

LES AMIS DE L'INSTITUT BORDET ASBL

# BORDET

PÉRIODIQUE TRIMESTRIEL • septembre 2011 • N°97

BELGIQUE - BELGË

P.P./P.B.

B-21

# news



Les Amis de l'Institut Bordet asbl



*Edition spéciale*

**Les 25 ans de la Clinique du sein  
de l'Institut Bordet**

# sommaire

3	<b>Edito</b>
4	<b>La Clinique du Sein a 25 ans</b> Prof Jean-Marie Nogaret
5	<b>Le rôle des infirmières coordinatrices</b> Dr D. de Valeriola
6-7	<b>Le dépistage en questions</b> Dr Jean-Benoît Burrion, Pr Jean-Marie Nogaret
8-9	<b>Les progrès en chirurgie mammaire</b> Dr Isabelle Veys, Dr Frédéric Urbain
11	<b>L'anatomie pathologiques au cœur d'une prise en charge optimale</b> Pr Denis Larsimont
12-13	<b>La radiothérapie : un traitement incontournable du cancer du sein</b> Dr Catherine Philippon
14-15	<b>Contribution de la Clinique du Sein à l'évolution vers des traitements plus efficaces</b> Pr Martine Piccart
16-17	<b>La recherche translationnelle en cancérologie mammaire à l'Institut Bordet</b> Dr Christos Sotiriou
18-19	<b>De l'intérêt de l'imagerie des ganglions et des vaisseaux lymphatiques dans le traitement du cancer du sein</b> Pr Pierre Bourgeois
20-21	<b>Une prise en charge psychologique adaptée à chaque patiente</b> Pr Darius Razavi
22	<b>La Clinique du Sein et les soins de confort</b>
23	<b>Planet Parfum et OPI Belgium-Luxembourg se mobilisent pour la recherche</b>

## AGENDA

### *Les "Midis des Amis"*

Cycle de conférences organisées par "Les Amis de l'Institut Bordet":  
Auditoire Tagnon,  
Institut Jules Bordet,  
Boulevard de Waterloo, 121  
1000 Bruxelles  
Renseignements: 02/541.34.14.

> **LUNDI 7 NOVEMBRE 2011**  
A 12 heures 30  
Aurore Liénard, psychologue.  
**"La prise en charge psychologique des patients et de leur entourage"**

> **LUNDI**  
**17 OCTOBRE 2011**  
A 20 h15  
Théâtre Royal du Parc

### *"Le Tour du Monde en 80 Jours"*

Soirée de Gala au profit des 'Amis de l'Institut Bordet'

"Bordet News" est la revue trimestrielle des "Amis de l'Institut Bordet" asbl.

Editeur responsable: Ariane Cambier, 121, Boulevard de Waterloo, 1000 Bruxelles.

Rédacteur en chef: Ariane Cambier.

Comité de Rédaction : Dr J.-B. Burrion, A. Chotteau, Dr D. de Valeriola, D. Janssen, Dr D. Lossignol, Pr J.-C. Pector, Pr D. Razavi

Ont collaboré à ce numéro : Pr P. Bourgeois, Dr J.-B. Burrion, F. Daune, Dr D. de Valeriola, Pr D. Larsimont, Pr J.-M. Nogaret, Dr C. Philippon, Pr M. Piccart, Pr D. Razavi, Dr C. Sotiriou, Dr F. Urbain, Dr I. Veys.

Conception graphique: www.h2so4studio.com - Riozzi Manuela

Madame, Monsieur,  
Chers Amis,

Il y a vingt-cinq ans était créée à l'Institut Bordet la première Clinique du Sein en Belgique. Son objectif : mettre à disposition des femmes atteintes d'une pathologie mammaire une structure multidisciplinaire capable de les prendre en charge de manière totalement intégrée.

Aujourd'hui, la Clinique du Sein de l'Institut Bordet totalise une cinquantaine d'intervenants : médecins de toutes disciplines mais aussi psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététiciens (...) qui se concertent au quotidien afin d'offrir aux patientes une prise en charge thérapeutique et un accompagnement optimaux.

Depuis vingt-cinq ans, d'autres Cliniques du Sein ont vu le jour dans notre pays mais celle de l'Institut Bordet continue à jouer un rôle pionnier tant au niveau diagnostique que thérapeutique. Elle a ainsi été la première en Belgique à proposer à ses patientes la technique du ganglion sentinelle. Elle est également pionnière dans la caractérisation génétique des tumeurs mammaires, laquelle permet un meilleur ciblage des traitements. Depuis plus d'un an, elle propose à certaines de ses patientes une radiothérapie per-opératoire de quelques minutes leur permettant ainsi d'éviter ultérieurement 5 à 6 semaines de radiothérapie quotidienne.

Rappelons que l'Institut Bordet mène aussi une importante activité de recherche. De nombreuses études internationales portant sur le cancer du sein y sont coordonnées, permettant à de nombreuses patientes de bénéficier de traitements innovants, non encore disponibles en routine clinique.

Au cours de toutes ces années, « Les Amis » n'ont eu de cesse de soutenir financièrement les activités de recherche en cancérologie mammaire. Aujourd'hui, ils se réjouissent des progrès enregistrés et rendent hommage, à travers ce numéro du Bordet News, à tous ceux qui y ont contribué.

Rappelons toutefois que si les programmes de recherche ouvrent aujourd'hui des perspectives inédites, ils coûtent aussi de plus en plus cher et nécessitent des apports de fonds de plus en plus importants. C'est la raison pour laquelle nous comptons plus que jamais sur votre soutien !

Merci à tous pour votre confiance et bonne lecture!

Ensemble, faisons gagner la vie !

Mevrouw, mijnheer,  
beste vrienden,

Vijftientig jaar geleden werd in het Instituut Bordet de eerste Borstkliniek in België opgericht. Doel van deze kliniek was vrouwen met een aandoening aan de borsten een multidisciplinaire structuur aan te bieden die hun een totaal geïntegreerde zorg kon verlenen.

Vandaag telt de Borstkliniek van het Instituut Bordet een vijftigtal medewerkers waaronder dokters in alle disciplines maar ook psychologen, kinesitherapeuten, ergotherapeuten en diëtisten. Zij plegen dagelijks overleg om de patiënten een optimale therapie en een zinvolle begeleiding te geven.

In die vijftientig jaar zagen andere borstklinieken in ons land het daglicht maar die van het Instituut Bordet blijft een pioniersrol spelen, zowel op het gebied van de diagnose als van de therapie. Ze was ook de eerste die in België de techniek van het sentinel ganglion voorstelde. Ze leverde tevens baanbrekend werk in de genetische typering van borsttumoren, waardoor de behandelingen doelgerichter konden worden toegepast. Sinds meer dan een jaar stelt ze sommige patiënten tevens een peroperatieve radiotherapie van enkele minuten voor, een techniek waarmee achteraf 5 à 6 weken dagelijkse radiotherapie vermeden kan worden.

Het Instituut Bordet beschikt over een belangrijke onderzoekspool. Verschillende internationale onderzoeken naar borstkanker worden er gecoördineerd waardoor talrijke patiënten kunnen genieten van innovatieve behandelingen die nog niet beschikbaar zijn in de klinische routine.

In de loop van deze jaren blijven « De Vrienden » de vele onderzoeken naar borstkanker financieel steunen. Vandaag mogen ze zich verheugen in de geboekte vooruitgang en in dit nummer van Bordet News eer betuigen aan al wie hieraan zijn steentje heeft bijgedragen.

We wijzen er echter op dat de onderzoeksprogramma's wel nieuwe perspectieven bieden, maar ook steeds duurder worden en dus steeds grotere fondsen nodig hebben. Daarom rekenen we meer dan ooit op uw steun.

Dank u voor het vertrouwen en veel leesplezier.

Samen laten we het leven zegevieren.

# onDERvrienden entree amis



Ariane Cambier, Secrétaire Générale - Algemeen Secretaris

# 25<sup>ème</sup> anniversaire de la Clinique du Sein

**Professeur Jean-Marie NOGARET**

Chef de Clinique de Chirurgie Mammaire et Pelvienne. Coordinateur de la Clinique du Sein.



Professeur  
Jean-Marie NOGARET

Il y a tout juste 25 ans, c'est-à-dire en octobre 1986, dans la continuité du travail des Professeurs Wolrad Mattheiem et Jean-Claude Heuson, était créée à l'Institut Jules Bordet la première véritable clinique du sein en Belgique.

Il s'agissait en fait de l'aboutissement d'un travail multidisciplinaire dans l'approche diagnostique et thérapeutique des patientes porteuses d'une pathologie cancéreuse mammaire, au départ concrétisé par la tenue d'un colloque hebdomadaire. Durant ce colloque, tous les cas des patientes prises en charge étaient discutés collégalement par les chirurgiens, les radiothérapeutes, les oncologues et les anatomo-pathologistes afin de proposer la meilleure option thérapeutique par ailleurs déjà souvent combinée à l'époque. Ces colloques sont devenus une obligation légale... plus de vingt ans après !

Au fil des années, cette clinique s'est étoffée avec la participation des radiologues sénologues, des isotopistes et des chirurgiens plasticiens. Tous les paramédicaux

dont le travail participe à cet objectif constant d'optimisation des soins y furent progressivement intégrés. Citons les infirmières soignantes et coordinatrices, les psychologues présents dès la première consultation avec le chirurgien, les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes et l'ensemble du personnel chargé des études cliniques et de la recherche.

Le 20 juillet 2007, le Moniteur Belge publiait un Arrêté Royal -avec application au 1er janvier 2008- reprenant toutes les normes qualitatives et quantitatives (minimum 150 nouveaux cas par an et 50 par chirurgien...) nécessaires à l'obtention de l'agrément 'Clinique du Sein'. Cela faisait de nombreuses années que nous avions anticipé ces normes européennes et que nous en respections tous les critères.

Avec plusieurs centaines de réels nouveaux cas pris en charge annuellement, la Clinique du Sein de l'Institut Bordet reste la plus importante à Bruxelles et en Wallonie ainsi d'ailleurs qu'en Belgique, à niveau égal avec l'Hôpital Gasthuisberg à Leuven.

Ce succès s'explique par la conjonction de multiples éléments.

L'Institut Jules Bordet est le seul Centre Universitaire exclusivement consacré à la prise en charge de la pathologie cancéreuse. Les soins aux patients y sont étroitement associés aux activités de recherche et d'enseignement.

Ensuite parce que l'Institut Jules Bordet a toujours été avant-gardiste dans la prise

en charge des patients, tant au point de vue diagnostique que thérapeutique. De grosses études cliniques nationales et internationales, initiées par nous ou auxquelles nous participons, permettent à de nombreux patients de bénéficier de traitements innovants et ce avant que ceux-ci ne soient reconnus comme traitements standard de référence et disponibles en routine clinique.

Enfin, on retrouve parmi l'ensemble du personnel de notre Institut une grande humanité souvent empreinte d'une délicate attention et d'une gentillesse spontanées.

Les divers articles qui suivent retracent les avancées qui, dans tous les domaines médicaux, nous ont permis d'offrir à nos patientes les chances maximales de guérison tout en minimalisant la lourdeur des traitements et en en réduisant les effets secondaires.

Je voudrais terminer en remerciant très sincèrement tous les membres du personnel médical, paramédical et non médical, qui ont participé, pour certains depuis 25 ans, au développement de cette Clinique. J'aimerais également remercier les patientes et les médecins référents qui nous ont accordé leur confiance. Enfin, je voudrais également remercier les « Amis de l'Institut Bordet » qui ont systématiquement soutenu tous les projets pour la réalisation d'études cliniques ou fondamentales et l'acquisition de matériel de pointe nécessaire à ces études.

# Au centre de la prise en charge des patients, l'infirmier coordinateur en soins oncologiques...

Dr Dominique de Valeriola  
Médecin Directeur



Dr Dominique de Valeriola

## La fonction d'infirmier coordinateur en soins oncologiques est relativement récente...

Oui, grâce au soutien du Plan Cancer, l'Institut Bordet a créé, fin 2010, une équipe d'infirmiers coordinateurs en soins oncologiques chargés de développer une nouvelle approche dans la prise en charge des patients.

## Quelle est cette approche ?

Au cours des dernières années, la cancérologie s'est fortement complexifiée. Le nombre de professionnels en charge du patient a fortement augmenté si bien que celui-ci a parfois du mal à identifier chacun de ses interlocuteurs. Dans ce cadre, l'infirmier coordinateur joue un rôle-clé de référent. Il coordonne les trajets de soins et assume un rôle de relais entre les malades et les différents professionnels qui les prennent en charge. Il est aussi disponible pour répondre à toutes les questions des malades sur leur traitement.

## A quel moment intervient l'infirmier coordinateur ?

Il intervient auprès du patient dès l'annonce du diagnostic et du plan

de traitement mais aussi ultérieurement durant tout son suivi. Son existence permet d'ajouter au principe de multidisciplinarité médicale celui d'interdisciplinarité entre toutes les personnes impliquées dans la prise en charge des malades comme les infirmiers, les psychologues, les diététiciens, les kinésithérapeutes, les secrétaires d'accueil... Et ceci toujours afin de proposer une prise en charge optimale.

## L'infirmier coordinateur joue-t-il également un rôle vis-à-vis de l'extérieur ?

Oui, il renforce également les liens entre l'Institut et les médecins extérieurs (généralistes et spécialistes) et ce en leur communiquant toutes les informations utiles. Il joue également un rôle de relais vis-à-vis des familles et des proches du patient.

## Il intervient également dans le cadre des programmes de recherche clinique grâce auxquels certains patients bénéficient de traitements innovants ?

Effectivement, il travaille également en collaboration avec le département de recherche clinique en informant les patients sur les traitements faisant l'objet d'études cliniques et en servant d'intermédiaire avec les

infirmiers de recherche. Il joue également un rôle d'information dans le cadre de la collecte des tissus pour la tumorotheque.

## Il s'agit somme toute d'une fonction-clé demandant de nombreuses compétences ?

Oui, c'est la raison pour laquelle il nous semblait important de les faire bénéficier d'une formation parfaitement adaptée à leur mission. Ils ont ainsi bénéficié, grâce à un soutien d'Astrazeneca, d'une formation aux techniques de coaching organisée par l'Ecole de Commerce Solvay, d'un séminaire portant sur les procédés de communication adaptés à la prise en charge des patients cancéreux et enfin d'un enseignement médical spécifique axé sur les différentes pathologies cancéreuses et dispensé par des médecins senior.

## Peut-on espérer voir leur nombre augmenter ?

La création de la fonction a déjà constitué un progrès très important, mais il est vrai que leur nombre est insuffisant et qu'il faudrait doubler leur effectif. L'on peut bien sûr espérer de nouveaux financements mais en attendant, il est primordial de centrer leur activité sur les besoins prioritaires.

Les infirmières  
coordinatrices  
de la Clinique du  
Sein : Véronique  
Robberecht et  
Véronique Garreau



# Le dépistage en questions

Dr Jean-Benoît Burrion

Directeur Général Adjoint. Coordinateur du Centre Bruxellois de Coordination pour le Dépistage du Cancer du Sein



Dr Jean-Benoît Burrion

*Le cancer du sein continue de focaliser l'attention. La Belgique détient le triste record du taux d'incidence annuel le plus élevé au monde, avec 106 cancers du sein pour 100.000 femmes<sup>1</sup>. La Belgique se place également dans le trio de tête pour la mortalité, le cancer du sein comptant pour 20 % des décès par cancer chez la femme.*

Et pourtant, la mortalité par cancer du sein a diminué de 25 % en 20 ans. Quant à la fréquence, elle semble se stabiliser et même diminuer depuis 2003 dans la tranche d'âge 50-69 ans. Même si certains facteurs de risque ont été identifiés - prise de poids après la ménopause, exposition prolongée aux œstrogènes, consommation d'alcool, certains déterminants génétiques -, l'essentiel des causes du cancer du sein restent inconnues à ce jour. Ce n'est donc pas - ou peu - un cancer évitable. Par contre, on peut le détecter précocement. Le dépistage du cancer du sein se fonde sur le raisonnement suivant : plus un cancer est détecté tôt dans son développement, plus les chances de guérison sont importantes. Ce raisonnement implique que la croissance du cancer soit linéaire : une cellule devenue maligne se multiplie pour donner un nodule dont le diamètre augmente, avant de libérer d'autres cellules malignes qui à leur tour connaîtront la même évolution pour donner des métastases. Le nodule devient détectable, en principe, à partir de 10 mm grâce aux techniques d'imagerie médicale classiques (radiographie et échographie).

Des études randomisées effectuées dans les années 60/70 ont montré que le dépistage appliqué à de vastes populations dans des conditions de qualité déterminées pouvait réduire la mortalité par cancer du sein de 30 %.

C'est sur cette base que s'est construite toute la stratégie de dépistage promue par l'Union Européenne depuis le milieu des années 80.

Nous avons donc plus de 25 ans de recul. Or, il apparaît que les préceptes de départ sont de plus en plus souvent remis en question. De manière récurrente en effet, des articles scientifiques ébranlent les certitudes qui fondent les programmes de dépistage de masse. Le dernier en date<sup>2</sup> compare l'évolution de la mortalité par cancer du sein dans des pays européens voisins et très similaires (Irlande du Nord et du Sud, Belgique, Hollande, Suède et Norvège). L'étude suggère que la mortalité par cancer du sein évolue de manière similaire partout, indépendamment des programmes de dépistage. Ce genre d'études, fortement critiquées, n'en sont pas moins récurrentes et demandent qu'on s'y arrête.

Certes, les avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires en jeu, les progrès thérapeutiques qui en découlent, une meilleure prise en charge globale des patientes jouent certainement un rôle important dans la diminution de la mortalité par cancer du sein.

Faut-il pour autant abandonner le dépistage ? Non. S'il semble de plus en plus admis que le dépistage de masse a moins d'impact que ce que l'on pensait il y a 25 ans, il n'est pas prouvé que son utilité soit nulle. Simplement, il

faut continuer de se poser la question de ses modalités face à une réalité du cancer du sein bien plus complexe qu'il n'y paraît, et dans un environnement médical où les modalités diagnostiques et thérapeutiques évoluent rapidement. De plus en plus, on peut prévoir le comportement d'une tumeur. L'identification de facteurs pronostiques (a-t-on affaire à une tumeur tueuse ou pas ?) et prédictifs (la tumeur est-elle sensible au traitement ou pas ?) constituent une voie de progrès considérable. Les récepteurs à œstrogène ou à progestérone, présents dans 75% des cancers, permettent de prédire l'efficacité d'un traitement hormonal. Le récepteur au facteur de croissance épidermique (HER2), détecté directement ou par amplification de gène dans 20 % des cancers, signe en général une tumeur plus agressive, mais est aussi prédictif d'un bon résultat de traitement par trastuzumab et lapatinib. Plusieurs signatures génétiques sont aujourd'hui connues pour avoir une valeur pronostique et/ ou une valeur prédictive.

Il est probable que, dans l'avenir, la combinaison du dépistage et d'une meilleure identification du type de tumeur détectée, grâce notamment aux marqueurs moléculaires, permettra de diminuer encore la mortalité par cancer du sein.

1. Incidence standardisée pour l'âge, utilisant la population mondiale comme référence.

2. Autier P, Boniol M, Gavin A, Lars J. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment : trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:d4411

# “Le dépistage à un stade précoce reste... LE MEILLEUR TRAITEMENT”

Pr Jean-Marie Nogaret

Extrait de son livre 'Le Cancer du sein, un regard optimiste vers l'avenir'

*« Détecter une lésion cancéreuse mammaire à un stade précoce, avant toute manifestation clinique ou apparition de symptômes reste, pour la majorité des femmes,... le meilleur traitement.*

*Il est vrai que certains cancers, heureusement très peu nombreux, quel que soit le traitement entrepris, métastasient et entraînent le décès. Cet argument est parfois repris par des détracteurs du dépistage mais ne résiste pas au plus élémentaire bon sens. Une tumeur du sein infraclinique (souvent inférieure à 1 cm) mise en évidence par le dépistage et traitée correctement assure un taux de survie largement supérieur à 90%. De plus, ces petites tumeurs permettent un traitement chirurgical limité (tumorectomie avec prélèvement du ganglion sentinelle) et nécessitent très rarement la prescription d'une chimiothérapie. »*



## Dépistage de masse et dépistage personnalisé

On distingue deux types de dépistage qui suscitent actuellement une polémique entre les partisans de l'un ou de l'autre.

Le premier est le dépistage de masse, gratuit tous les deux ans pour les femmes âgées de 50 à 69 ans et organisé par les autorités publiques. Il consiste en une simple mammographie réalisée par un technicien en l'absence de radiologue. L'examen se déroule dans des centres agréés et les clichés sont interprétés par un premier radiologue. Une deuxième lecture est réalisée par un autre radiologue afin de diminuer les risques d'erreur.

Le second dépistage est le bilan sénologique complet individuel qui comporte une consultation médicale avec un interrogatoire destiné à déterminer les facteurs de risque, un examen clinique des seins, une mammographie et une échographie. Le coût de ce

dépistage est plus important et une partie des frais en revient à la patiente.

Si l'on reproche souvent au dépistage de masse un taux de détection inférieur au dépistage individualisé, il permet néanmoins d'amener au dépistage un certain nombre de femmes qui ne se seraient jamais rendues dans un cabinet spécialisé de radiologie. Les autorités publiques ont par ailleurs exigé des centres habilités à réaliser ce type de dépistage le respect de normes qui a entraîné une augmentation globale de la qualité des examens.

L'Institut Bordet propose un accès tant au dépistage de masse qu'au dépistage personnalisé intégrant l'ensemble des technologies disponibles à ce jour (mammographe, échographe, RMN...), en ce compris les plus innovantes (Somovu, mammo-scintigraphie...).

# Les progrès en chirurgie mammaire...

Dr Isabelle Veys – Chirurgienne



Dr  
Isabelle  
Veys

*Si pendant une grande partie du 20ème siècle, la chirurgie a été la seule possibilité thérapeutique pour le cancer du sein, elle était systématiquement mutilante. Elle emportait l'ensemble de la glande mammaire, son assise musculaire (grand et petit pectoral) ainsi que la chaîne ganglionnaire axillaire. En 1948, Patey améliore l'intervention en conservant les muscles pectoraux. Cette intervention est ensuite légèrement modifiée par Madden et reste encore aujourd'hui, lorsque l'ablation complète s'avère nécessaire, l'intervention de référence.*

Au cours des années 70, Véronési, célèbre chirurgien italien, imagine et développe le concept du traitement conservateur. Il enlève uniquement la tumeur avec des marges de sécurité ainsi que les ganglions situés en dessous du bras. Réaliser ce curage ganglionnaire est toujours indispensable puisque la présence ou l'absence de métastases dans les ganglions axillaires constitue le plus puissant facteur pronostic. Il influence à la fois la stadification de la maladie et la prise en charge thérapeutique. Ce traitement conservateur doit systématiquement être associé à une radiothérapie externe mais permet, quand c'est possible, d'éviter la mastectomie tant redoutée. Grâce aux techniques d'oncoplastie (modelage de la glande mammaire), ces traitements conservateurs donnent des résultats esthétiques de plus en plus satisfaisants. Par ailleurs, grâce à la performance des mises au point radiologiques et anatomo-pathologiques actuelles lors du diagnostic, il nous est de plus en plus aisé de déterminer avec précision quel est l'acte chirur-

gicale le plus adéquat dont la patiente doit bénéficier pour une prise en charge thérapeutique optimale (mastectomie +/- reconstruction, tumorectomie + évidement axillaire, tumorectomie + ganglion sentinelle + Mobetron).

Le dernier grand progrès chirurgical qui s'est développé, milieu des années 1990, est la technique du ganglion sentinelle.

**Cette technique fortement critiquée au départ, y compris en Belgique lorsqu'elle fut développée à l'Institut Bordet sous l'impulsion du Pr Nogaret et du Pr Bourgeois, est aujourd'hui devenue un standard thérapeutique.** Ce concept du ganglion sentinelle est basé sur le comportement d'un cancer (voir article du Prof. Bourgeois).

Le ganglion sentinelle peut être marqué, la veille de l'intervention ou quelques heures avant celle-ci, par l'injection d'un produit faiblement radioactif (isotope). Une imagerie est ensuite réalisée de manière à en obtenir une cartographie exacte et à savoir s'il est unique ou s'il en existe plusieurs. Ce marquage s'avère efficace dans plus de 95% des cas. Il n'indique par contre pas si le ganglion est malade ou non. Pendant l'intervention, une sonde gamma-probe (compteur Geiger) permet de

le localiser et de l'enlever à des fins d'analyse.

L'analyse anatomopathologique immédiate du ganglion sentinelle engendrait, jusqu'il y a quelques années, un risque élevé de faux négatif (cellules cancéreuses non vues) et dès lors l'analyse se faisait de manière différée en routine. Les résultats n'étaient donc connus que quelques jours après l'intervention. Si le ganglion contenait des cellules cancéreuses, il fallait réaliser, lors d'une seconde opération, un curage axillaire complet. Rappelons que le curage axillaire peut engendrer des complications à court et à long terme telles que la douleur, l'impotence fonctionnelle, et surtout un lymphoedème (10% des cas).

**Depuis 2005, une nouvelle technique de biologie moléculaire financée par "Les Amis de l'Institut Bordet" permet au Laboratoire d'Anatomie Pathologique, dans le cadre d'études cliniques, d'analyser le ganglion sentinelle en per-opératoire** -durant l'opération- et ce avec une très bonne sensibilité et spécificité, évitant ainsi un deuxième temps opératoire si l'évidement axillaire s'impose. Rappelons enfin que seule cette technique rend possible, dans un certain nombre de cas, la radiothérapie per-opératoire.

# Reconstruction mammaire : le futur est déjà là !

Dr Frédéric Urbain  
Chirurgien



Dr Frédéric Urbain

**Vous intervenez aussi bien après une mastectomie qu'après une chirurgie conservatrice ayant entraîné une asymétrie par exemple ?**

Effectivement, les techniques de chirurgie plastique permettent aujourd'hui de résoudre les problèmes d'asymétrie et d'embellir le cas échéant dans le même temps la poitrine. Dans le cas de ptôse -soit d'affaissement du sein- par exemple, la correction des deux seins est assez fréquente.

**La chirurgie reconstructrice intervient-elle le plus souvent en même temps que la chirurgie du cancer ou après ?**

Lorsque la situation oncologique l'autorise et en dialogue avec le sénologue et le groupe multidisciplinaire, nous proposons, pour des raisons évidentes de conservation de l'image corporelle, une intervention simultanée ou la plus précoce possible.

Certaines femmes ont la possibilité de ressortir de la salle d'opération, après une ablation, avec un nouveau sein. Plusieurs critères doivent cependant être respectés pour ce faire : une tumeur de petite taille non agressive et une absence d'invasion métastatique des ganglions axillaires. Si la patiente ne répond pas à ces critères, en général, l'intervention

peut s'envisager un an après la radiothérapie. Les tissus doivent en effet avoir repris une certaine souplesse.

**Les femmes font-elles souvent appel à la reconstruction ?**

Il y a dix ans, les femmes d'un âge plus mûr renonçaient à leur vie de femme et faisaient preuve de fatalisme. Depuis, les mentalités ont évolué et de très nombreuses patientes abordent le sujet, quel que soit leur âge. Et rares sont celles qui regrettent d'être passées par l'étape de la reconstruction. Moins d'un pour cent... Un bon résultat implique une combinaison de facteurs : il doit être esthétique, mais aussi durable et confortable.

**Quelles techniques peut-on espérer dans le futur ?**

Nous étudions actuellement les possibilités de développer des techniques d'ingénierie cellulaire et tissulaire permettant les reconstructions à l'identique à partir de contingents cellulaires limités rendant les interventions lourdes désuètes. Ces techniques sont déjà utilisées dans notre institution pour des cas bien sélectionnés mais qui seront de plus en plus nombreux dans le futur.

**De quels types de techniques de reconstruction disposons-nous aujourd'hui ?**

Nous disposons actuellement d'un très large éventail de techniques chirurgicales de reconstruction permettant de répondre au mieux à la demande et aux besoins de chaque patiente. Cela va de la reconstruction prothétique faisant intervenir les dernières générations de prothèses anatomiques aux reconstructions par tissus identiques prélevés dans des zones discrètes et permettant de proposer des résultats dont les caractéristiques sont très proches voire identiques à celles des tissus qui ont été retirés.

# L'Anatomie Pathologique au cœur d'une prise en charge optimale

Pr Denis Larsimont

Chef du Service d'Anatomopathologie



Pr Denis Larsimont

*L'Anatomie Pathologique est une spécialité médicale peu connue du grand public. En effet, les médecins de ce service n'ont pas ou très peu de contacts avec les patients. Elle consiste en l'examen macroscopique (de visu) et au microscope des prélèvements effectués par les cliniciens (gynécologues, gastroentérologues, chirurgiens,...) afin de poser un diagnostic leur permettant de prendre en charge leur patient de la manière la plus adéquate.*

La description au microscope des tumeurs mammaires a montré qu'il n'existait pas un mais des cancers du sein. Certains étant limités au réseau des canaux galactophores et aux lobules (carcinome in situ), d'autres ayant pénétré le stroma ou tissu de soutien de la glande mammaire (carcinome invasif). L'intérêt de reconnaître des types histologiques différents est d'identifier des tumeurs à l'évolution différente. L'examen au microscope permet également de définir et d'identifier d'autres paramètres comme le grade ou le degré de différenciation de la tumeur qui nous informent sur l'agressivité de celle-ci.

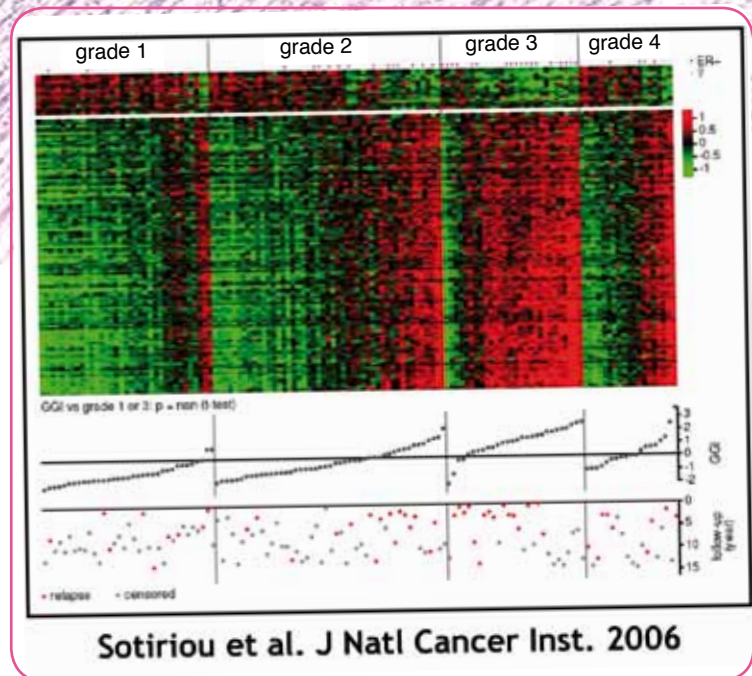
L'examen histologique de la tumeur a été complété par la mise en évidence d'un paramètre très important dans la prise en charge d'un cancer du sein : les récepteurs hormonaux. La plupart des cancers du sein en possèdent et sont donc susceptibles de recevoir un traitement hormonal au long cours en complément du traitement chirurgical. La mise en évidence des récepteurs hormonaux nécessitait au départ un fragment de tumeur fraîche ou congelée d'un certain volume vu la technique biochimique utilisée. Les années 80 ont vu le développement

de l'immunohistochimie, c'est-à-dire la mise en évidence, par des anticorps spécifiques sur les coupes examinées au microscope, d'antigènes comme les récepteurs hormonaux. Dans les années 90, après un affinement des techniques et des anticorps, l'immunohistochimie est devenue la référence.

L'examen microscopique des tumeurs et la détermination des récepteurs hormonaux, s'ils sont essentiels, n'en sont pas moins insuffisants pour une prise en charge optimale de la patiente.

Fin des années 80, nos collègues américains ont mis en évidence l'intérêt d'un récepteur découvert quelques années plus tôt, le HER2, associé à un type de cancer du sein agressif. La découverte de l'importance de ce récepteur conduira au développement d'un nouveau type de traitement par anticorps monoclonaux humanisés, dont le prototype est l'Herceptine. La sur-expression du récepteurs HER2 est aujourd'hui mise en évidence dans notre laboratoire par une méthode d'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Cette technique nous permet d'aller détecter, au cœur de la cellule, le nombre de copies du gène cible recherché et de déterminer ainsi si la patiente

Analyse génomique  
d'une tumeur du sein



pourra bénéficier ou non du traitement par Herceptine.

D'autres méthodes ou techniques sophistiquées issues de la biologie moléculaire ont également investi ces dernières années le laboratoire d'Anatomie Pathologique, permettant un diagnostic plus précis et plus complet, indispensable à une prise en charge optimale des patientes.

Ainsi, dans le cadre de la technique du ganglion sentinelle (1er relais ganglionnaire régional en cas de dissémination de la tumeur), **ces méthodes nous permettent de détecter par PCR, de manière plus fiable et semi-quantitative, les micrométastases présentes dans le ou les ganglions sentinelles et ce pendant l'intervention chirurgicale**, permettant ainsi au chirurgien, en cas de résultat positif, de procéder, dans le même temps opératoire, à un évidement axillaire complet.

On est passé, au cours des dernières années, d'une approche morphologique à une étude plus biologique ou fonctionnelle des tumeurs.

Les découvertes réalisées dans les laboratoires de recherche sont de plus en plus rapidement mises à la disposition des patients en routine clinique. C'est le cas pour le profil génomique des tumeurs mammaires. Une plateforme d'analyse génomique permet de classer ces tumeurs non plus d'après leurs caractéristiques morphologiques mais d'après leur profil moléculaire : la synthèse des gènes sur- ou sous-exprimés définit 4 grandes catégories de cancers du sein à l'évolution clinique bien différentes. Par ailleurs, en plus de cette classification moléculaire, des profils plus particuliers, comme le grade génomique, permettent encore une meilleure classification de la tumeur en fonction de son haut ou faible risque de récurrence. Ce type d'analyse est désormais utilisé en routine dans notre Laboratoire d'Anatomie Pathologique. La plate-forme dont nous sommes équipés est la seule en Europe

à être accréditée aux normes ISO 15189, des normes de contrôle très exigeantes en matière de qualité et de fiabilité.

La meilleure compréhension du fonctionnement physiologique de la cellule et l'identification d'enzymes-clés intranucléaires ont également permis de mettre en évidence des anomalies acquises de ces enzymes dans les cellules cancéreuses. Ces anomalies ou mutations jouent un rôle primordial dans le comportement des tumeurs vis-à-vis des thérapies ciblées utilisées dans le traitement du cancer du sein. Leur détection se fait également en routine dans notre laboratoire par des techniques de biologie moléculaire.

L'analyse des tumeurs par séquençage permettra quant à lui dans un avenir proche de pouvoir détecter en une seule et même analyse plusieurs mutations et ce à partir de prélèvements de très petite taille.

Ces technologies de pointe utilisent du matériel frais ou congelé et nécessitent l'existence d'une tumorotheque performante, permettant de congeler les tissus suivant les règles de l'art, ce qui est le cas à l'Institut Bordet.

Le métier d'anatomopathologiste s'est profondément modifié au cours des 25 dernières années et de manière encore plus accélérée au cours des 5 dernières années. Le diagnostic doit désormais intégrer, outre la morphologie de la lésion et les paramètres pronostiques et prédictifs classiques, le profil biologique et fonctionnel de la tumeur et ce afin de permettre une prise en charge moderne et optimale des patientes atteintes d'un cancer du sein.

# La Radiothérapie :

## un traitement incontournable du cancer du sein

Dr Catherine Philippon,

Service de Radiothérapie, Responsable de la pathologie mammaire.



© Benoit Deprez/tif

Dr Catherine Philippon

*Dans la plupart des traitements des tumeurs mammaires, la radiothérapie est un outil indispensable : elle permet de diminuer le taux de rechute locale, augmentant dès lors les chances de guérison. Tout comme la chirurgie, c'est un traitement local ne provoquant donc pas d'effets secondaires à distance. Elle complète souvent l'acte chirurgical. Les traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées) sont également des outils thérapeutiques indispensables dans la prise en charge des patientes.*

Depuis près de 50 ans, les techniques de radiothérapie nous ont toujours permis d'atteindre la cible de manière efficace et de détruire les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles. Cependant, des organes 'sains' de voisinage recevaient une fraction de la dose qui pouvait parfois entraîner des effets délétères. Par ailleurs, il n'était pas toujours possible d'obtenir des doses homogènes dans le volume cible traité.

Au cours des dernières décennies, la radiothérapie a connu un développement considérable tant grâce aux équipements de plus en plus adaptés et sophistiqués qu'à la connaissance des effets des radiations sur les tissus normaux.

Les premiers réels progrès datent des années nonante : aux accélérateurs linéaires qui existaient déjà préalablement et grâce auxquels la dose à la peau n'était plus un problème, sont venus s'ajouter des ordinateurs de plus en plus performants dotés de planning de traitements permettant de réaliser des dosimétries en 3 dimensions. Ces accélérateurs ont rapidement été équipés de

collimateurs multilames grâce auxquels les tissus sains étaient mieux protégés.

En ce qui concerne le cancer du sein, la technique « field in field » utilisée en routine, permet au cours de la même séance journalière d'irradiation de réaliser, après avoir délivré une partie de la dose, de modifier les coordonnées du champ d'irradiation afin que la dose restante ne soit déposée que dans les zones n'ayant pas encore reçu la dose thérapeutique. Grâce à cette méthode, la dose délivrée est homogène dans le volume cible, sans point « chaud » ni point « froid ».

Il est également possible de lancer le faisceau de rayons durant une phase fixe du cycle respiratoire de telle sorte que les mouvements physiologiques du patient n'altèrent pas la qualité du traitement.

Le contrôle de qualité est primordial : le patient doit être parfaitement positionné, ce qui est vérifié par un système d'imagerie portale dont nos accélérateurs sont équipés. Cet appareil permet la réalisation d'un cliché radiologique

en temps réel qui doit être impérativement validé avant de lancer le faisceau. Parallèlement à l'importance de la précision du positionnement, la mesure de la dose réellement reçue par le patient est contrôlée par l'application de dosimètres sur la peau, au centre du champ d'irradiation.

Grâce au développement du dépistage systématique, aux progrès des techniques (mammographie, échographie, résonance magnétique nucléaire, ...) et aux radiologues de plus en plus spécialisés, le cancer du sein est détecté à un stade de plus en plus précoce. Par conséquent, le traitement conservateur par exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité est devenu le traitement standard pour la plupart des patientes atteintes par cette maladie.

Afin d'éviter une récurrence locale, le geste chirurgical doit être complété par une radiothérapie sur l'ensemble de la glande mammaire avec un surdosage (boost) dans le lit tumoral. Ce traitement est réalisé 5 fois par semaine durant 6 semaines. Il faut savoir que dans près de 90% des cas, les récurrences surviennent dans le lit tumoral et que les rechutes dans un autre quadrant du sein sont probablement de nouveaux cancers.

Il y a une dizaine d'années, avec l'objectif toujours de minimiser les effets secondaires tout en restant efficace, la question s'est posée de savoir si nous n'étions pas trop agressifs en irradiant la totalité de la glande mammaire lorsqu'il s'agissait de lésions bien délimitées avec une probabilité infime de toucher un autre quadrant du sein.



Le Mobetron

Diverses techniques ont été appliquées afin de n'irradier que partiellement le sein : de **quelques jours de traitement** (dix séances en 5 jours par curiethérapie ou radiothérapie externe), nous sommes **arrivés à réaliser l'irradiation en une seule fraction durant l'intervention chirurgicale**. La durée du traitement est dès lors réduite à quelques minutes alors que les doses de rayonnement sont intensifiées. Il faut également rappeler qu'une lésion cancéreuse est bien plus sensible à un rayonnement intense délivré en peu de temps qu'à de petites doses fractionnées en plusieurs semaines.

Cependant, délivrer une dose thérapeutique en quelques minutes n'est possible que si tout organe sain se trouve en dehors du champ de traitement. Cette situation ne peut se rencontrer que lors de l'intervention chirurgicale où l'on est à même d'écarter les structures saines sensibles.

Grâce à la miniaturisation des accélérateurs linéaires, des machines mobiles auto-blindées ont été conçues pour être utilisées au quartier opératoire.

Nous avons la chance, grâce à la générosité des 'Amis de l'Institut Bordet', d'être équipés depuis un an et demi

d'un **Mobetron, accélérateur mobile dédié au quartier opératoire**.

**Cette machine a considérablement facilité la manière de traiter partiellement le sein**, respectant l'objectif majeur de tout radiothérapeute : ne pas irradier ce qui ne doit pas l'être.

En effet, il s'agit d'un traitement hyperlocalisé, adapté à chaque patient (nous disposons d'une multitude d'applicateurs en fonction des indications) et durant lequel un disque de protection est positionné sous la glande mammaire, empêchant tout rayonnement d'atteindre les côtes, le poumon et le cœur.

En conclusion, nous avons toujours voulu répondre à la judicieuse philosophie actuelle de traitements minimaux efficaces : pour les lésions invasives débutantes, la mastectomie radicale a fait place à la tumorectomie avec curage axillaire suivi de radiothérapie, l'exérèse des ganglions axillaires a été remplacée par le prélèvement du ganglion sentinelle, et la radiothérapie de l'ensemble de la glande mammaire par l'irradiation partielle intra-opératoire du sein.

Il va sans dire que cela ne fut possible que grâce à une équipe médicale (chirurgiens, gynécologues, anatomopathologistes, radiologues, anesthésistes, physiciens, radiothérapeutes) et paramédicale (infirmier(e)s du quartier opératoire, technologues, techniciens, responsables de la stérilisation..) soudée et formée voulant toujours offrir au patient la technique parfaitement adaptée à sa maladie.

# Contribution de la Clinique du vers des traitements



Prof Martine Piccart

*Alors que le traitement locorégional du cancer du sein – à savoir la chirurgie et la radiothérapie – évolue clairement vers des stratégies de moins en moins mutilantes et agressives, le traitement médical, quant à lui, s'est alourdi avec la prise de conscience du haut potentiel d'essaimage à distance de la maladie, même à des stades de diagnostic précoce.*

**Prof Martine Piccart,**  
Chef du Service de Médecine

Beaucoup de patientes se voient donc proposer aujourd'hui des traitements dits 'adjuvants' qui consistent en l'administration pendant quelques mois, voire quelques années, de médicaments susceptibles d'éradiquer d'éventuelles métastases à distance du sein et non détectables (appelées de ce fait micro-métastases). Le développement de ces micro-métastases est en effet responsable de 'rechutes' de la maladie dans les mois ou les années qui suivent le diagnostic et ces rechutes (osseuses, hépatiques et/ou pulmonaires pour les sites les plus fréquents) restent très largement incurables à ce jour même si d'indéniables progrès thérapeutiques en permettent aujourd'hui le contrôle prolongé avec maintien d'une qualité de vie acceptable.

Au travers notamment de la création du Breast International Group (BIG), dont les bureaux de coordination se trouvent à l'Institut Jules Bordet et qui représente le plus grand réseau mondial de collaborateurs cliniques et de laboratoires pour la recherche en matière de cancer du sein, notre équipe a concentré tous ses efforts sur deux axes principaux :

- > 1. tenter de réduire le 'surtraitement' par chimiothérapie adjuvante qui résulte de l'identification imparfaite des patientes à faible risque de rechute,
- > 2. améliorer l'individualisation des thérapies médicamenteuses adjuvantes grâce aux progrès importants de la biologie moléculaire.

Ce sont les signatures multi-gènes de première génération, issues de la technologie des micropuces à ADN et capables de mieux discriminer les tumeurs peu proliférantes, qui portent en elles l'espoir d'une réduction des

prescriptions de traitements de chimiothérapie adjuvante pour 10 à 15% des femmes atteintes d'un cancer du sein. Toutefois, leur application en clinique de routine à grande échelle dépendra des résultats de deux grands essais randomisés conduits l'un aux Etats-Unis (TAILOR-X) et l'autre en Europe (MINDACT). Leurs résultats sont attendus pour 2014-2015.

L'équipe de l'Institut Jules Bordet, en collaboration avec l'Organisation Européenne de Recherche et Traitement du Cancer (l'EORTC) a joué un rôle-clé dans le design, la coordination et l'exécution de l'étude MINDACT, clôturée depuis peu et à laquelle ont participé 6.600 femmes dans neuf pays européens. L'enthousiasme, la cohésion et le dynamisme de la Clinique du Sein de l'Institut Jules Bordet a conduit cette dernière à occuper la 3<sup>ème</sup> place dans le recrutement de cette étude.

Différencier une tumeur peu agressive d'une tumeur agressive n'est qu'une première étape vers une meilleure individualisation des traitements oncologiques. La seconde consiste à trouver, pour chaque patiente, la bonne 'pointure' du traitement médicamenteux et doit relever des défis importants, liés à la complexité de la maladie cancéreuse. Ces armes sont heureusement riches et variées dans le cancer du sein mais leur utilisation à bon escient n'est possible qu'au travers des leçons tirées des études cliniques, seules à même d'affiner nos connaissances en termes de marqueurs prédictifs de réponse et de rapport risque/bénéfice pour les patientes traitées.

On distingue trois familles de médicaments anticancéreux susceptibles d'aider les femmes avec cancer du sein en situation de rechute (traitement palliatif) ou à haut risque de récurrence (traitement à visée curative) : les agents de chimiothérapie, les agents hormonaux qui bloquent la voie de signalisation des oestrogènes, importante dans 2 cancers du sein sur 3, et les agents biologiques, surtout ceux qui bloquent la voie de signa-

# Sein à l'évolution plus efficaces

lisation d'un récepteur de facteur de croissance, appelé récepteur HER2/neu, surexprimé dans un cancer du sein sur cinq.

Notre arsenal thérapeutique au cours des 10-15 dernières années s'est considérablement enrichi avec :

- l'acquisition de nouveaux agents de chimiothérapie,
- l'utilisation plus large, à côté du tamoxifène -un médicament anti-oestrogénique-, des inhibiteurs d'aromatase qui entravent la production résiduelle oestrogénique chez la femme ménopausée
- et le développement rapide d'agents anti-HER2/neu dont le chef de file est trastuzumab ou herceptine.

L'équipe d'oncologie médicale de l'Institut Jules Bordet a acquis une expertise internationalement reconnue dans le développement de ces nouveaux médicaments au travers d'études cliniques menées en situation de maladie avancée (coordination par le Dr Awada) ou de maladie précoce (coordination par le Dr Piccart).

C'est tout particulièrement dans le cancer du sein dit 'HER2/neu positif' que les progrès thérapeutiques ont été les plus marquants. En effet, le 'talon d'Achille' de ces cancers a été découvert grâce à une recherche translationnelle performante menée aux Etats-Unis il y a maintenant 20 ans : celle-ci a établi le lien entre l'amplification du gène codant pour le récepteur HER2/neu et le comportement biologique agressif des tumeurs correspondantes, caractérisées par des rechutes et décès précoces.

Le développement de l'anticorps monoclonal trastuzumab (herceptine), qui se lie au domaine extracellulaire du récepteur HER2/neu et en bloque l'action néfaste, a transfiguré le pronostic des femmes porteuses de ces tumeurs avec, en phase avancée, d'importantes prolongations de survie sans altération de la qualité de vie et, en phase précoce, l'augmentation des taux de guérison lorsque le médicament est associé à la chimiothérapie.

C'est l'équipe de l'Institut Jules Bordet et tout particulièrement, le Data Centre 'Breast' coordonné par le Dr de Azambuja qui a coordonné la célèbre étude HERA ayant conduit à l'enregistrement européen de l'hercep-

tine sur base d'un grand essai clinique (5.000 femmes) prouvant la supériorité du traitement par chimiothérapie et herceptine par rapport à la chimiothérapie seule.

C'est aussi l'équipe de l'Institut Jules Bordet qui coordonne l'étude mondiale ALTO dont le recrutement de 8.000 patientes s'est achevé cet été. Ici, on espère faire mieux encore en associant à l'herceptine un autre médicament anti-récepteur HER2/neu qui bloque ce dernier dans sa portion intracellulaire : le lapatinib, donné en séquence ou en combinaison avec l'herceptine.

Enfin, l'équipe de l'Institut Jules Bordet vient de se voir confier la prochaine étude mondiale pivotale qui explorera, en situation précoce, le potentiel de la combinaison de 2 anticorps anti-récepteur HER2/neu, à savoir le trastuzumab et le pertuzumab, par rapport au trastuzumab seul (le standard actuel).

L'enthousiasme pour le blocage double du récepteur HER2/neu va grandissant, surtout depuis la mise en évidence de sa supériorité au sein d'études préopératoires.

Ces études, encore préliminaires, montrent deux fois plus d'éradication de la tumeur à la chirurgie qui suit le traitement antiHER2 renforcé, associé à la chimiothérapie, par rapport au standard actuel consistant en chimiothérapie plus trastuzumab.

En outre, en phase avancée de la maladie, l'étude comparant chimiothérapie plus trastuzumab seul ou combiné au pertuzumab vient de révéler des résultats nettement supérieurs pour la combinaison des deux anticorps.

Il y a donc de fortes probabilités que les études pivotales testant ces stratégies à grande échelle en situation précoce, à savoir l'étude ALTO, pour l'association transtuzumab/lapatinib, et l'étude APHINITY, pour l'association trastuzumab/pertuzumab, conduiront d'ici 2 à 5 ans à une nouvelle avancée thérapeutique déterminante pour les cancers du sein dits « NEU positifs ».

Cette histoire passionnante révèle le bras de levier extraordinaire que représente le travail en équipe, surtout lorsque celui-ci regroupe les meilleures experts de recherche de laboratoire et les cliniciens les plus motivés dans le profond respect des compétences de chacun.

# La recherche translationnelle en oncologie

*Pendant de nombreuses années, les cancers ont été exclusivement classés en fonction de leur aspect morphologique analysé au microscope (histologie) et du degré d'extension de la maladie (stade). Actuellement, on sait que cette classification est trop simpliste. Certains cancers ayant le même aspect morphologique (leur histologie est identique) peuvent en effet avoir un degré d'agressivité différent et répondre très différemment aux traitements. Les chercheurs tentent de comprendre les raisons de ces différences de comportement et d'en déterminer les marqueurs biologiques afin de mieux adapter les traitements des futures patientes.*



Dr C. Sotiriou

C'est par une accumulation de défauts au niveau des gènes qu'une cellule normale se transforme en cellule cancéreuse. Ces anomalies génétiques de la cellule cancéreuse ont été étudiées soit comme des facteurs pronostiques (détermination du risque de récurrence) soit comme des facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux traitements anticancéreux. Jusqu'à il y a peu, la nécessité de parvenir à une meilleure compréhension des altérations génétiques se heurtait à d'importantes limitations techniques. Néanmoins, au cours de ces dernières années, la routine clinique et la recherche en oncologie ont grandement bénéficié des avancées technologiques et scientifiques. En effet, si le microscope est toujours indispensable pour découvrir et visualiser le cancer, il doit être complété par d'autres analyses qui vont chercher, au cœur des cellules, des ca-

ractéristiques concernant les anomalies génétiques précises, des informations sur les dysfonctionnements protéiques, ainsi que des données concernant le fonctionnement des cellules tumorales. Toutes ces informations s'avèrent aujourd'hui indispensables à une prise en charge thérapeutique moderne.

Un des exemples des avancées cliniques liées aux développements technologiques est l'identification du Grade Génomique par notre équipe. Grâce à la technique des puces à ADN permettant l'analyse d'expression des gènes, l'équipe a réussi à mettre sur pied un nouveau test de diagnostic plus fiable que les tests de routine classiques utilisés depuis plusieurs décennies : le grade génomique. Ce test consiste en l'analyse génomique (c'est-à-dire l'analyse de l'expression des gènes) des cellules cancéreuses permettant de mieux caractériser l'agressivité tumorale

# mammaire à l'Institut Bordet

Dr C. Sotiriou

Chef du Laboratoire de Recherche Translationnelle en Cancérologie Mammaire

ainsi que leur sensibilité à un traitement de chimiothérapie. Le grade génomique a été breveté et la licence a été commercialisée par une firme française Ipsogen. Il permet aujourd'hui de guider les médecins vers des décisions thérapeutiques plus éclairées en allouant les traitements les plus efficaces et les plus adaptés à chaque patiente. Il permet également d'éviter à certaines patientes de recevoir des traitements chimiothérapeutiques inutiles, coûteux et toxiques.

Le but actuellement est non seulement d'identifier les patientes qui bénéficieraient d'une chimiothérapie, mais surtout de décider quel type de chimiothérapie prescrire. A cette fin, notre **équipe a mis en évidence, toujours grâce à la technologie des puces à ADN, une signature génique, dite de deuxième génération, identifiant les anomalies génétiques précises à la base de la sensibilité et/ou de la résistance à un traitement de chimiothérapie** donné. Cette dernière permettrait d'identifier les patientes qui bénéficieraient d'un certain type de chimiothérapie, tel que, par exemple, les anthracyclines.

Les cellules non cancéreuses composant le microenvironnement tumoral, telles que les cellules immunitaires et les fibroblastes, participent également au développement et à la progression tumorale. Ainsi, notre équipe, en même temps que d'autres équipes de renommée internationale, a

récemment démontré qu'un certain nombre de patientes présenterait un système immunitaire 'plus actif' avec un meilleur devenir clinique (meilleur pronostic) mais surtout favorisant une meilleure réponse antitumorale à un certain type de chimiothérapie.

Ces dernières découvertes pourraient permettre, dans un futur très proche: 1) une nouvelle personnalisation du traitement anti-cancéreux et 2) le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques comme l'immunothérapie, les vaccins... Ces tests sont actuellement en voie de validation avant de pouvoir être utilisés en routine clinique.

Suite à l'évolution des technologies, et dans un contexte de collaboration avec l'équipe du Pr. Fuks à l'ULB, **notre laboratoire vient également d'initier une étude systématique de 'l'épigénome' du cancer du sein**, c'est-à-dire l'analyse des modifications qui n'affectent pas la structure des gènes, mais leur expression. Cette dernière étude nous a permis d'identifier de nouvelles classes moléculaires du cancer du sein présentant des modifications épigénétiques distinctes et associées à des devenirs cliniques différents. **Ces derniers résultats pourraient aboutir au développement de nouvelles classes de médicaments anticancéreux ciblant ces anomalies.**

Aujourd'hui, grâce aux techniques de séquençage du génome humain à haut débit, il est possible d'effectuer le décodage, en peu de temps, du génome humain dans son entièreté. **Le laboratoire de recherche translationnelle en cancérologie mammaire fait partie d'un consortium de renommée internationale dont le but consiste à décoder l'entièreté du génome tumoral mammaire** afin d'identifier toutes modifications génomiques et épigénétiques associées au développement tumoral. Cette étude permettra de mieux comprendre l'hétérogénéité tumorale et également les anomalies géniques et/ou épigéniques qui pourraient prendre place dans les cellules souches, dans l'espoir d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Ces différentes recherches ont pu être réalisées en partie grâce au généreux soutien des 'Amis de l'Institut Bordet'.

# De l'intérêt de l'imagerie des des vaisseaux lymphatiques dans



Prof. Pierre BOURGEOIS

## De l'importance des vaisseaux lymphatiques et des ganglions lymphatiques (ou lympho-nœuds) chez les patientes présentant un cancer du sein

Les vaisseaux lymphatiques sont de petits vaisseaux qui prennent naissance dans tous les tissus de l'organisme. Leur fonction est de capter et de transporter hors de ces tissus la 'lymphe' c'est-à-dire de l'eau, des protéines, des graisses, des 'déchets' des cellules,... et certaines cellules mêmes qui, autrement, s'y accumuleraient. Ces vaisseaux lymphatiques aboutissent dans des structures appelées ganglions ou lympho-nœuds lesquels, en simplifiant, font office de 'filtres'.

En cas de cancer, les cellules cancéreuses peuvent entrer dans les vaisseaux lymphatiques autour de la tumeur, vaisseaux qui les transportent jusque dans les ganglions où elles sont arrêtées. Elles peuvent alors s'y multiplier pour donner des 'métastases'. Dans le cas des cancers mammaires, ces métastases se développent principalement dans les ganglions du creux axillaire. Opérer une tumeur mammaire, c'est enlever non seulement la lésion du sein mais c'était aussi systématiquement par le passé -voir plus loin- réaliser un 'curage' ganglionnaire axillaire autrement dit enlever l'ensemble de ces ganglions (20 en moyenne).

Il faut savoir que les ganglions ou lympho-nœuds axillaires reçoivent aussi la 'lymphe' du membre supérieur du même côté. Les enlever peut alors entraîner une accumulation de lymphe au niveau du bras, un lymphoedème ou 'gros bras'.

## 1998 : l'introduction de la technique des ganglions dits 'sentinelles'

Depuis plus de 30 ans, nous disposons de la possibilité d'obtenir des images des ganglions et des vaisseaux lymphatiques et ce dans le cadre des lymphoscintigraphies, examens de Médecine Nucléaire. L'injection de colloïdes radio-marqués dans un tissu ou un site anatomique quelconque permet en effet aisément de visualiser les vaisseaux lymphatiques qui en sortent et les ganglions lymphatiques dans lesquels ils se terminent et dans lesquels les colloïdes vont s'accumuler.

En 1998, notre institution fut l'une des premières de Belgique à introduire la lympho-scintigraphie comme moyen d'identifier les 'ganglions sentinelles'. Le concept est extrêmement élégant et les conséquences pour les patientes en sont multiples. Ces 'ganglions sentinelles' sont les premiers à risque d'être atteints par les cellules cancéreuses (pour des petites tumeurs, ce risque est inférieur à 20%). Si ces 'sentinelles' sont enlevés et ne sont pas trouvés envahis par des cellules cancéreuses, les autres ganglions ne doivent pas être enlevés. Par contre, s'ils sont atteints, le curage des autres ganglions reste de règle.

Grâce à la technique du 'ganglion sentinelle', les complications pour les patientes se trouvent limitées. Une révision récente de notre expérience a en effet montré que la fréquence de survenue de 'gros bras' était de 6% chez les patientes après curage mais inférieur à 0.4% chez celles où seuls les 'sentinelles' avaient été enlevés. Une des contributions de

# ganglions et le traitement du cancer du sein

Prof. Pierre BOURGEOIS,  
Chef de Clinique, Service de Médecine Nucléaire

l'identification aisée de ces 'ganglions sentinelles' est aussi d'en permettre une meilleure analyse et d'y détecter parfois de petits îlots de cellules cancéreuses au moyen de techniques raffinées mais coûteuses et non applicables à tous les ganglions d'un 'curage'. La technique permet enfin de mettre en évidence des 'sentinelles' à des endroits inattendus : le chirurgien peut alors aller les chercher et les faire analyser (avec un résultat qui peut parfois modifier le traitement) ou le radiothérapeute peut (mieux) les cibler pour détruire les cellules cancéreuses qui pourraient s'y trouver.

Cette technique implique plusieurs spécialités, les 'nucléaristes', les chirurgiens et les 'pathologistes'. L'approche est donc multi-disciplinaire et la même révision de nos données évoquée plus haut en a confirmé l'intérêt, la valeur et la fiabilité.

## De l'utilisation des imageries lymphoscintigraphiques dans la prise en charge des 'gros bras' !

L'utilisation des imageries lymphoscintigraphiques nous a aussi permis de mieux comprendre les 'gros bras' et surtout de proposer à chaque patiente les traitements les plus aptes à réduire le volume de leur œdème. Ces imageries montrent en effet les voies par lesquelles la lymphe et les liquides du bras peuvent sortir. Ces voies sont parfois spontanément présentes et la main du kinésithérapeute n'a plus alors qu'à les stimuler par un drainage lymphatique manuel. Mais parfois aussi, ces voies de 'délestage', inconstantes et variables d'une patiente à l'autre, ne sont identifiées que par lymphoscintigraphie. L'examen dirige alors la main du kinésithérapeute sur ces voies pour les ouvrir et pousser les liquides hors du membre. Cette approche rationnelle où le drainage lymphatique manuel est ainsi adapté aux caractéristiques de chaque patiente a prouvé son efficacité. Des dames présentant un 'gros bras' parfois ancien et traité par des kinésithérapeutes différents sans résultat

sont maintenant hospitalisées pour des WE de prise en charge thérapeutique physique intensive. Combinant ces drainages 'orientés' avec d'autres moyens à l'efficacité prouvée, des œdèmes dont le volume excède de plus de 30% celui du bras sain sont ainsi réduits en moyenne d'un tiers sur ces quelques jours de traitements.

## Et demain ?

Demain, ces imageries devraient aussi permettre d'identifier les vaisseaux et les ganglions lymphatiques par lesquels la lymphe et les liquides du bras transitent au niveau du creux axillaire. En évitant de les couper ou de les enlever inutilement, les problèmes de 'gros bras' (ou plus fréquents, de ces collections liquidiennes qui apparaissent après opération dans le creux axillaire, nécessitant des ponctions répétées et parfois sources d'infection) pourraient alors voir leur apparition encore réduite.

Notre institution devrait aussi mettre en œuvre une nouvelle technique, la 'lympho-fluoroscopie'. Alternative à la lymphoscintigraphie dans certaines indications, ce sont ici des molécules fluorescentes (et non plus radio-actives, radio-marquées) qui sont injectées et reprises par les vaisseaux lymphatiques. Au moyen d'une caméra portable spécialement dédiée, il est alors possible de voir en 'live' les vaisseaux lymphatiques et les lympho-nœuds. Entre autres applications possibles, les kinésithérapeutes pourront ainsi voir directement les vaisseaux sur lesquels leurs mains vont agir mais aussi visualiser en temps réel les effets de chacune de leurs manœuvres sur ces vaisseaux. Leurs gestes devraient alors en devenir plus efficaces. Quant aux chirurgiens, ils pourraient eux aussi bénéficier de cette technique qui leur permettrait non plus simplement de détecter mais de visualiser vaisseaux et ganglions lymphatiques.

# Une prise en charge psychologique adaptée à chaque patiente

Prof. Darius Razavi,  
Chef du Service de Psycho-oncologie



Prof. Darius Razavi

## Qu'est-ce qui vous a poussé à créer un service de psycho-oncologie – le premier en Belgique – à l'Institut Bordet il y a 25 ans ?

C'est l'évolution de la médecine qui a poussé les professionnels de la psychologie et de la psychiatrie à réfléchir aux modalités d'une prise en charge optimale des patientes. Il faut savoir que quand on a un problème directement lié à sa santé, aujourd'hui, on peut bénéficier de traitements personnalisés permettant dans la plupart des cas de poursuivre sa trajectoire et son développement personnel. Ce n'était pas forcément le cas il y a 30 ans.

## En quoi la situation a-t-elle évolué depuis ?

L'on sait aujourd'hui que la question de l'adaptation aux traitements est centrale pour guérir. Plus précisément, il faut que, dans chaque phase de traitement, les besoins psychologiques soient d'une part reconnus et d'autre part qu'une réponse appropriée soit offerte.

Ainsi, le soutien informationnel et le soutien émotionnel s'avèrent primordiaux. Il faut à tout prix réguler de manière optimale les émotions de manière à éviter des peurs inutiles et à pouvoir gérer activement certaines modifications de soi et des autres. Il est évident que ces mêmes considérations s'appliquent aux proches immédiats de la personne confrontée au diagnostic et au traitement d'une affection cancéreuse.

Partant de là, depuis près de 30 ans maintenant, des efforts considérables ont été réalisés pour procurer aux patients et à leurs proches un soutien psychologique personnalisé à l'Institut Bordet.

## Comment cet effort s'est-il traduit ?

Avec le Professeur Nogaret, nous avons par exemple systématiquement intégré à

la consultation une psychologue au moment de l'annonce d'un diagnostic et d'un traitement. La psychologue est ainsi à la disposition de la patiente pour construire avec elle un programme de soutien adapté si cela s'avère nécessaire.

La même attitude proactive est intégrée à l'hospitalisation où chaque patiente reçoit systématiquement la visite d'une psychologue. Il va de soi que le besoin de chacun ne s'exprime pas au même moment. Ce type de prise en charge se poursuit donc en radiothérapie, durant les chimiothérapies et à l'hôpital de jour. Dans chacun de ces contextes particuliers, un programme de soutien adapté est organisé.

Très récemment, les efforts se sont concentrés sur l'offre d'une prise en charge adaptée à l'après traitement (voir les groupes de soutien organisés par le Professeur Merckaert et déjà évoqués dans le Bordet News).

## Vos efforts se sont aussi portés sur les soignants, lesquels jouent un rôle primordial dans le soutien apporté aux patients ?

Oui, depuis toutes ces années, une formation à la communication destinée aux médecins et aux infirmières a été organisée de manière à répondre aux souhaits des patientes, à leur fournir les informations qu'elles recherchent dans ce contexte si particulier de leur vie.

## Votre service mène également une importante activité de recherche ?

Oui, nous avons, au cours du temps, accumulé une expérience unique. Cette expérience fait l'objet de nombreuses publications et sert de base à une amélioration constante des services que nous proposons aux patients. Il s'agit là d'un choix stratégique de l'Institut Bordet.

# Le cancer, un bouleversement total

Françoise Daune,  
Psychothérapeute



Françoise Daune

## Quels sont les problèmes les plus fréquemment rencontrés par les femmes atteintes d'un cancer du sein?

Au démarrage des traitements, l'on assiste surtout à un choc au niveau psychique et au début d'une perte des repères au niveau corporel. Cette perte déjà commencée avec l'annonce du diagnostic se concrétise avec les traitements par la chute des cheveux, des sourcils, les problèmes d'ongles, les variations de poids et tous les effets secondaires liés aux traitements... Les femmes, parfois, ne se reconnaissent plus. Elles perdent confiance dans leur corps, ne savent plus interpréter ce qui s'y passe ni à quoi attribuer quoi, de la maladie ou des traitements... Tout cela fait très peur. De plus, le cancer est dans ce cas-ci une atteinte d'un organe hautement symbolique : le sein.

## Tous les traitements n'ont pas le même impact...

Non, la chimiothérapie est le traitement qui, par excellence, fait le plus peur. La radiothérapie est souvent mieux perçue car ses effets secondaires sont moins présents. Un traitement parfois moins facile à vivre, par contre, est l'hormonothérapie, surtout par les femmes jeunes qui, parfois du jour au lendemain, se retrouvent

ménopausées. Ce traitement entraîne en effet lui aussi une perte importante des repères corporels. Avoir un corps jeune mais brusquement perçu comme celui de sa mère ou de sa grand-mère est difficile à vivre. D'autant qu'il s'agit de traitements contraignants -un médicament par jour- et de longue durée qui viennent en permanence rappeler la maladie. Extérieurement, les effets de ces traitements sont peut-être moins perceptibles mais, pour la patiente, ils sont bel et bien présents et même fortement ressentis par certaines. Il y a donc un décalage entre ce que la patiente ressent et ce que l'extérieur lui renvoie.

## Au-delà de son statut de femme, le cancer va aussi souvent bouleverser la femme dans son rôle d'épouse ou de compagne et de mère ?

Effectivement. Le couple peut être mis à rude épreuve. Se pose aussi souvent la question du statut de mère. Puis-je encore avoir une grossesse ? Quelle mère suis-je ? Qu'en est-il de la transmission et de tous les aspects génétiques?

## La fin des traitements n'est pas pour autant toujours synonyme de libération ?

C'est vrai. Beaucoup de questions se posent pendant les traitements. Néanmoins, ils vont aussi rythmer la vie des patientes pendant des semaines, voire des mois. C'est la raison pour laquelle la fin des traitements est souvent attendue mais pas aussi simple à vivre qu'il n'y paraît. Elle est souvent révélatrice de toute une ambivalence. Pendant les traitements, les patientes sont plus dans l'agir. Après, c'est souvent le temps où l'on s'assied et où l'on commence à réfléchir à ce qui est arrivé. Si les traitements sont difficiles, ils rassurent aussi. Ils évitent qu'il y n'ait une récurrence, que la maladie n'évolue... Un arrêt peut dès lors être perçu comme la perte d'une forme de protection.

## Quels types de prise en charge proposez-vous aux patientes à l'Institut Bordet ?

Chaque phase de la maladie a ses particularités. On constate souvent davantage d'angoisses au début, car il faut assimiler énormément d'éléments, faire face à l'inconnu. Tout bascule, se bouscule. Nous notons davantage de moments dépressifs par la suite surtout après les traitements. C'est la raison pour laquelle nous proposons une grande variété de prises en charge. Ponctuelles durant les périodes de crise. Sur le plus long terme lorsque la maladie devient initiatrice d'un processus de réflexion sur soi-même.

## L'entourage peut également nécessiter une prise en charge particulière?

Effectivement, les enfants, le mari (...) se retrouvent parfois davantage en difficulté que la patiente elle-même. Tout dépend du fonctionnement de la cellule familiale avant la maladie. Nous disposons d'une équipe importante. Plusieurs membres d'une même famille vont donc pouvoir être vus de manière individuelle, en couple ou en famille.

## Les demandes de prise en charge émanent-elles des patientes elles-mêmes ou sont-elles proposées par le personnel soignant ?

La demande peut spontanément émaner de la patiente même. Le médecin et les soignants au sens large sont souvent aussi initiateurs de la démarche, ce qui est important car lorsque l'on ne va pas bien, demander est difficile. Mais, on lui met, d'une certaine manière, le pied à l'étrier. On n'est déjà pas bien physiquement mais dire en plus qu'on n'est pas bien dans sa tête, c'est d'autant plus difficile. La démarche d'aller chez un psy n'est pas toujours simple, surtout s'il s'agit d'un psychiatre, souvent perçu comme le 'médecin des fous'. La démarche vers un psychologue est mieux vécue.

# La Clinique du Sein, c'est aussi un nombre important de soins de confort auxquels vous pouvez faire appel !

## *Kinésithérapie*



Responsable : Michel Hardy

La kinésithérapie fait partie intégrante du traitement du cancer du sein. Toutes les patientes subissant une intervention mammaire en bénéficient durant leur période d'hospitalisation.

Pour tout renseignement complémentaire  
ou prise de rendez-vous ultérieure : 02/541 33 26

## *Ergothérapie*

Responsable : Véronique Labalue

Que ce soit pour des conseils relatifs aux prothèses mammaires, à l'alopecie ou, plus globalement, à tout ce qui touche à l'image de soi, nous vous proposons les conseils d'une ergothérapeute spécialisée dans la prise en charge du cancer du sein.

Pour tout renseignement complémentaire ou prise de rendez-vous ultérieure :

02/541 31 53



## *Diététique*

Responsable : Marika Csergö

Que ce soit pour évaluer votre statut nutritionnel, faire face aux conséquences des traitements (perte d'appétit, perte de poids...) ou simplement améliorer votre alimentation, une prise en charge diététique personnalisée et des conseils nutritionnels adaptés vous sont proposés.

Pour toute renseignements ou prise de rendez-vous : 02/541 30 00



## *Soins esthétiques*

Laurence Thierry

Parce que se sentir bien lors d'une hospitalisation permet de mieux tolérer les traitements, nous vous proposons le passage d'une infirmière spécialisée en soins esthétiques (soins du visage, manucure et pédicure esthétique, massages...).



PLANET  PARFUM

et **O·P·I** BELGIUM-LUXEMBOURG

se mobilisent pour la recherche contre le cancer du sein

Durant tout le mois d'octobre,  
pour chaque vernis et produit de soin OPI  
vendu dans l'un de ses magasins,  
Planet Parfum et OPI Belgium-Luxembourg reverseront  
**1 €** aux Amis de L'institut Bordet



OPI, une gamme de plus de 200 vernis différents de haute tenue !



A cette occasion, OPI lance également une édition de vernis limitée : **Pink of Hearts**.

Il s'agit d'un vernis d'un rose inédit dans un flacon affichant un ruban et un cabochon roses. Le vernis, dénué de tout ingrédient nocif tels que DBP, toluène ou formaldéhyde est équipé d'une brosse exclusive ultralarge pour une application optimale.

Pour connaître la liste des points de vente  
Planet Parfum

[www.planetparfum.be](http://www.planetparfum.be)

Soirée de Gala au profit  
de la recherche contre le cancer  
à l'Institut Jules Bordet

ALAIN LEEMPOEL

OTHMANE MOUMEN

JASMINA DOUIEB

GÉRALD WAUTHIA

PIERRE POU CET

STÉPHANE FENOCCHI

XAVIER PERCY

Lundi 17 octobre 2011 - Théâtre Royal du Parc

# LE TOUR DU MONDE EN 80 JOURS

de THIERRY JANSSEN d'après le roman de JULES VERNE  
Mise en scène de THIERRY DEBROUX



INFOS ET RÉSERVATION :

Les Amis de l'Institut Bordet asbl

121 BLD DE WATERLOO - BRUXELLES - 7<sup>ÈME</sup> ÉTAGE - PAIEMENT PAR BANCONTACT POSSIBLE

02/541 34 14

