenne de Chirurgie est ouvert aux infirmières depuis 2006, il dépend également de l'université René Descartes et de l'UFR des St Pères.

L'inscription à ce diplôme universitaire est accessible à toutes les infirmières ayant exercé un minimum de 3 ans dans un service d'urologie, sur présentation d'un curriculum vitae et d'une lettre de motivation.

Actuellement, dans le service d'urologie à l'institut Montsouris, il y a deux infirmières qui occupent la fonction d'assistante en pathologie prostatique (dite plus couramment « APP ») mais chacune d'entre-elles continue d'exercer le métier d'infirmière au sein même du service. Un roulement a été mis en place pour que chaque « APP » puisse effectuer des consultations à des jours différents de la semaine mais également poursuivre la continuité des soins dans le service d'hospitalisation et ainsi optimiser la prise en charge pré-opératoire et post-opératoire des patients.

L'assistante en pathologie prostatique travaille en collaboration avec l'urologue, c'est elle qui fait le recueil de donnée, d'identité du patient et l'anamnèse. Elle peut faciliter également la compréhension de gestes plus délicats comme les injections intracaverneuses (dans le cas de dysfonction érectile) qui demande une écoute, une information précise et une éducation auprès du malade. Chaque consultation avec « l'APP » dure environ 30 minutes.



Rôle de l'Assistante en Pathologie Prostatique ⁽³⁾

L'assistante est capable de réaliser **sous la responsabilité du médecin urologue** :

Une consultation en pathologie de la prostate : suivi d'adénome ou suivi post-opératoire après prostatectomie et suivi THI (traitement hormonal intermittent).

Elle pourra :

> **Réunir et transmettre les données cliniques et para cliniques permettant au médecin urologue de poser un diagnostic.**

> **Effectuer un examen clinique dirigé et complet :**

- Palpation de l'abdomen et des fosses lombaires
- Examen des organes génitaux
- Toucher rectal

> **Apporter des connaissances anatomiques, physiologiques et biologiques liée à la prostate**

- Suivi du taux de PSA
- Créatininémie
- Lecture d'une bandelette urinaire, identification des germes les plus souvent rencontrés et traitement proposé.

> **Expliquer les pathologies prostatiques :**

- Définir l'hypertrophie bénigne prostatique
- Connaître les critères de dépistage du cancer de prostate.

> **Faire des gestes technique pour :**

- Effectuer les injections intracaverneuses
- Effectuer un cathétérisme vésical

primaire par sonde de Foley ou sonde prostatique lors d'hématurie ou de rétention aiguë d'urine

- Expliquer une ordonnance et les prescriptions liées à des protocoles post examen (biopsie prostatique, examens radiologiques...)
- Expliquer la conduite à tenir en cas de problème, d'urgence.

> **Evaluer des résultats d'investigations :**

- Lire une débitmétrie urinaire
- Evaluer un résidu vésical par échographie abdominale sus pubienne.

> **Expliquer des examens d'imagerie spécifiques à l'urologie :**

- L'urographie intra-veineuse, la cystographie, le scanner, l'IRM, l'échographie, la radiographie.
- Expliquer la préparation au patient.
- Expliquer la réalisation des examens.

> **Identifier le besoin d'un soutien psychologique pour le patient et/ou sa famille en cas d'annonce de diagnostic de cancer.**

> **Informé le patient sur les traitements spécifiques prescrits : mode d'action, indications, contre-indications :**

- Dans l'hypertrophie bénigne prostatique
- Le cancer de la prostate localisé et avancé
- La dysfonction érectile
- La prostatite
- Les antalgiques

> **Organiser les soins :**

- Se préoccuper de la continuité des soins.
- Coordonner les différents intervenants et les soins.
- Réaliser l'ensemble des soins dans le respect des recommandations d'hygiène, d'asepsie, de confort et de sécurité pour le patient (vérification identité patient, respect des protocoles en vigueur, installation et information des patients...).
- Préparer les locaux, les dossiers, commander et entretenir le matériel de soin.
- Diriger les prélèvements biologiques.

> **Etablir une anamnèse dirigée et complète :**

- Dans le cadre d'une consultation initiale et d'une consultation de suivi.
- Prendre une observation de type médicale : identité, statut, antécédents médicaux, histoire de la maladie, symptômes et scores des différentes fiches d'évaluation de leurs symptômes (IPSS, ICS, IIEF5...), résultats biologiques, radiologiques et autres, traitement en cours et posologie.
- Appliquer une technique d'entretien interactif : savoir mener un interrogatoire.
- Considérer le patient dans son contexte familial et social.
- Etablir une relation de confiance et empathique.
- Impliquer le patient et/ou sa famille dans les décisions médicales.

Cette nouvelle fonction a donc ouvert d'autres possibilités d'intervenir auprès du malade. Non seulement cela a permis une prise en charge plus rapide face à une demande sans cesse croissante de consultation par le nombre grandissant de patient mais elle a également apporté une nouvelle façon de travailler en équipe. La fonction d'infirmière a été réévaluée par chacun, les patients ont également eu un nouveau regard sur le métier d'infirmière, les chirurgiens ont travaillé davantage en collaboration avec les paramédicaux, le cadre de santé a dû établir une nouvelle organisation au sein même du service. Tout le monde a contribué au succès de cette expérience et ainsi une nouvelle prise en charge du patient en urologie a pu voir le jour.

Une étude dans le service a été effectuée par l'intermédiaire de questionnaire de satisfaction distribué aux patients et il confirme que les patients en sont satisfaits⁽⁴⁾ :

« Le malade devait qualifier sur une échelle de 0 (pas satisfait) à 10 (très

satisfait), la qualité de la prise en charge proposée dans le cas d'une consultation effectuée par « l'APP » seul ou avec le médecin. Les valeurs médianes sont de 10 et les moyennes supérieures ou égales à 9,5 dans les deux cas ».

Conclusion

Aujourd'hui, la profession d'infirmière participe à de nouvelles formes de coopérations entre professions de santé, à la mise en œuvre de disposition réglementaire avec la possibilité de prescription de dispositifs médicaux ou de renouvellement de médicament mais aussi l'inscription formelle telle que la consultation d'annonce en cancérologie. Tout cela offre de nouvelles perspectives à la profession. L'étude effectuée à l'institut Montsouris nous montre à quel point l'infirmière ne prend en aucun cas la place du médecin, c'est la répartition de nouvelles compétences qui a permis de mettre en place une prise en charge adaptée

au patient. La possibilité que les infirmières « APP » libèrent du temps aux urologues ou même, qu'elles apportent en consultation des réponses aux questions que le malade n'a pas su se poser ou n'ose pas se poser, cela a pu modifier considérablement la prise en charge du patient. Certains mots clés sont presque inévitables pour que le malade puisse entendre et accepter avec le moins de difficulté possible sa maladie. Par sa formation initiale, l'infirmière a les qualités requises pour remplir cette fonction et ainsi accompagner au mieux le malade dans sa maladie. ■

Conflicts d'intérêts : aucun

Je remercie le cadre de santé Mme Marie-Hélène Aillet et les assistantes en pathologie prostatique Mme Plançon Claudine et Mme Roussel Anne d'avoir pris le temps de me recevoir et de répondre à toutes mes questions pour la réalisation de cet article.

RÉFÉRENCES

- (1) « Le type d'intervention étudiée était la réalisation par l'Assistante en pathologie prostatique de l'évaluation de la situation du patient lors d'une consultation de suivi des malades avec une pathologie cancéreuse ou bénigne de la prostate, dans le cadre d'un protocole médical préétabli et hors situation d'urgence ou de diagnostic ».
- (2) Rapport du Professeur Berland
- (3) Programme du Diplôme Universitaire d'Assistante en pathologie prostatique
- (4) Etude qui fait suite au Rapport Montsouris - Nouvelle Charte-

Décision thérapeutique sous influence : de l'intérêt du contre-transfert et du travail pluridisciplinaire

BENOÎT LORNE

Psychologue clinicien, Oncologie – Soins palliatifs, Hôpital Cochin, Ghu Ouest, Paris

Introduction

Le « Plan Cancer » entérine la transition de la culture hospitalière d'un modèle encore paternaliste, au sein de la relation médecin / malade est duel, vers un modèle plus managérial, dans lequel la prise en charge des personnes malades se construit de manière collective. Les modes de prise de décision médicale et d'accompagnement sont en train d'évoluer.

C'est un nouveau modèle de **médecin référent** -généralement l'oncologue dans le cas du cancer- qui se dessine. On lui demande un accompagnement au plus proche des préoccupations du patient et la coordination de la prise en charge par plusieurs services.

Nous observons lors des RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire) ou des staffs que malgré des arguments scientifiques, certaines décisions sont prises ou contestées au regard d'éléments subjectifs. Ceci concerne particulièrement les moments difficiles pendant lesquels les médecins décident de l'opportunité ou non d'arrêter des traitements spécifiques, de transférer un patient en unité de soins palliatifs...

Nous explorerons d'abord comment le ressenti du médecin dans la relation duelle médecin / malade peut être en lien avec les besoins du patient. Puis nous chercherons à comprendre comment le ressenti d'une équipe entière permet une appréhension plus fine de ce que vit le patient. Enfin, nous nous intéresserons aux conditions nécessaires à la réalisation de ce travail

collectif d'intégration des ressentis individuels des soignants, à propos de la prise en charge d'une personne malade.

La prise en considération de la subjectivité des soignants dans les décisions médicales concerne au moins trois champs. Le premier représente les enjeux psychologiques de la relation soignant / soigné : Que nous apprend le ressenti du soignant sur ce que vit le patient ? Le deuxième interroge la dimension thérapeutique -dans une acceptation somato-psychique- de la prise en charge : Qu'est ce qui est aidant pour la personne malade ? Le troisième concerne les enjeux éthiques : Comment proposer au patient un projet de soin au plus juste de la situation ?

Nous poserons avec le philosophe Paul Diel⁽¹⁾ le postulat éthique suivant :

« Il n'existe aucune situation vitale où l'intimité psychique ne joue un rôle considérable. Pour ce qui est de la médecine, ce rôle est pris en considération, non seulement par la formule [Un esprit sain dans un corps sain.] mais par le serment d'Hippocrate. Le serment résume la responsabilité du disciple d'Asclépios -et donc de la médecine en général- devant son objet d'étude et de soins. Cette responsabilité, soulignée par le serment, englobe la santé de l'homme dans sa totalité. Pour assumer sa responsabilité, la médecine devrait

veiller non seulement sur la santé du corps, mais encore sur la santé de l'âme : non seulement sur la santé du soma, mais aussi sur la santé de la psyché. »

La relation duelle médecin / malade

La singularité de la relation médecin / malade tient en partie à l'asymétrie de la relation liée au savoir médical et au dévoilement de l'intime du patient. Elle tient aussi à la différence d'état de santé entre le médecin et son patient (normal / pathologique). Nous retrouvons ces deux aspects principaux dans la représentation sociale du médecin : ses qualités de sauveur, sa forte puissance et aussi sa responsabilité et son dévouement.

Dans le cadre de la maladie grave, l'intensité de cette relation thérapeutique, construite autour de l'espoir projeté du patient et de l'attachement du soignant, peut parfois impressionner, voire mettre en danger le soignant. Ce dernier risque alors d'être déplacé affectivement par la situation.

■ La relation thérapeutique

Harold Searles⁽²⁾ affirme que « chez l'être humain normal, la relation symbiotique ne se limite pas à la première enfance ou

à l'enfance et qu'elle constitue, à des niveaux largement inconscients le substrat dynamique de la vie de l'adulte. [...] La vie quotidienne d'un adulte normal comporte, parmi ses ingrédients les plus essentiels, des expériences – qu'elles soient mesurables en instants ou en périodes de vie – de relation symbiotique et de ré-individuation. » (p 17)

Il nous semble qu'un certain nombre de patients atteints de maladie grave ont besoin de ce type de relation *contenante* au cours de leur maladie. Nous observons couramment que famille et équipe soignante renforcent leur présence aux moments cruciaux de la maladie afin d'aider la personne malade à intégrer son nouvel état et son nouveau devenir. Ces moments sont, entre autres, l'annonce du diagnostic, d'une récurrence ou de l'arrêt des traitements spécifiques.

Le patient se tourne donc assez naturellement vers celui dont la fonction sociale l'investit d'une puissance thérapeutique, à savoir le médecin. Dans une certaine mesure, cela fait partie du rôle attendu du médecin que d'accompagner le malade, de répondre à ses interrogations, de le rassurer, d'être auprès de lui quand il ne va pas bien. Dans une autre mesure, cette relation particulière avec le patient -la relation thérapeutique-, chargée de l'espoir du patient et de la responsabilité du médecin, est, si ce n'est recherchée par certains médecins, tout au moins porteuse du sens de leur profession.

■ Transfert et contre-transfert

Les termes de transfert et de contre-transfert sont habituellement réservés au champ de la pratique psychanalytique dont ils sont issus. Toutefois ce sont de bons outils conceptuels pour comprendre la dynamique de la relation médecin /malade et c'est seulement dans ce cadre de relation thérapeutique que nous les utiliserons.

La maladie grave confronte la personne à des vécus et à des émotions complexes et difficiles :

- La solitude renvoie le soignant à la notion de différence, d'autre, d'être étranger à.
- La maladie renvoie à la perte de puissance, à la dégradation et à la finitude.
- La souffrance renvoie à l'impuissance.
- L'angoisse renvoie à l'incapacité à donner du sens, à l'absence de prise sur le monde.
- La mort renvoie au néant, à la séparation, à la perte, à l'absence et à la fin.

Certains patients, qu'ils soient plus fragiles ou moins soutenus, qu'ils soient moins capables d'élaborer ces questions ou encore qu'ils n'en aient pas le temps, vont venir chercher consciemment ou inconsciemment des réponses et de l'apaisement auprès des soignants.

La confrontation à ces émotions intenses induit chez le soignant les ressentis souvent désagréables dont nous venons de parler. Généralement le soignant est capable de « porter » ces questions parce qu'il les a intégrées intellectuellement et **émotionnellement**. Il arrive aussi qu'il ait besoin de s'en protéger en mettant en place des mécanismes de défense et des contre-attitudes associées. C'est la charge émotionnelle des questions du patient que le soignant porte, pour lui permettre de les aborder, qui est usante.



Vignette clinique

Madame A. est une jeune femme, médecin, gravement malade qui pour faire face à son impuissance et à son désespoir est dans la maîtrise. Elle demande à être informée de tout, recoupe les explications des différents médecins, exige des infirmières de contourner les prescriptions...A force, le sentiment qu'elle provoque chez les soignants est une colère importante qui

a précédé un recadrage musclé.

Ce comportement nécessaire pour l'équipe et compréhensible, n'est pas aidant pour la patiente. Il ne répond en rien à ses inquiétudes et à son désespoir.

■ Rester ressource de la relation thérapeutique

Searles⁽³⁾ distingue trois phases dans la relation psychothérapeutique ; il nous semble qu'elles correspondent assez bien à ce que des soignants peuvent vivre avec certains patients en grande détresse :

- Une première phase dans laquelle le soignant accompagne et parfois porte le patient qui a régressé jusque à un état pathologique.
- Une seconde phase dite thérapeutique dans laquelle l'aide apportée par le soignant et le travail accompli par le patient sont reconnues par les deux partenaires.
- Une troisième phase dite d'individuation dans laquelle le patient peut de nouveau s'assumer seul ou dans le respect de sa différence.

Explorons ce qui se passe à des niveaux inconscients lors de cette première phase qui est potentiellement la plus éprouvante pour le soignant. Lorsqu'un patient est en difficulté, il met en place des mécanismes de défense psychique d'autant plus archaïques qu'il se sent en danger. Le thérapeute est alors fréquemment traversé en miroir par des pulsions archaïques pouvant aller jusqu'au fantasme d'abandon, au fantasme de tout dire pour se décharger, au fantasme sexuel pour réparer ou au fantasme d'euthanasie. Certaines situations sont tellement lourdes pour le soignant qu'il peut lui arriver d'utiliser des attitudes jusque là refoolées et donc de passer à l'acte (dans le cadre de la relation thérapeutique ou ailleurs). Searles précise que « *les cas d'acting out du thérapeute à l'égard du patient sont souvent principalement motivés*

par le fait que les tendances omnipotentes du thérapeute à soulager le patient sont contrariées. »

Il rappelle que ce n'est pas l'émotion ressentie en miroir de l'angoisse du patient qui est problématique dans une prise en charge mais plutôt le fait d'en perdre le sens –d'être débordé- ou de la nier.

Qu'est-ce qui peut aider les soignants à rester centrés sur l'aspect thérapeutique de la relation lorsqu'elle est duelle ?

- Comment je reste ressource pour le patient ? Comment je me ressource moi-même ? Que puis-je faire lorsque je sens que je ne suis plus aidant ?
- Comment faire le travail de discrimination entre mes émotions et celles générées par la situation d'un patient ? Suis-je particulièrement sensible à certaines situations ? Est-ce que je suis au clair avec l'affect en jeu dans ces situations ? Comment je reste centré ?
- Quelles limites je donne à mon cadre thérapeutique ? Qu'est-ce que je suis prêt à accepter comme comportement de la part du patient ? Qu'est-ce que je refuse ? Quelle limite je donne à mes propres comportements ? Comment je sais que je suis déplacé ?

Nous voyons aisément qu'au delà des qualités introspectives du soignant, le cadre qu'il construit lui donne des repères. Il joue le rôle d'écran sur lequel le soignant peut lire cette relation. Le cadre sert de tiers. Ceci nous amène naturellement à parler de la prise en charge d'un patient par l'ensemble d'une équipe et du rôle du travail de re-subjectivation des points de vues comme aide à la décision.

Michael Balint, psychanalyste anglais proposa dans les années 1950 à une dizaine de médecin de former un groupe de pairs afin qu'ils approfondissent ensemble la question relationnelle du soin. Ces types de groupes existent encore aujourd'hui et se sont étendus à l'ensemble des métiers centrés sur la relation d'aide.(CF : Société Médicale Balint)



Le travail d'équipe comme travail de reconstruction de la dynamique intrapsychique du patient

Reprenons notre analogie entre relation soignant / soigné et la relation psychothérapeutique. Nous avons vu que le patient cherche à travers la relation au thérapeute des ressources qui l'aident à intégrer et dépasser ses difficultés. Les outils du thérapeute sont sa capacité à contenir la relation transférentielle et à la décrire grâce à l'analyse de son ressenti ou contre-transfert. Dépassons maintenant la relation duelle pour décrypter le lien établi entre un patient et une équipe de soin.

Les différents modes relationnels d'un patient

Le médecin porte, dans la majorité des cas, l'investissement affectif central –le plus investi- pour les raisons que nous avons déjà abordées. La personne malade rencontre aussi d'autres personnes de l'équipe (autres médecins, équipe soignante, paramédicaux, psychologues, membre d'une autre équipe) avec lesquelles peut s'établir un lien particulièrement fort, parfois porteur d'investissements latéraux.



Vignette clinique

Monsieur G. est un patient de 57 ans à qui son oncologue a proposé une troisième ligne de chimiothérapie pour traiter son cancer. Il est fatigué, douloureux et très nauséux. Il est déprimé car il n'arrive plus à s'occuper chez lui et parce qu'il assiste aux repas familiaux sans pouvoir manger. Monsieur G. est très soucieux d'avoir ses traitements à la date programmée. Il a signifié à l'oncologue sa contrariété lorsque la chimiothérapie a dû être repoussée. Il accepte avec soulagement la nouvelle ligne et affirme son envie de continuer à se battre. L'oncologue

expose la situation du patient lors d'un staff. Une infirmière est assez étonnée des propos du médecin, car monsieur G. lui a confié qu'il se sentait las de tous ces soins, qu'il voulait rentrer chez lui et en avait assez de tous ces traitements.

Reconstruction de la dynamique intrapsychique du patient

Décryptons ces trois exemples en partant du postulat que le ressenti de chaque soignant peut nous informer sur le vécu du patient.

Monsieur G. tient deux discours qui ont des sens opposés. Il vit donc intérieurement une situation conflictuelle entre deux tendances : continuer à se faire soigner mais souffrir ou arrêter les soins spécifiques pour se concentrer sur son confort et profiter de sa famille. Il est ambivalent.

Intérêt pour la prise en charge

Le projet médical pour monsieur G. prend une autre tournure quand on entend l'infirmière. Qu'est-ce qui peut l'aider à trouver un positionnement plus clair ? Nous pouvons évaluer avec le patient les enjeux de chaque option. Une option est-elle plus angoissante que l'autre ? Peut-on dessiner avec le patient une ligne, un point de fuite qui ait du sens ? Cette évaluation nous indiquera si le patient est capable d'entendre des informations médicales qui puissent l'aider à mieux évaluer son état et les enjeux de sa situation. Le patient a besoin d'un peu de temps et surtout de l'assurance du soutien inconditionnel de l'équipe vis-à-vis de son choix (Dans la limite éthique de l'aide). Il s'agit parfois de donner la permission au patient de telle ou telle option, en l'occurrence celle de refuser un traitement. De plus, intégrer les deux discours des soignants autour de ce que vit le malade évite de discréditer l'un ou l'autre de ces discours.

Nous pouvons appréhender, ici, combien le travail d'équipe ouvre notre champ de compréhension et notre champ d'action. La subjectivité du soignant qui est restrictive lorsqu'il travaille seule devient un révélateur précieux du vécu du patient quand il est équilibré par d'autres ressentis.

Conclusion

Dans le Petit traité de la décision médicale, Pierre Le Coz⁽⁴⁾ souligne l'importance des émotions des soignants pour décrypter les principes éthiques qui sous-tendent les décisions médicales. « *Ce sont, en effet, nos réactions affectives qui nous dévoilent notre attachement aux principes*

[éthiques]. Les principes de l'éthique resteraient de pures abstractions vides si des émotions ne nous y rendaient pas sensible. » Il définit trois modalités du principe de justice qui préside à la décision médicale et leur associe à chacune une émotion particulière. Au principe d'autonomie, il rattache le respect ; à celui de bienfaisance, la compassion et à celui de non-malfaisance, la crainte.

Si Pierre Le Coz, avance l'intérêt d'un travail éthique de relecture à posteriori, nous voulons mettre en évidence l'intérêt de ce même travail tout au long de la prise en charge des patients. Il nous semble que dans certaines situations fortement investies par l'équipe, le collectif à travers la sensibilité de chaque soignant est en mesure de développer une élaboration de la situation qui est aidant pour le

patient. Le travail d'ajustement éthique qu'il soit intra-psychique ou collectif répond aux mêmes principes éthiques et aux mêmes émotions.

La condition de la justesse de l'élaboration de vécu du patient est donc l'authenticité du ressenti des soignants. Elle dépend de la distinction entre leurs propres sentiments et ceux qu'ils perçoivent chez le patient quand ils sont dans l'empathie. L'analyse du contre-transfert est centrale dans la mise en place d'un travail d'élaboration collective. Elle présuppose que les soignants s'autorisent à verbaliser leurs affects et leurs limites devant des pairs. Le travail collectif des soignants représente le défi majeur d'une nouvelle culture hospitalière. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Diel, Paul ; *Psychologie et médecine in Culpabilité et lucidité, 1968 ; Petite bibliothèque Payot, Editions Payot et Rivages, 2007, pp17-18*
- 2,3 - Searles, Harold ; *Le contre-transfert, 1979, Traduit de l'américain par Brigitte Bost ; Folio essais, Editions Gallimard, 2005*
- 4- Le Coz, Pierre, *Petit traité de la décision médicale, Edition du seuil, 2007, p79*

Histoire de la chimiothérapie ou comment réparer une voiture sans ouvrir le capot

JÉRÔME ALEXANDRE

Université Paris Descartes, Hôtel-Dieu, service d'oncologie médicale, AP-HP, Paris.

« Au cours du siècle précédent, les traitements médicaux du cancer ont été développés de la même façon qu'on tenterait de réparer une voiture sans rien connaître du moteur à explosion ni même pouvoir regarder sous le capot »⁽¹⁾

L'utilisation des premiers agents antitumoraux dotés d'une efficacité significative remonte aux années 1945-50 et a bénéficié des progrès simultanés de la biologie cellulaire et de la chimie. Cependant, de tout temps, des remèdes, herbes et métaux lourds ont été utilisés pour traiter les formes les plus avancées des cancers, généralement sans grand succès mais souvent au péril du patient. Le fait plus marquant est que jusque dans les années 1990, la plupart des médicaments anticancéreux ont été sélectionnés et développés tout en ignorant presque tout de la biologie du cancer.

La cancérologie au 19^{ème} siècle : du lézard bouilli au traitement par le froid

En 1783, le Pr Flores, professeur de médecine Guatémaltèque, décrit dans une publication les propriétés antitumorales d'un lézard d'Amérique Central. Celui-ci devait être décapité, bouilli et avalé entier. La posologie recommandée était de un lézard le premier jour, deux le deuxième et ainsi de suite jusque ce

que les nausées deviennent intolérables⁽²⁾. Peut-être du fait de son aspect exotique, ce traitement aura son heure de gloire en France, faisant l'objet de nombreuses publications et thèses de médecine⁽³⁾.

Le traitement par la faim consistait à « affamer » le cancer par une restriction hydrique de 40 à 50 jours. Cette approche fut cependant rapidement abandonnée devant la mauvaise compliance des patients⁽³⁾. Selon le même rationnel, il fut proposé au début du 19^{ème} siècle de couper l'apport vasculaire de la tumeur⁽⁴⁾. Cette idée provenait de l'observation de William Harvey que la ligature du cordon testiculaire induisait la nécrose du testicule. Cent cinquante plus tard, ce concept fut repris par Judah Folkman sous le nom de thérapie anti-angiogénique. A la même période, un chirurgien écossais, John Hughes Bennett prétendit que l'application de froid sur la tumeur ralentissait sa progression⁽⁵⁾. Cette observation ne fut pas confirmée mais l'effet antalgique d'une application de froid fut constaté à cette occasion.

Le gaz moutarde

Le 1,1-thiobis (2-chloroethane), appelé plus communément gaz moutarde, est la première molécule à avoir fait la



Figure 1 : Soldats anglais se protégeant des effets du gaz moutarde

preuve d'une efficacité significative pour le traitement du cancer. Synthétisé en 1860 par F Guthrie, cet agent vésicant fut utilisé pour la première fois comme gaz de combat durant la guerre de 14-18 à Ypres (Belgique), d'où son autre nom d'Ypérite⁽³⁾. Son nom de gaz moutarde vient de sa couleur jaune. Utilisé massivement par les deux camps, il fit plus de 90 000 morts parmi les 1 200 000 soldats exposés (figure 1). Durant la seconde guerre mondiale, le gaz moutarde ne fut pas utilisé lors de combat. Cependant, plus de 80 soldats anglais moururent intoxiqués après que leur bateau transportant 100 tonnes de gaz fut bombardé par les allemands dans le port de Bari en 1943. Très tôt, est apparu que le gaz moutarde induisait une leucopénie et une aplasie médullaire. C'est 15 ans plus tard que cette constatation conduisit à explorer

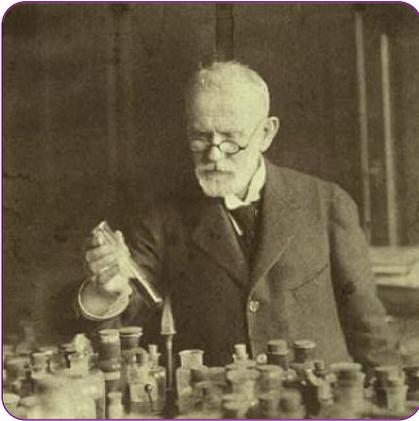


Figure 2 : Paul Ehrlich



Figure 3 : Sidney Farber

son effet cytotoxique et antitumoral. Ainsi, en 1935, est rapporté pour la première fois que le gaz moutarde est efficace contre un modèle murin de lymphome⁽⁶⁾. Il fallu encore plusieurs années pour mettre au point un dérivé moins toxique, le méthyl bis-béta-chloroéthyl (moutarde azotée). C'est finalement en 1946 que sont publiés plusieurs cas de régressions tumorales chez des patients traités par la moutarde azotée⁽⁷⁾. En 1949, la moutarde azotée est le premier médicament antitumoral à recevoir une autorisation de mise sur la marché par la FDA américaine. Plusieurs dérivés de la moutarde azotés furent secondairement développés, dont certains sont encore utilisés aujourd'hui tel que le chlorambucil et le melphalan. Les résultats, initialement prometteurs, appurent vite décevants du fait du caractère transitoire des réponses tumorales et de l'émergence inéducable

de résistances. Il faudra encore attendre 25 ans d'errements et d'erreurs pour que les moutardes à l'azote soient utilisées de façon optimale en association avec d'autres cytotoxiques pour guérir la maladie de Hodgkin.

● ● ● ● ● L'approche empirique : de 1946 à nos jours

Le développement de la chimiothérapie anticancéreuse a été rendu possible par plusieurs progrès simultanés⁽⁸⁾ :

> La mise en point de techniques de chimie permettant la purification de substances naturelles puis la production de molécules d'hémisynthèse.

> De nouvelles techniques expérimentales utilisant des cultures cellulaires ont permis de sélectionner des substances disposant d'un effet thérapeutique potentiel (anti-bactérien, antitumoral...). C'est à Paul Ehrlich (1854 – 1915) que revient le mérite d'avoir mis au point ces premières méthodes d'évaluation (figure 2). Il a le premier proposé de sélectionner des analogues de produits actifs pour une utilisation thérapeutique sur des critères d'activité observée *in vitro*.

A partir des années 1940 commence à grande échelle l'évaluation systématique de l'effet antitumoral de milliers de composés chimiques, telle que l'avait imaginé P Ehrlich 50 ans plus tôt. Le pionnier de cette approche empirique ou « de découverte par le hasard » est l'américain Sidney Farber (figure 3). En 1971, il déclarait ainsi « *Il n'est pas nécessaire d'avoir la solution à tous les problèmes de la recherche fondamentale pour guérir le cancer [car] l'histoire de la médecine est pleine d'exemples de guérison obtenues des années, des décennies et même des siècles avant que le mécanisme de cette guérison soit compris* »⁽⁹⁾.

Par analogie avec les traitements bactériens dont les premiers furent développés durant la même période, le

critère choisi pour sélectionner les agents à activité antitumorale est leur capacité à induire la mort cellulaire ou à bloquer la prolifération *in vitro*. Leur sélectivité pour les cellules tumorales, déterminant leur index thérapeutique est peu évaluée.

Une des premières applications de ce principe sera la découverte des inhibiteurs de l'acide folique: l'aminoptérine et le méthotrexate.

S Farber publia en 1948 la première rémission complète de leucémie aigue lymphoblastique obtenue par l'aminoptérine...mais tous les patients rechutèrent rapidement⁽⁸⁾. Quelques années plus tard, le méthotrexate permis d'obtenir les premières guérisons d'un cancer métastatique: le choriocarcinome placentaire⁽⁹⁾.

La recherche systématique de médicaments antitumoraux basée sur le principe d'un screening à grande échelle a été organisée principalement par l'institut national du cancer américain (NCI) qui a collecté en 50 ans près de 700 000 composés naturels ou d'hémisynthèse. 2500 composés sont testés annuellement par plusieurs étapes successives :

- Evaluation sur trois lignées humaines, si un effet cytostatique ou cytotoxique est observé sur au moins une lignée, passage à l'étape N°2

- Evaluation sur 60 lignées tumorales (le panel NCI-60) sensées être représentatives des différents cancers humains. Si un effet cytotoxique est observé sur une lignée ou plus, passage à l'étape N°3

- Evaluation *in vivo* utilisant 12 lignées tumorales xenogreffées à des souris. Les composés qui inhibent la croissance tumorale après 30 jours et n'induisent pas de toxicité importante chez la souris sont sélectionnés pour les études toxicologiques puis cliniques.

De nombreux antitumoraux ont été identifiés selon ce processus: les antimétabolites, les vinca-alcaloïde, les taxanes, les épipodophylotoxines, les sels de platine etc...Cependant très peu ont permis d'obtenir la guérison de

cancers. Cette approche, encore utilisée actuellement, a montré ses limites: En 30 ans, près de 700 000 composés ont été testés, et des millions de dollars dépensés. Au final, 76 nouveaux agents antitumoraux ont été commercialisés, soit un rapport de un médicament efficace pour 10 000 molécules testées! La plupart des molécules sélectionnées pour leur cytotoxicité ne sont pas

spécifiques des cellules tumorales mais agissent sur tous les tissus à renouvellement rapide: moelle osseuse et muqueuse en particulier. Ils présentent donc tous un index thérapeutique étroit qui limitent leur possibilité d'utilisation. L'histoire retiendra probablement l'imatinib (gleevec) comme le premier médicament anti-tumoral sélectionné selon un processus radicalement

différent, puisque synthétisé spécifiquement pour inhiber l'activité enzymatique de la protéine de fusion bcr-abl suite à la découverte vingt ans plutôt de la translocation 11:22 dans la leucémie myéloïde chronique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Reddy A, Kaelin G Jr. Using cancer genetics to guide the selection of anticancer drug targets. *Curr Op Pharmacol* 2:366-373, 2002
- 2- Flores J. Especifico nuevamente descubierto en el reyno de Goatemala para la curacion the horrible mal de cancro y otros mas frecuentes, Cadiz, 1783.
- 3- GB Faguet. The war on cancer. Springer Editors, 2005.
- 4- Maunoir CT. Nouvelle méthode pour traiter le sarcocele sans extirper le testicule. Genève, 1820.
- 5- Bennett H. On cancerous and cancrioid growths, Edinburgh, 1849, p237.
- 6- Berenblum I. Experimental inhibition of tumor induction by mustard gas and others compounds. *J Path Bact* 40:549-558, 1935.
- 7- Goddman LS, Wintrobe MM, Dameshek W et al. Use of methyl-bis-B-chloroethyl amine hydrochloride for hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 132:126-132, 1946.
- 8- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by the folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid. *N Engl J Med* 238:787, 1948.
- 9- Hertz R, Lewis J, Lipsett M. Five years experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:631-59.

A G E N D A

« SÉNOLOGIE INTERACTIVE » XIIes Journées de l'Hôpital Saint-Louis

Les Événements de l'Année en Sénologie Clinique

Lieu du congrès : Cercle républicain – 5, avenue de l'OPÉRA – 75001 Paris

Jeudi 24 septembre & vendredi 25 septembre 2009

Traiter par... Estramustine

(Estracyt[®], gélule à 140 mg)



Introduction

Commercialisé depuis 1981, Estracyt[®] est indiqué dans les cancers prostatiques devenus hormono-résistants. Actuellement, il est utilisé essentiellement en association à d'autres agents cytotoxiques, avec lesquels il a révélé une synergie : étoposide, vinblastine, anthracyclines ou taxanes. Il a été démontré in vitro que ces combinaisons étaient plus cytotoxiques que les monothérapies, et les études cliniques ont confirmé la supériorité des associations en termes de réponse. Plus récemment, c'est surtout l'association avec le docetaxel devenu la chimiothérapie de référence chez ces patients qui a été étudiée. L'intérêt d'ajouter l'estramustine (E) à une chimiothérapie par docetaxel (D) a été mis en question dans un essai comparant 2 doses d'E en association avec D^[1] sans montrer de différence significative entre les deux ; mais il a été montré ensuite que l'association E + D était plus efficace que le D seul^[2] chez des patients présentant un cancer métastatique hormonorésistant, avec un taux de réponse biologique (diminution du taux de PSA $\geq 50\%$) de 68% pour l'association et 30% pour la monothérapie, ainsi qu'une médiane de temps jusqu'à progression de 5,7 mois et 2,9 mois respectivement. On a aussi montré que l'association E + D + prednisone (P) ou dexaméthasone était plus efficace que l'association mitoxantrone + P sur la réponse PSA avec^[3] ou sans^[4] allongement significatif de la médiane de survie. Cette question d'un allongement de la survie grâce à

JEAN-CHRISTOPHE EYMARD

Département d'Oncologie médicale, Institut Jean Godinot, Reims

Estracyt[®] a finalement été tranchée par une méta-analyse regroupant sept essais randomisés, faite sur les données individuelles des patients inclus : il a été ainsi démontré que l'adjonction d'Estracyt[®] à une autre chimiothérapie entraînait un allongement de la survie sans progression et de la médiane de survie^[5]. Enfin, Estracyt[®] a montré son efficacité en association au D chez des patients résistants au D seul, avec une diminution des taux de PSA $\geq 50\%$ chez 52% des patients^[6]. Au total, Estracyt[®] a démontré son efficacité et affirmé sa place stratégique potentielle en association au traitement qui est devenu la référence en 1ère ligne chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique hormonorésistant, à savoir la combinaison docetaxel + prednisone ou prednisolone.



Mécanisme d'action et pharmacologie

Estracyt[®] est un agent anti-tumoral mixte, constitué d'une association de moutarde azotée et d'estradiol : il combine donc un effet cytotoxique et un effet hormonal antigonadotrope. Après une absorption digestive de l'ordre de 70%, le phosphate d'estramustine, principe actif du médicament, est d'abord déphosphorylé en estra-

mustine dans le tube digestif, puis ce métabolite est lui-même oxydé en estromustine. Ces 2 composés sont ensuite dégradés en estrone et estradiol. Le médicament se concentre au niveau de la prostate et des métastases grâce à une liaison sélective à la protéine EMBP (estramustine binding protein) présente dans ces tissus et l'élimination se fait par voie biliaire. Il faut noter que la biodisponibilité est fortement réduite en cas d'absorption simultanée de calcium.

Estracyt[®] agit principalement en provoquant le désassemblage des microtubules, grâce à une fixation sur la tubuline et les protéines associées aux microtubules, provoquant ainsi un dysfonctionnement des processus cellulaires, notamment l'inhibition de la formation du fuseau mitotique et le blocage des cellules en métaphase. Il exerce aussi ses effets cytotoxiques par le biais d'autres cibles comme la membrane cellulaire, les chaînes d'ADN ou la matrice nucléaire, entraînant la mort cellulaire par apoptose. D'autre part, Estracyt[®] inhibe la fonction d'efflux de la glycoprotéine P, responsable de résistance aux anticancéreux : il se comporte donc comme un « sensibilisateur » en association avec d'autres cytotoxiques.

Enfin l'estradiol et l'estrone diminuent très fortement les taux de testostérone et suppriment la sécrétion de dihydrotestostérone par la prostate.



Effets indésirables



Ceux que l'on observe le plus souvent sont

- **Les effets digestifs**

Les nausées et vomissements sont fréquents, surtout en début de traitement, mais généralement d'intensité faible à modérée. Ils peuvent être atténués par la prescription d'antiémétiques.

- **Les accidents thromboemboliques**

Le risque global de survenue d'accident thromboembolique a été estimé à 7% par une récente méta-analyse regroupant 23 études contrôlées publiées pour un total de 896 patients inclus^[7], avec une incidence surtout élevée pour les thromboses veineuses profondes (risque de 6%) et beaucoup plus faible pour les autres événements (< 1%). L'incidence ne semble pas corrélée à la dose d'Estracyt.

- **Les effets hormonaux** : impuissance et gynécomastie



D'autres effets indésirables sont beaucoup plus rares

Les œdèmes par rétention hydrosodée, **les réactions d'hypersensibilité**, incluant l'œdème de Quincke essentiellement lors d'association à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore la myélotoxicité, exceptionnelle.



Posologie et mode d'administration

Le traitement est initié à la dose de 2 gélules 2 fois / jour (soit 560 mg/jour) puis adapté en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance. On peut augmenter la dose jusqu'à 6

gélules / jour en 2 ou 3 prises (840 mg/jour), sans dépasser toutefois 15 mg/kg/jour.



Contre-indications et précautions

Estracyt ne doit pas être prescrit en cas de thrombophlébite active, sauf si le rapport bénéfice / risque du traitement paraît malgré tout favorable, nécessitant alors un suivi étroit du traitement anticoagulant. Il est également contre-indiqué d'utiliser Estracyt en association avec le vaccin contre la fièvre jaune et l'association à la phénytoïne est déconseillée du fait du risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de cet anticomitial avec le cytotoxique.



En pratique

■ Pour le médecin



Co prescriptions et adaptation des autres traitements

- Chez les patients ayant des antécédents thromboemboliques, l'association à un traitement anticoagulant est recommandée, la question étant de savoir lequel choisir. Depuis l'étude SWOG 9916, une prévention par AVK est généralement prescrite malgré l'absence de données objectives sur sa pertinence. Cependant, plusieurs publications plus récentes sur lesquelles s'appuient les recommandations actuelles, ont montré que la prophylaxie par HBPM représentait la meilleure option^[8] : les schémas préconisés sont soit la daltéparine sodique (5000 UI) soit l'énoxaparine 40 mg en injection quotidienne au long cours chez les patients ayant une fonction rénale conservée. Chez les patients sans

antécédent thrombo-embolique mais considérés comme hypercoagulables du fait de leur tumeur voire de l'association à un autre facteur de risque classique (obésité, comorbidités telles que diabète, infection, pathologies cardiaques), une prophylaxie primaire par l'aspirine peut être envisagée en raison de sa facilité d'emploi et de sa faible toxicité (hormis les gastralgies)^[9].

- On peut prescrire un antiacide ou un antiémétique lors d'effets indésirables digestifs sous Estracyt®

- La tolérance au glucose pouvant être diminuée, le traitement anti diabétique doit être adapté en conséquence.



Associations médicamenteuses à éviter ou à prendre en compte

- Les vaccins vivants atténués risquent de provoquer une maladie vaccinale généralisée ; en revanche, on peut utiliser les vaccins inactivés (tués).

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion majorent le risque d'œdème de Quincke et sont donc déconseillés.

- La phénytoïne (prescrite antérieurement à Estracyt®, en traitement curatif) doit être associée à une benzodiazépine anticonvulsivante car son absorption digestive étant diminuée, des convulsions peuvent survenir.

- La co-prescription avec des immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus comporte un risque de lymphoprolifération.

Toutes ces précautions d'emploi sont communes à l'ensemble des cytotoxiques.

- L'utilisation concomitante d'estrogènes doit être évitée en raison de la potentialisation des effets secondaires.



Surveillance biologique du traitement

L'hémogramme et le bilan biologique hépatique doivent être réalisés régulièrement à un rythme essentiellement adapté à la chimiothérapie prescrite en association.

■ Pour le patient

Il faut s'assurer que les gélules sont intactes car le principe actif d'Estracyt® est irritant pour la muqueuse œsophagienne. Ainsi les gélules doivent être avalées avec de l'eau, entières et non mordues ou mâchées

Elles doivent être prises à distance des repas (au moins 1H avant ou 2H après) et il faut impérativement éviter d'absorber en même temps que le traitement un produit lacté ou un autre aliment contenant du calcium

Comme pour tous les cytotoxiques, une contraception efficace doit être assurée

durant tout le traitement en raison de l'effet mutagène, mais en pratique la question ne se pose pas puisqu'une castration est habituellement maintenue chez ces patients même au stade de l'hormono-résistance. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Nelius, T., et al., A randomized study of docetaxel and dexamethasone with low- or high-dose estramustine for patients with advanced hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int*, 2006. 98(3): p. 580-5.
2. Eymard, J.C., et al., Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol*, 2007. 18(6): p. 1064-70.
3. Petrylak, D.P., et al., Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1513-20.
4. Oudard, S., et al., Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3343-51.
5. Fizazi, K., et al., Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2007. 8(11): p. 994-1000.
6. Caffo, O., et al., Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urol Oncol*, 2008.
7. Lubiniecki, G.M., et al., Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta-analysis. *Cancer*, 2004. 101(12): p. 2755-9.
8. Akl, E.A., et al., Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006650.
9. Palumbo, A., et al., Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(2): p. 414-23.

Vaccination antigrippale en cancérologie

PIERRE LOULERGUE

CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur, Hôpital Cochin, Paris

La grippe est une maladie infectieuse respiratoire fréquente due à un virus, Myxovirus influenza, dont il existe trois types A, B et C. Elle est très contagieuse et évolue sur un mode épidémique en période automno-hivernale en France. La grippe est intrinsèquement peu mortelle, mais est responsable de surinfections bactériennes des voies respiratoires inférieures qui en font toute la dangerosité, notamment chez les personnes les plus fragiles.

La vaccination antigrippale est un moyen efficace de prévention de la grippe et de ses complications. Elle permet une diminution de la morbidité et de la mortalité secondaires à la grippe, de manière coût-efficace.

Les vaccins antigrippaux utilisés en France sont des vaccins inactivés composés d'antigènes de surface du virus grippal de trois souches différentes choisies en fonction des données épidémiologiques annuelles selon les recommandations de l'OMS, avec deux valences du virus A et une du virus B. Chaque vaccin comporte au moins 15 microgrammes d'hémagglutinine pour chaque valence. La vaccination est effectuée par voie intramusculaire.

La vaccination antigrippale annuelle est recommandée chez les patients immunodéprimés en particulier chez ceux traités par chimiothérapie pour un cancer solide.

Cependant, malgré ces recommandations, la couverture vaccinale reste faible dans cette population, de l'ordre de 30%⁽¹⁾, en raison d'une méconnaissance des recommandations et de doutes des

médecins sur l'efficacité du vaccin dans cette population.

Les épidémies grippales sont à l'origine d'une forte augmentation de la morbi-mortalité^(2,3), en particulier chez les patients atteints de pathologies cardio-respiratoires chroniques⁽⁴⁾ et les personnes âgées⁽⁵⁾. Chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints de pathologies malignes recevant des chimiothérapies, les infections liées à la grippe occasionnent une mortalité estimée à 9%, nettement supérieure à celle de la population générale⁽⁶⁾. En outre, les événements infectieux obligent à retarder les cures de chimiothérapie, ce qui peut être préjudiciable pour la prise en charge cancérologique des patients.

La vaccination antigrippale permet de réduire significativement la morbidité et la mortalité chez les sujets sains⁽⁷⁾. La réponse immunitaire au vaccin est bonne chez plus de 80% des adultes sains⁽⁸⁾, mais diminue notamment avec l'âge⁽⁹⁾. La vaccination est recommandée par de nombreuses autorités sanitaires chez les patients fragiles, incluant les patients recevant une chimiothérapie⁽⁵⁾

Malgré ces recommandations, le taux de couverture vaccinale antigrippale chez les patients à haut risque de complications reste très faible : 25% des adultes entre 18 et 64 ans aux Etats-Unis (de 18% chez les 18-49 ans à 32% chez les 50-64 ans)⁽⁵⁾. Ceci s'explique

en partie par le manque de données sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antigrippal dans cette population.

L'immunogénicité de la vaccination est réduite chez le patient traité par chimiothérapie mais les données publiées montrent des résultats très variables du fait de l'hétérogénéité des tumeurs et des traitements utilisés⁽¹⁰⁻¹²⁾. Les études montrent que la réponse immunitaire est globalement comprise entre 20 et 50% chez les patients atteints de tumeurs solides sous chimiothérapie au moment de la vaccination⁽¹³⁾. Les taux de réponse à la vaccination antigrippale varient entre 40 et 50% pour les cancers du sein^(10,14) et du poumon⁽¹⁵⁾. Il n'y a pas de données pour les cancers de prostate, mais l'immunogénicité sera moins bonne du fait d'un âge plus élevé des patients dans cette catégorie de cancers. Il n'existe aucune donnée prospective sur l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale des patients de cancérologie.



En pratique

■ Pour le médecin...

- Les patients sous chimiothérapie ont une couverture vaccinale antigrippale très insuffisante
- la vaccination antigrippale annuelle est recommandée chez les sujets immunodéprimés

- l'efficacité est réduite chez les patients recevant une chimiothérapie. Le meilleur moment pour vacciner n'est pas connu faute d'études sur le sujet
- les patients de cancérologie ne font pas plus d'effets indésirables que les sujets sains

■ Pour le patient...

- Avoir un cancer ou recevoir une chimiothérapie ne constitue pas une contre-indication à la vaccination antigrippale
- La grippe est plus grave chez un patient sous chimiothérapie

- Demander à son oncologue référent à être vacciné annuellement contre la grippe
- L'entourage d'un patient de cancérologie devra également se vacciner contre la grippe pour ne pas être vecteur de la maladie ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Goldwasser F, Launay O. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol*. 2008;19:165-8.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *Jama*. 2004 Sep 15;292(11):1333-40.
3. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000 Mar;181(3):831-7.
4. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000 Jan 27;342(4):225-31.
5. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jul 13;56(RR-6):1-54.
6. Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):618-28.
7. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000 Jan 6;18(11-12):957-1030.
8. Palache AM. Influenza vaccines: a reappraisal of their use *Drugs*. 1997;54:841-56.
9. Ershler WB. Influenza vaccination in the elderly: can efficacy be enhanced? *Geriatrics*. 1988;43:79-83.
10. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, Machala M, Gozdz SS. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2001 Jan;9(1):65-8.
11. Brydak LB, Machala M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups. *Drugs*. 2000 Jul;60(1):35-53.
12. Brydak LB, Machala M, Centkowski P, Warzocha K, Bilinski P. Humoral response to hemagglutinin components of influenza vaccine in patients with non-Hodgkin malignant lymphoma. *Vaccine*. 2006 Nov 10;24(44-46):6620-3.
13. Ramanathan RK PD, Belani CP, Jacobs SA, Gravenstein S, Lim F et al. Randomized trial of influenza vaccine with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or placebo in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002;21(4313-4318).
14. Vilar-Compte D CP, Valle-Salinas A, Roldan-Marin R, Iguale M, Cervantes Y et al. Influenza vaccination in patients with breast cancer: a case series analysis. *Med Sci Monit*. 2006;2006(8):332-6.
15. Anderson H PK, Berrisford C, Charlett A, Thatcher N, Zambon M. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer*. 1999;80(1/2):219-20.

Abonnez-vous !
 Abonnez-vous !
 Abonnez-vous !
 Abonnez-vous !
 Abonnez-vous !