



ÉDITO

La culture multidisciplinaire du CCI a permis de constituer, dès 2008, une équipe d'oncologie dermatologique pluridisciplinaire autour de plusieurs axes, parmi lesquels la Dermatologie, l'Oncologie Médicale, la Chirurgie et les Soins de Support.

Ce numéro 3 de la lettre d'information du CCI donne un petit coup de projecteur au mélanome, aux premières heures de l'été, avec tous les espoirs que nous mettons dans la prévention et la mise à disposition de l'expertise des différents spécialistes qui composent notre équipe. Vous trouverez aussi dans ce numéro une brève description des protocoles de recherche à la disposition de nos patients, au travers du CCI² (Center for Clinical Investigations of the Chirec Cancer Institute), dans les secteurs suivants : cancer du sein, colo-rectal, mélanome et cancer rénal.

Et puis un exemple, dans le secteur cervico-facial, de développement des Concertations Oncologiques Multidisciplinaires, que nous généralisons, et qui permettent au patient de bénéficier d'un avis de tous les spécialistes concernés par sa maladie, avant, durant et après traitement.

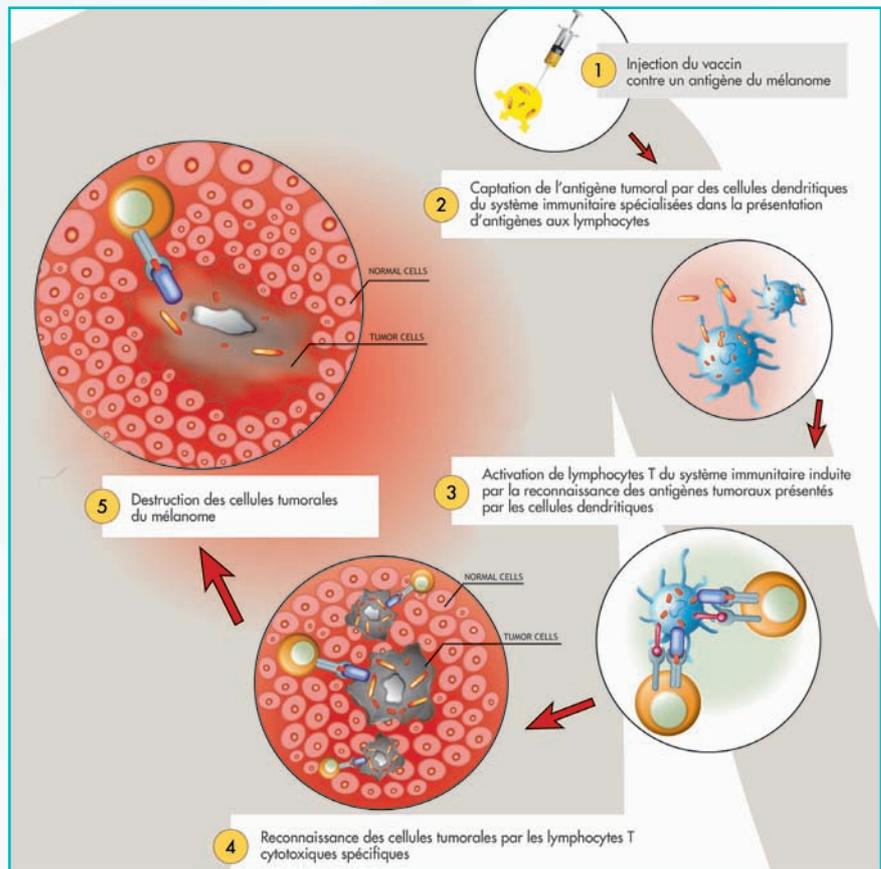
Le CCI vient de fêter son premier anniversaire. En un an, nous soignons environ 5.000 patients atteints de cancer. Notre challenge quotidien est de leur donner les meilleurs traitements dans les meilleures conditions possibles, en relation avec leur médecin traitant.

Merci à tous les acteurs impliqués et à tous ceux qui nous soutiennent.

Prof. Thierry VELU
Directeur
du Chirec Cancer Institute

LE MÉLANOME : une cible du Chirec Cancer Institute

Le mélanome est la forme la plus grave du cancer de la peau. Le risque de développer un mélanome au cours de sa vie était, par exemple, de 1 sur 600 en 1965, dramatiquement passé à 1 sur 70 actuellement. Le Chirec Cancer Institute (CCI) est un des principaux centres belges à proposer des traitements innovants, notamment grâce au développement de protocoles de recherche clinique. Ainsi les patients du CCI peuvent se voir proposer, par exemple, des vaccins nés des toutes dernières avancées thérapeutiques dans le traitement du mélanome, qui stimulent leurs moyens de défense naturelle pour attaquer spécifiquement les cellules du mélanome.



LE SAVIEZ-VOUS ?

Permettant de les différencier des naevus, la plupart des mélanomes répondent à la règle ABCDE :

- A = Asymétrie
- B = Bord irréguliers
- C = Couleur hétérogène
- D = Diamètre
- E = Evolution



La vaccination antitumorale

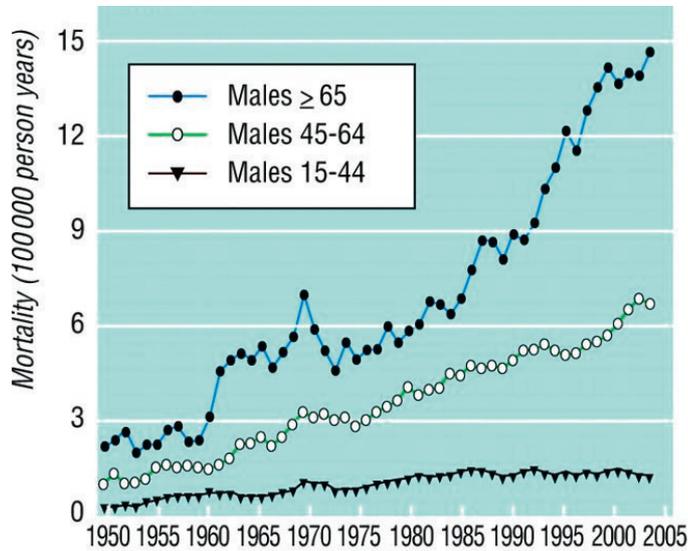
La vaccination antitumorale est une nouvelle forme de traitement qui a pour but d'enseigner à notre système de défenses naturelles comment reconnaître les cellules cancéreuses et à les détruire par la suite. Elle requiert l'administration d'un antigène spécifique du cancer (vaccin). Cet antigène est capté par les cellules dendritiques du système immunitaire qui le présentent à des lymphocytes T. La reconnaissance spécifique de l'antigène par ces lymphocytes les active et les rend cytotoxiques, c'est-à-dire capables de tuer la cellule tumorale possédant cet antigène. La vaccination antitumorale pourrait par conséquent empêcher toute récurrence du cancer si elle était administrée après l'ablation chirurgicale d'une tumeur (« traitement adjuvant »). De même, elle pourrait empêcher la progression et même induire la régression du cancer ayant progressé dans d'autres parties du corps. (Avec l'aimable autorisation de GSK). [Voir article page 5.](#)

Épidémiologie

L'incidence du mélanome augmente depuis plusieurs décennies, avec un doublement de l'incidence environ tous les 10 ans, vérifié dans les pays possédant de longue date des registres exhaustifs.

En Belgique, l'incidence officielle (Registre du Cancer) est, chez les hommes, de 8,1 nouveaux cas par 100 000 personnes et par an, et, chez les femmes, de 11,9 ; le risque cumulatif d'avoir un mélanome au cours de la vie est de 1 personne sur 83. La mortalité augmente, mais moins que l'incidence. En Belgique en 2004 selon les données du Registre du Cancer 130 hommes et 145 femmes sont morts de mélanome. Ces chiffres sous-estiment probablement la réalité en raison d'un sous-enregistrement des cas.

Par rapport à d'autres cancers, le mélanome frappe des gens relativement jeunes. Chez les femmes de 15 à 30 ans, le mélanome est même devenu le cancer le plus fréquent. Le site le plus souvent atteint est le dos et le thorax chez l'homme, alors que ce sont les jambes chez la femme.



Evolution de la mortalité par mélanome, par 100.000 personnes et par an (Welch, H G. et al. BMJ 2005;331:481)



Facteurs de risques : attention aux UV !

Dans les populations blanches, l'exposition aux ultraviolets (naturels ou artificiels : bancs solaires) est le facteur de risque principal : en particulier, les antécédents d'exposition intense intermittente et de coups de soleil, surtout pendant l'enfance. Les UV peuvent causer des dégâts directs ou indirects à l'ADN et à d'autres structures cellulaires ainsi qu'une immunosuppression.

Les principaux autres facteurs de risques sont la présence de nombreux naevus, le syndrome des naevus dysplasiques, une peau et des cheveux clairs (phototypes clairs), et des antécédents personnels ou familiaux de mélanome.



Le rôle des Dermatologues

Les dermatologues occupent une place très importante dans le dépistage du mélanome. Les meilleurs ordinateurs ne dépassent pas encore leurs yeux entraînés dans le diagnostic précoce. La biopsie qu'ils réalisent permet, avec l'aide de l'anatomo-pathologiste, un diagnostic précis.

Ils sont un point central entre patient et médecin traitant et participent activement à l'équipe pluridisciplinaire oncologique pour le traitement et le suivi. Les dermatologues jouent aussi un rôle dans la prévention.



Prévention

Le mélanome avancé reste difficile à traiter la prévention est très importante :

- **Prévention secondaire** : Le dépistage précoce, médiatisé lors de la campagne de dépistage Euromelanoma en mai (www.euromelanoma.org), se pratique toute l'année par les dermatologues. L'éducation à l'autodépistage en fait partie.

- **Prévention primaire** : éviter l'exposition inadéquate aux UV est la mesure de prévention la plus importante. L'enfance est une période critique d'exposition, mais aussi d'acquisition des bons réflexes. Avec l'a.s.b.l. pour la lutte contre le mélanome malin, nous collaborons à la campagne palou, conte pour apprendre aux jeunes enfants à apprivoiser le soleil :

www.palou.be .

Le projet français « vivre avec le soleil » s'intègre dans l'enseignement primaire : www.soleil.info .

PRÉCAUTIONS

- Préférez l'ombre au plus fort du soleil, entre 11 et 15h
- Évitez absolument les coups de soleil
- Portez un t-shirt et un chapeau en plein soleil du midi
- Faites particulièrement attention aux enfants
- Utilisez une crème solaire de facteur supérieur à 15
- Allez chez votre médecin si un « grain de beauté » se modifie
 - Méfiez-vous des bacs solaires : ils sont aussi dangereux

Traitements Chirurgicaux du Mélanome

Le diagnostic du mélanome est d'abord visuel mais doit toujours être confirmé par une « exérèse biopsie ». Cette intervention est généralement réalisée sous anesthésie locale au cabinet du dermatologue.

Lorsque le diagnostic est confirmé, le traitement doit être instauré. Celui-ci est, dans la plupart des cas, essentiellement chirurgical. Le traitement du mélanome primitif consiste à retirer largement du tissu sain (exérèse large) autour de la cicatrice d'exérèse biopsie. Elle est réalisée afin d'éviter une récurrence locale. Les marges de résection dépendent de l'importance (mesurée par l'épaisseur, le « Breslow ») de la lésion primitive et peuvent aller de 0,5 à 3 cm.

Dans certains cas, lorsque l'on ne palpe pas de ganglions anormaux, on propose l'exérèse du « ganglion sentinelle » (voir article sur la médecine nucléaire). Si l'analyse microscopique ne montre pas de signe de métastases dans ce ganglion, le pronostic est plus favorable et aucun autre traitement chirurgical supplémentaire n'est proposé. Si le ganglion est envahi par le mélanome, on propose généralement un évidement ganglionnaire complet (retrait des ganglions résiduels autour du ganglion sentinelle).

Si des métastases ont eu le temps de se développer dans les ganglions, ceux-ci peuvent être palpés lors d'un examen clinique et, après confirmation de leur malignité, leur ablation radicale est également proposée.

Si des métastases cutanées ou sous cutanées apparaissent à proximité de l'endroit où se trouvait un mélanome, on parle de « métastases en transit ».

Si elles ne sont pas traitées, elles peuvent proliférer et la maladie peut progresser.



Si les métastases en transit sont peu importantes et/ou isolées, une simple excision chirurgicale peut suffire. Cependant, dans certains cas, les métastases sont multiples et considérées comme impossibles à retirer. Si elles sont localisées au niveau d'un membre, une chimiothérapie locale peut être indiquée. Les médicaments sont, lors d'une intervention chirurgicale (appelée perfusion ou infusion de membre isolé) réalisée sous anesthésie générale, directement injectés dans les vaisseaux sanguins proches des tumeurs. Cette approche permet d'obtenir d'importantes concentrations de médicament au voisinage immédiat des métastases et d'en augmenter l'efficacité tout en diminuant les effets secondaires généraux.

Chirurgie Plastique et Reconstructrice

Afin d'avoir le plus de chance possible de guérir un cancer cutané, la chirurgie de résection tumorale se doit d'être complète. Cela impose parfois le sacrifice de surfaces cutanées et de volumes sous-cutanés importants dont il peut résulter des séquelles esthétiques et/ou fonctionnelles. La Chirurgie Plastique occupe une place de choix dans la prise en charge de ces pathologies cancérologiques cutanées. En effet, bien que ce soit sa partie purement esthétique qui soit la plus médiatisée, elle comporte également une importante partie de reconstruction. Il est important de comprendre

que ces deux parties ne s'opposent nullement, disposant du même éventail de techniques mais dans des indications différentes. Dans le cadre de la reconstruction, l'utilisation judicieuse de ces techniques spécifiques permet de minimiser autant que possible les séquelles d'une chirurgie de résection tumorale sans en diminuer l'efficacité. Parmi ces techniques (fermeture directe, greffe, lambeaux locaux, lambeaux microchirurgicaux à distance...), le chirurgien plasticien choisira la plus appropriée, pesant les avantages et les inconvénients de chacune.



L'apport de la Médecine Nucléaire dans le Mélanome

Le repérage du ganglion sentinelle

Il est crucial pour les oncologues de repérer et d'analyser le (ou les, car ils peuvent être plusieurs) ganglion lymphatique recueillant la lymphe de la surface cutanée concernée par le mélanome. C'est en effet dans ce ganglion dit « sentinelle » que s'arrêtent et se concentrent les cellules cancéreuses en migration à partir du site primitif.

Ce repérage s'effectue selon une technique simple devenue celle de référence depuis une dizaine d'années : elle consiste à injecter autour du site de la tumeur des nanocolloïdes marqués par un isotope (le technétium 99m). Dès les premières minutes, ces particules seront capturées par le réseau lymphatique et concentrées au niveau du premier ganglion lymphatique rencontré, encore appelé « ganglion sentinelle ». A l'aide d'une sonde détectant le

traceur concentré dans le ganglion, le chirurgien n'aura aucun mal à le localiser et à l'exciser pour examen anatomopathologique à la recherche de micro-métastases.

Le PET scan

Le PET scan (Positron Emission Tomography) est un examen consistant à injecter au patient un traceur métabolique, le fluoro-désoxyglucose, qui est un analogue non dégradé du glucose marqué à l'aide d'un isotope particulier (le Fluor 18). Les cellules cancéreuses, très consommatrices de glucose, ont la propriété de concentrer en elles la substance injectée, permettant un

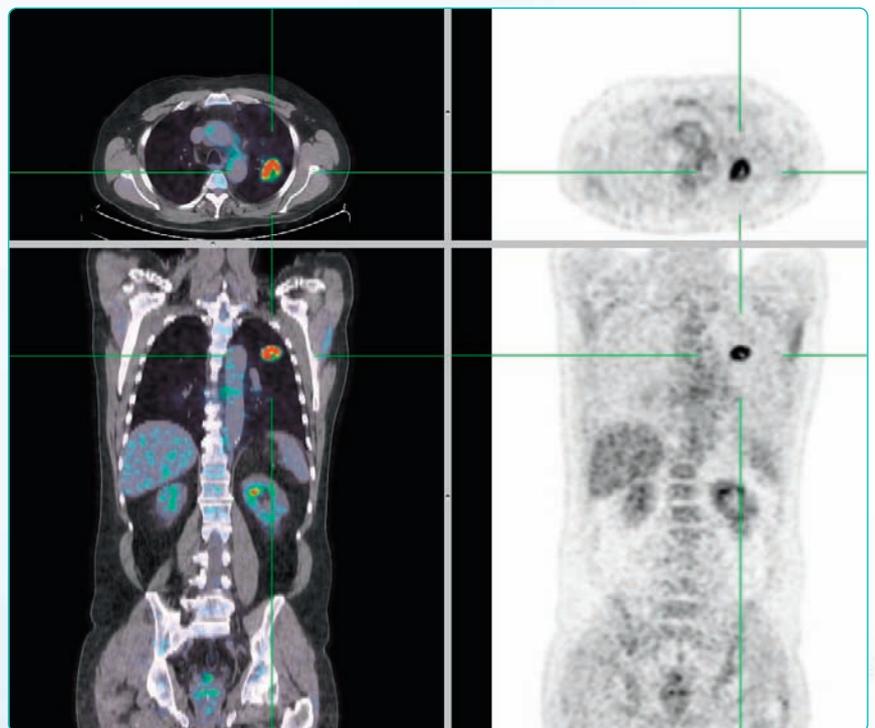
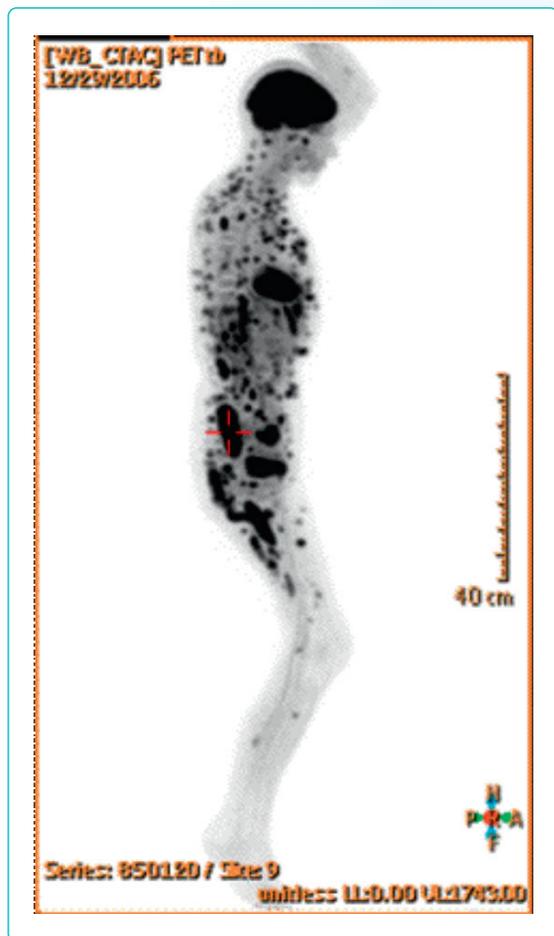
repérage sensible des foyers tumoraux dans la totalité du corps.

Actuellement, le PET scan est le plus souvent associé à un CT scanner concomitant permettant un repérage anatomique précis des foyers tumoraux.

En ce qui concerne la détection de l'envahissement ganglionnaire micrométastatique, la technique du « ganglion sentinelle » est de loin préférable au PET scan, étant beaucoup plus sensible. Par contre, le PET-CT s'est avéré très utile dans la recherche des métastases à distance avec des performances supérieures à toute autre investigation.

Cette technique se positionne ainsi dans la recherche de lésions secondaires au moment du diagnostic chez des patients à risque (stades III et IV), dans la recherche précoce de la récurrence et dans l'évaluation de l'opérabilité d'un patient porteur d'une métastase considérée a priori comme unique.

Dr Eric Laurent
Médecine Nucléaire CHIREC



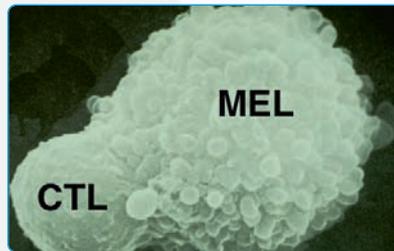
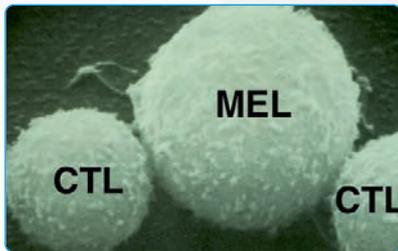
Le PET scan est un examen particulièrement utile dans le mélanome : l'injection de sucre marqué permet un repérage très sensible des foyers tumoraux dans la totalité du corps (avec l'aimable autorisation de Philips).

Actuellement, le PET scan est le plus souvent associé à un CT scanner concomitant permettant un repérage anatomique précis des foyers tumoraux (avec l'aimable autorisation de Philips).

Vaccinations contre le Mélanome

Au cours de ces dernières années, les avancées de l'immunologie et de la génétique ont permis de développer des thérapies ciblées contre les cellules cancéreuses, plus spécifiques et mieux tolérées que les chimiothérapies classiques. Parmi celles-ci, des vaccinations anti-tumorales ont pu être mises au point grâce à la démonstration que les cellules cancéreuses possèdent, à leur surface, des antigènes qui peuvent être reconnus par le système immunitaire du patient. Ces vaccinations dirigées contre le mélanome sont assez proches, dans leur stratégie, de celles destinées à nous protéger contre des agents infectieux, comme le tétanos. Elles sont basées sur l'injection

d'antigènes spécifiques du mélanome (comme MAGE-A3), avec une substance, appelée adjuvant (comme l'AS15), destinée à favoriser une puissante réponse des moyens de défense du patient, dirigées spécifiquement contre ces antigènes, et donc contre les cellules de mélanome. Le Chirec Cancer Institute a été sélectionné par la société GSK, un des leaders mondiaux pour la mise au point de vaccins, pour ouvrir trois protocoles de vaccinations basées sur MAGE-A3 + AS15 pour des patients porteurs de mélanome: le premier en prévention de rechute, et les deux autres comme traitement de mélanome avancé inopérable.



Le vaccin induit spécifiquement les moyens de défense du patient contre son mélanome : des lymphocytes cytotoxiques (CTL) reconnaissent des antigènes tumoraux et tuent la cellule de mélanome (MEL) (avec l'aimable autorisation de GSK).

Le groupe MÉLANOME du CCI est coordonné par :

- Dr O. De Lathouwer et Dr F. Sales pour Braine-Waterloo
- Dr Ch. Renoirte et Dr J. Van Geertruyden pour Cavell
- Dr C. Scheers et Dr M. Hortal pour le Parc Léopold
- Dr F. De Thier pour La Basilique
- Dr C. Stenier et Dr B. Mouthuy pour Ste-Anne St-Rémi
- Dr T. Velu et Dr C. Vanhaelen comme Oncologue médicaux
- Dr J. Vandeville comme Radiothérapeute



Center for Clinical Investigations of the Chirec Cancer Institute

Un des progrès les plus impressionnants en cancérologie est le développement de médicaments ciblant plus spécifiquement les cellules tumorales : ils sont le fruit direct de la recherche fondamentale réalisée au cours de ces vingt dernières années. Un des objectifs de la recherche clinique développée par le CCI² est de permettre à nos patients d'y avoir accès. Depuis son ouverture fin 2008, plusieurs protocoles ont ainsi été ouverts :

1. dans le cancer du sein :

- le **Lapatinib** (Tyverb) : un nouvel inhibiteur tyrosine kinase qui, comme le Trastuzumab (Herceptine), possède une activité anti-tumorale remarquable, ciblant spécifiquement l'oncoprotéine neu, surexprimée dans près de 20% des cancers du sein.
- Deux médicaments de chimiothérapie, modifiés de façon à en augmenter l'activité et à en réduire la toxicité. Le premier, le **NKTR-102**, est une version modifiée de l'Irinotécan, un inhibiteur de la topoisomérase I. Le second,

le **Myocet**, est une version modifiée de l'adriamycine, qui permet de réduire fortement la toxicité cardiaque de ce médicament ayant fait la preuve depuis longtemps de son efficacité pour traiter les patientes atteintes de cancer du sein.

2. dans le cancer colo-rectal :

le **Panitumumab** (Vectibix) : un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'oncoprotéine EGFR ; ce nouveau traitement a démontré son efficacité anti-tumorale dans les cancers du côlon caractérisés par un oncogène ras « sauvage », non muté, après échec des chimiothérapies standards.

3. dans le mélanome :

le vaccin **MAGE-A3**, associé à l'adjuvant **AS15** : comme tout vaccin, il stimule les moyens de défense du patient, qui va développer une réponse immunitaire dirigée spécifiquement contre les cellules de mélanome exprimant cet antigène MAGE-A3; ce vaccin est utilisé non

seulement en prévention de rechute, mais aussi en traitement de mélanome avancé.

4. dans le carcinome rénal :

le **Sorafenib** (Nexavar) : un médicament qui, par son activité inhibitrice sur plusieurs kinases des cellules tumorales, possède une activité anti-angiogénique (il inhibe la formation de néo-vaisseaux dans les tumeurs) et anti-proliférative (il inhibe la prolifération des cellules tumorales). Il constitue une des nouvelles thérapies ciblées, efficaces dans le carcinome rénal, connu comme particulièrement résistant aux chimiothérapies standards.



Groupement Hospitalier CHIREC - SARE



● Clinique EDITH CAVELL

rue Edith Cavell, 32
B-1180 BRUXELLES
Tél. + 32 2 340 40 40

● Clinique PARC LÉOPOLD

rue Froissart, 38
B-1040 BRUXELLES
Tél. + 32 2 287 51 11

● Clinique BASILIQUE

rue Pangaert, 37-47
B-1083 BRUXELLES
Tél. + 32 2 422 42 42

● Hôpital BRAINE L'ALLEUD - WATERLOO

rue Wayez, 35
B-1420 BRAINE L'ALLEUD
Tél. + 32 2 389 02 11

● Centre Médical EUROPE LAMBERMONT

rue des Pensées, 1-5
B-1030 BRUXELLES
Tél. + 32 2 240 60 60

● Centre Médical BOIS DE LA PIERRE

venelle du Bois de la Pierre, 22
B-1300 WAVRE
Tél. + 32 10 43 98 07

● Clinique SAINTE-ANNE SAINT-RÉMI

bd J. Graindor, 66
B-1070 BRUXELLES
Tél. + 32 2 556 51 11

LA MULTIDISCIPLINARITÉ en vedette

Concertation Oncologique Multidisciplinaire COM – groupe Cervico-Facial

Les néoplasies de la sphère cervico-faciale (ORL et stomatologie) sont de plus en plus fréquentes dans notre pays. Elles affectent particulièrement une population peu favorisée. Leur survenue est liée principalement aux habitudes alcool-tabagiques. Une contamination par le HPV (Human Papilloma Virus) (souche 6, 11 et 16) est également incriminée. Elles constituent la troisième cause de cancer chez l'homme entre 30 et 60 ans et, si on y ajoute les cancers de la thyroïde située dans la même région, il en va de même chez la femme entre 20 et 60 ans.



La complexité anatomique de la région cervico-faciale et les retentissements esthétiques et fonctionnels (voix, respiration et déglutition) des traitements nécessitent de mesurer précisément les conséquences des choix thérapeutiques. C'est pourquoi, dès la création du CCI (Chirec Cancer Institute), la mise en place d'une concertation multidisciplinaire s'est très naturellement imposée, ainsi que l'installation d'une coordination centralisée pour compenser le caractère multicentrique de notre groupe hospitalier.

Les spécialistes des différents sites (ORL, Stomatologues, Radiothérapeutes et Oncologues Médicaux) encadrés d'autres experts, se retrouvent tous les quinze jours. Le dossier de nouveaux patients y est abordé franchement, sans éluder les problèmes socio-économiques qui ne doivent en rien affecter la qualité des soins fournis. Ces réunions permettent également de suivre avec rigueur la bonne évolution des malades pendant et après leur traitement. La diffusion de l'information médicale vers les autres acteurs de terrain, tels les médecins traitants, est un souci constant pour notre équipe. La création à court terme d'un dossier informatisé augmentera encore la qualité de prise en charge et du suivi des malades, premier souci des membres de ce groupe.

Dr Gilbert CHANTRAIN
Coordinateur de la Clinique
d'Oncologie Cervico-Faciale

SOUTENIR LA RECHERCHE

- ▶ Vous souhaitez soutenir la recherche menée au CCI ?
Contactez nous au + 32 2 340 4662, cancer.institute@chirec.be
Ou à l'adresse postale ci-dessous :
rue Edith Cavell, 32 - 1180 Bruxelles



FONDATION CARE et déduction fiscale de vos dons

La Fondation CARE a été constituée afin de promouvoir une recherche scientifique de qualité au sein des différentes cliniques constituant le CHIREC. Elle soutient la dynamique du CCI² pour la recherche clinique contre le cancer.

La Fondation CARE fournit une attestation de déduction fiscale, dès 30€ de don/an.

N° de compte 676 - 0937701-65 Banque DEGROOF
IBAN : BE 18676093770165 - BIC : DEGRBEBB

Vous pouvez nous contacter du lundi au vendredi de 9h à 17h

Tél. + 32 (0)2 340 4662 - Fax + 32 (0)2 340 4882
cancer.institute@chirec.be



Chirec Cancer Institute Newsletter
Éditeur responsable : Prof. Thierry VELU - Chirec, rue E. Cavell, 32 - 1180 Bruxelles
Rédacteur en chef : ISIS Agency - FRANCE
Comité de rédaction : Pascale BERRYER - Groupes multidisciplinaires