

# ACTUALITÉS HÉMATO-ONCOLOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

### FOCUS SUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES (SUITE)

4 Classification histo-moléculaire des tumeurs du SNC selon l'OMS 2021

> Dr Noëlla Blétard, anatomie pathologique Dr Elettra Bianchi et Orphal Colleye, CHU de Liège

9 Monitoring électrophysiologique peropératoire en neurochirurgie tumorale

> Dr Thomas Wanet et Dr Minh-Tuan Nguyen Khac, neurochirurgie

13 Modalités thérapeutiques du glioblastome: entre passé et futur Dr Stéphanie Maréchal et Dr Claire Schumacher, hémato-oncologie

#### **CANCER DU SEIN**

Cancer du sein et traitement locorégional : Hot news 2023

- 18 Partie 1: Chirurgie et cancer du sein
- 22 Partie 2: la désescalade en radiothérapie pour le cancer du sein, jusqu'où? Intérêt de l'hypofractionnement?

  Dr Pino G. Cusumano, gynécologie oncologique
- 24 Cancer du sein et grossesse: un cas clinique

Dr Claire Schumacher et Dr Marie-Pascale Graas, hémato-oncologie

28 Cancer, vie intime et sexuelle
Maude Vanderveken, psychologie clinique

### **NEWS**

- 2 Prévalence de la malnutrition chez les patients cancéreux en Belgique
- Traiter les troubles cognitifs chez les patients d'oncologie

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

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

COORDINATION SCIENTIFIQUE Dr Christian Focan, Audrey Courtois, PhD RÉALISATION Service communication du Groupe santé CHC

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

GRAPHISME www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE stereotype

TIRAGE: 2.500 exemplaires. Encre végétale

ISSN: BD 60.688

### Prévalence de la malnutrition chez les patients cancéreux en Belgique

Récemment le groupe oncologie-CHC (Dr Stéphanie Maréchal) a participé à une étude prospective belge visant à évaluer la fréquence de la malnutrition et de la cachexie chez 328 patients démarrant une chimiothérapie (néoadjuvante; 1 ère à 3 e lignes).

Les mesures du score NRS (Nutritional Risk Screening) ont été répétées au départ, à  $\pm$  6 semaines (FUV1) et 4 mois  $\pm$  2 semaines (FUV2).

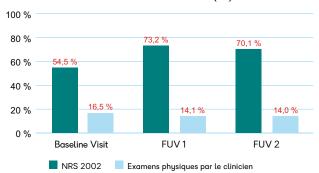
Les résultats, présentés lors d'un congrès en mode virtuel, Covid oblige, sont les suivants :

- 1. une prévalence importante de la malnutrition (54-73%) (figure 1)
- 2. une fréquence avérée de la cachexie (36-38%) (figure 2)
- 3. une sarcopénie régulière mais moins fréquente (11-15 %)

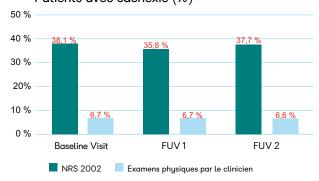
### Mais on a surtout découvert avec étonnement une sous-estimation importante des items 1 et 2 par le clinicien (figures 1 et 2)!

Il est donc proposé de procéder à une détection systématique de la cachexie et de la malnutrition chez tous les patients allant démarrer une chimiothérapie en vue d'un ajustement de leur apport calorique potentiellement déficitaire.

### Prévalence de la malnutrition (%)



### Patients avec cachexie (%)



### **RÉFÉRENCE:**

 Caekelbergh K, Sanchez E, Rasschaert M et al. Malnutrition prevalence in advanced cancer patients in Belgium. Espen Congress sept 2021; Abstract ID- LB-008.





















Dr Christian Focan - hémato-oncologie - Groupe santé CHC

Pr Christophe Chantrain - hémato-oncologie et immunologie pédiatriques - Groupe santé CHC

Audrey Courtois, PhD – hémato-oncologie – Groupe santé CHC

Dr Florence Dôme - anatomie pathologique - Groupe santé CHC

Dr Marie-Pascale Graas - hémato-oncologie - Groupe santé CHC

Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – neurochirurgie – Groupe santé CHC

Dr Olivier Plomteux – gastroentérologie – Groupe santé CHC

Dr François Renier – médecine nucléaire – Groupe santé CHC

 $\label{eq:control_problem} \mbox{Dr Pascal Wolter} - \mbox{oncologie m\'edicale} - \mbox{St. Josef Klinik} - \mbox{St-Vith}$ 

Nous voici déjà face au 12° opus de notre revue d'actualités hémato-oncologiques du Groupe santé CHC.

Le premier thème finalisera notre focus sur les tumeurs du système nerveux avec 3 interventions. Le Dr Blétard nous parlera de la nouvelle classification OMS 2021 des gliomes. Cette classification est plus cohérente avec l'évolution clinico-biologique de la plupart des tumeurs du système nerveux central (SNC) mais sa compréhension nécessite une bonne connaissance des altérations génétiques et une excellente collaboration entre le service d'anatomie pathologique et la plateforme de biologie moléculaire. Le diagnostic intégré comporte plusieurs étapes; soit coloration standard; immunohistochimie (définition mutation IDH) et analyses biomoléculaires et génétiques définissant le méthylome et diverses mutations qui varient en fonction de l'âge du patient.

Le Dr Wanet nous présentera le monitoring électrophysiologique peropératoire en neurochirurgie permettant d'améliorer la sécurité neurologique pour des lésions situées dans certaines zones critiques.

Une revue des données récentes en termes de traitement des gliomes nous permettra d'avoir une vue d'ensemble sur l'évolution de ceux-ci ainsi que des nouveautés en cours de développement (comme l'administration de cellules CAR-T, d'inhibiteurs des tyrosines kinases ou des points de contrôle – checkpoints – immunitaires, voire l'administration de virus oncolytiques dans la tumeur...) même si les résultats restent limités. Par contre, le bévacizumab (anti-angiogenèse) ou les TTFs (tumor treating fields; champs électriques à faible intensité) s'avéreraient quelque peu actifs en maintenance.

Le second grand thème de cet opus, développé par le Dr Cusumano, portera sur quelques nouveaux paradigmes en termes de prise en charge des carcinomes mammaires primitifs ou en récidive locorégionale. La prise en charge de la région axillaire chez les personnes atteintes d'un cancer du sein primitif; la possibilité d'un second traitement conservateur en cas de récidive locorégionale et enfin, l'incidence particulière du traitement hormonal néoadjuvant sur la prise en charge des carcinomes canalaires in situ étendus seront envisagés. Par ailleurs, une désescalade en radiothérapie, favorisée en partie par la crise sanitaire, vers des protocoles d'hypofractionnement en 15 séances avec un surdosage séquentiel ou intégré, sera présentée.

A l'occasion du vécu d'un cas particulier de carcinome mammaire survenu en cours de grossesse, l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire de ces patientes sera rappelée tandis qu'une revue synthétique de la littérature fera le point sur les différentes approches thérapeutiques envisageables selon le contexte et le stade de la grossesse.

Le diagnostic de cancer et ses traitements provoquent le plus souvent un trouble sexuel majeur, multifactoriel, masqué et préjudiciable au niveau du bien-être du sujet. Maude Vanderveken, sexologue, nous décrira l'approche pluridisciplinaire, globale et concertée incluant les aspects fonctionnels, émotionnels et relationnels, proposée dorénavant en consultation spécialisée au Groupe santé CHC.

Diverses nouvelles complèteront comme d'habitude l'apport de cet opus. Nous y verrons entre autres le résumé d'une étude à laquelle le groupe oncologie du Groupe santé CHC a participé concernant la dénutrition et la cachexie des sujets cancéreux. Enfin, une information sur le traitement des troubles cognitifs chez les patients d'oncologie viendra clôturer cet opus.

Bonne lecture à tous.

### **NEUROCHIRURGIE**

### Classification histo-moléculaire des tumeurs du système nerveux central selon l'OMS 2021



Dr Noëlla Blétard

service d'anatomie pathologique, Clinique CHC MontLégia



#### Dr Elettra Bianchi

service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Liège



#### Orphal Colleye

service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Liège

La 5° édition de la classification de l'OMS traitant des tumeurs du cerveau et de la mœlle épinière, parue en 2021, a bouleversé la taxonomie de ces néoplasmes, complexifiant le travail du pathologiste et du clinicien mais réjouissant probablement les généticiens.

Nous aborderons une partie des gliomes diffus les plus fréquents mais les modifications de la nomenclature touchent également le chapitre des gliomes de types glioneuronal et épendymaire, les tumeurs embryonnaires et les tumeurs de la région sellaire.

Antérieurement, la manière de classer les tumeurs se basait sur l'aspect histologique, associé parfois à des marqueurs moléculaires.

Durant la dernière décade, les découvertes et la compréhension des mutations du système nerveux central grâce à l'émergence de nouvelles techniques telles que le séquençage de l'ADN et de l'ARN à haut débit (NGS – next-generation sequencing), et plus récemment le méthylome, ont permis de rassembler, sous-classer, grader ou créer de nouveaux types tumoraux (1-4).

### INTRODUCTION À UNE NOUVELLE TERMINOLOGIE

La nouvelle nomenclature a essayé de distinguer au maximum les types tumoraux en se basant sur la localisation anatomique (ligne médiane, lobe temporal, ventricule...), l'aspect diffus ou circonscrit, l'agressivité, l'âge du patient (enfant et jeune adulte vs adulte) et les altérations génétiques (tableau 1).

L'introduction de critères essentiels ou souhaitables pour chaque type tumoral a été établie. Ceux-ci regroupent l'aspect morphologique, la présence ou l'absence d'expression de protéines mises en évidence par immunohistochimie et un profil moléculaire spécifique (tableau 2).

Le grade reflète le potentiel évolutif de la tumeur associant des critères histologiques tels que les atypies cytonucléaires, les mitoses, la nécrose et la prolifération microvasculaire, et parfois la présence d'altérations génétiques qui modifient le grade de la tumeur quel que soit l'aspect histologique.

Selon les types tumoraux, le grade varie de 1 à 4 et son utilisation a permis d'abolir le terme *anaplasique* qui correspondait généralement au grade 3. Il est intéressant de souligner que certains types tumoraux ne possèdent pas tous les grades. Par exemple, l'astrocytome pilocytique est par définition un grade 1. Par contre, les gliomes diffus IDH-mutés (IDH = enzyme isocitrate déshydrogénase), qu'ils soient de phénotypes astrocytaire ou oligodendroglial, ne sont jamais de grade 1. En outre, certaines tumeurs ne possèdent pas de grade dans cette édition 2021 faute de données scientifiques suffisantes.

Notons également l'apparition du terme NEC (Not Elsewhere Classified) qui représente les tumeurs inclassables dont les mutations génétiques sont inhabituelles ou absentes, ouvrant la perspective à de nouveaux chapitres dans les futures éditions de l'OMS. Par contre, le terme NOS (Not Otherwise Specified) est réservé aux tumeurs dont le statut moléculaire est incomplet ou peu contributif (quantité de tissu insuffisante, échec technique).

### LES GLIOMES DIFFUS DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

Le terme diffus caractérise l'infiltration tumorale insidieuse du parenchyme cérébral normal rendant l'exérèse chirurgicale impossible. Chez l'adulte et l'adolescent, la distinction entre les astrocytomes IDH-mutés et les non-mutés se base sur des critères histo-moléculaires et se traduit par une évolution clinique différente. En effet, les tumeurs IDH-mutés sont de meilleur pronostic mais ne représentent cependant que 5 % des gliomes. Exception faite pour l'astrocytome IDH-muté de grade 4 qui a un comportement agressif s'apparentant au glioblastome IDH-wildtype.

Les gliomes diffus pédiatriques présentent des mutations différentes des tumeurs de l'adulte et sont plutôt liés aux gènes des histones ou des TRK pour les lésions de haut grade et liés aux gènes MYB, BRAF ou de la voie des MAP kinases pour les tumeurs de bas grade.

Les types tumoraux se définissent par des altérations moléculaires indispensables aux diagnostics (en gras sur la figure 1) et des altérations optionnelles qui seront précisées dans le rapport comme des sous-types.

tableau 1 – CLASSIFICATION OMS 2021 DES GLIOMES SELON L'ÂGE, LE CARACTÈRE AGRESSIF, L'ASPECT DIFFUS OU CIRCONSCRIT, LA LOCALISATION ET LES ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES.

OMS 2021		
GLIOMES	GRADE	PROFIL MOLÉCULAIRE
GLIOMES DIFFUS DE L'ADULTE		
Astrocytome, IDH-muté	2, 3, 4	IDH1, IDH2, absence de codélétion 1p/19q, mutation ATRX, méthylome
Oligodendrogliome, IDH-muté et codélétion 1p/19q	2, 3	IDH1, IDH2, codélétion 1p/19q, mutation du promoteur de TERT, méthylome
Glioblastome, IDH-non muté	4	IDH-non muté, chromosomes +7/-10, mutation du promoteur de <i>TERT</i> , <i>EGFR</i> , autres
GLIOMES DE TYPE PÉDIATRIQUE DIFF	US DE BA	S GRADE
Astrocytome diffus, MYB- or MYBL1-altéré	1	MYB, MYBL1, IDH-non muté and H3-non muté
Gliome angiocentrique	1	МҮВ
Tumeur neuro-épithéliale polymorphique de bas grade du jeune (PLNTY)	1	BRAF, FGFR genes, IDH-non muté
Gliome diffus de bas grade, voie MAPK altérée	1	Gènes de la voie MAPK, IDH-non muté et H3-non muté, absence de délétion homozygote de CDKN2A
GLIOMES DE TYPE PÉDIATRIQUE DIFF	US DE HA	UT GRADE
Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré	4	Perte de K27me3, présence de mutation H3F3A (K27M) EGFR, EZHIP, méthylome
Gliome diffus hémisphérique, H3 G34-mutant	4	H3.3 p.G35R (G34R) ou p.G35V (G34V) mutation (H3-3A [H3F3A] c.103G>A, c.103G>C, or c.104G>T), méthylome
Gliome de type pédiatrique diffus de haut grade, H3-non muté and IDH-non muté	4	IDH-non muté, H3-non muté, méthylome altération PDGFRA, EGFR, ou amplification MYCN
Gliome hémisphérique de l'enfant	/	Anormalité du récepteur tyrosine kinase (e.g. fusion dans un gène de la famille NTRK ou dans ROS1, MET1, or ALK), méthylome
GLIOMES ASTROCYTIQUE CIRCONSC	RIT	
Astrocytome pilocytique	1	Altération KIAA1549 : BRAF, MAPK
Astrocytome de haut grade avec composante piloïde	/	Méthylome, altération MAPK, délétion homozygote ou mutation de <i>CDKN2A</i> et/ou <i>CDKN2B</i> , ou amplification de <i>CDK4</i> , mutation de <i>ATRX</i>
Xanthoastrocytome pléomorphique	2,3	Mutation <i>BRAF</i> ou autre altération de la voie MAPK, combinée avec une délétion homozygote de <i>CDKN2A</i> et/ou <i>CDKN2B</i> , méthylome
Astrocytome subépendymale à cellules géantes	1	Mutation TSC1, TSC2
Gliome choroïde	2	Mutation PRKCA, méthylome
Astroblastome, MN1-altéré	/	MN1-altéré, méthylome

Les termes nouvellement introduits sont notés en rouge.

### tableau 2 – CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC ET LE GRADE DE L'ASTROCYTOME IDH-MUTÉ.

### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE L'ASTROCYTOME IDH-MUTÉ (OMS 2021)

### **CRITÈRES ESSENTIELS AU DIAGNOSTIC**

Image de gliome diffus en coloration hématoxyline-éosine, en immunohistochimie et en corrélation avec l'imagerie

#### FΤ

Mutation d'IDH1 ou d'IDH2 (par immunohistochimie IDH1 R132H ou par séquençage d'IDH1 codon132 ou d'IDH2 codon 172)

#### FΤ

Perte d'expression nucléaire ATRX en immunohistochimie ou mutation ATRX

#### OU

Exclusion de la codélétion 1p/19q par technique pangénomique CGH-array (array Comparative Genomic Hybridization) ou par FISH (Hybridation fluorescente in situ)

### CRITÈRES SOUHAITABLES

Expression nucléaire intense de P53 dans plus de  $10\,\%$  des cellules tumorales par immunohistochimie ou mutation de P53 par séquençage

Profil d'astrocytome par la méthode du méthylome

Aspect histologique de différenciation astrocytaire

### CRITÈRES D'ATTRIBUTION DU GRADE

**Grade 2:** peu d'atypie, activité mitotique nulle ou très faible

Prolifération microvasculaire, nécrose, délétion homozygote de CDKN2A et/ou CDKN2B: absent

Grade 3: présence d'atypie et d'activité mitotique modérée à sévère

Prolifération microvasculaire, nécrose, délétion homozygote de CDKN2A et/ou CDKN2B: absent

**Grade 4:** prolifération microvasculaire, nécrose, délétion homozygote de CDKN2A et/ou CDKN2B (1 ou plusieurs critères)

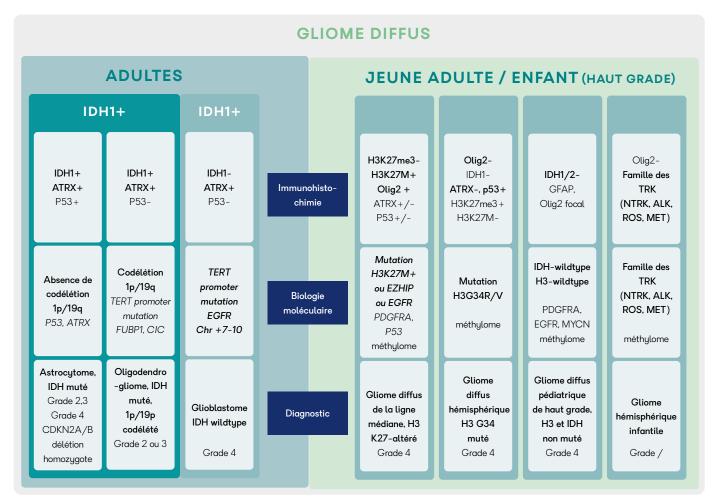


figure 1 – Critères diagnostics selon l'OMS 2021.

### DIAGNOSTIC INTÉGRÉ = DIAGNOSTIC EN PLUSIEURS ÉTAPES

En premier, l'examen en coloration hématoxyline-éosine du tissu fourni par la biopsie ou l'exérèse chirurgicale permet de décrire la population cellulaire et son environnement (prolifération vasculaire, nécrose, cellules normales englobées dans la lésion, mitoses/mm²...) et va déterminer le choix des marqueurs immunohistochimiques. Ces analyses prennent, en général, 2 à 4 jours et permettent de confirmer ou d'affiner la nature exacte des cellules et de mettre en évidence les premières mutations (ex.: expression nucléaire anormale d'IDH1 suggérant une tumeur IDH-mutant) (figure 2).

Les altérations génétiques peuvent être détectées par diverses techniques d'analyse. Elles se réalisent via le tissu inclus en paraffine dans un laboratoire de biologie moléculaire agréé. Il faut compter en général 15 jours pour les analyses les plus courantes, et 4 à 6 semaines pour une analyse du méthylome.

Les premières techniques regroupent généralement du NGS (Next Generation Sequencing), de la CGH-array (array Comparative Genomic Hybridization) ou de la FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). Le séquençage permet de mettre en évidence les mutations les plus fréquemment décrites dans les tumeurs du SNC et la CGH-array va rechercher les aberrations chromosomiques spécifiques de certaines tumeurs. Par exemple, un oligodendrogliome se caractérise par une mutation des gènes IDH1/2 par NGS et une codélétion 1p/19q (perte du bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19) par CGH-array ou FISH.

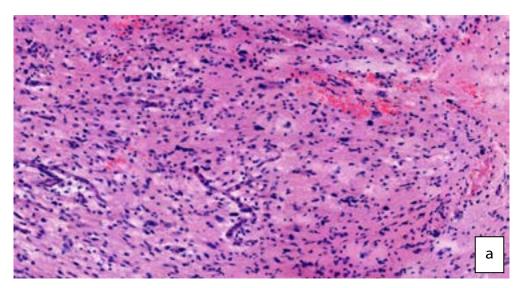
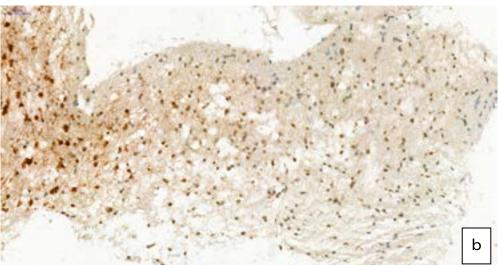


figure 2 — Lésion frontale chez un homme de 38 ans.

- **a:** gliome diffus, sans nécrose et sans hyperplasie endothéliale.
- b: expression nucléaire anormale des noyaux pour l'anticorps anti-IDH1 (gliome diffus de type IDH-muté). CGH-array:
  ABSENCE de codélétion
  1p/19q, de délétion homozygote
  CDKN2A/B et d'amplification
  EGFR, NGS: mutation d'IDH1.
  Conclusion intégrée: astrocytome IDH-muté de grade
  histologique 2 selon OMS SNC 2021.



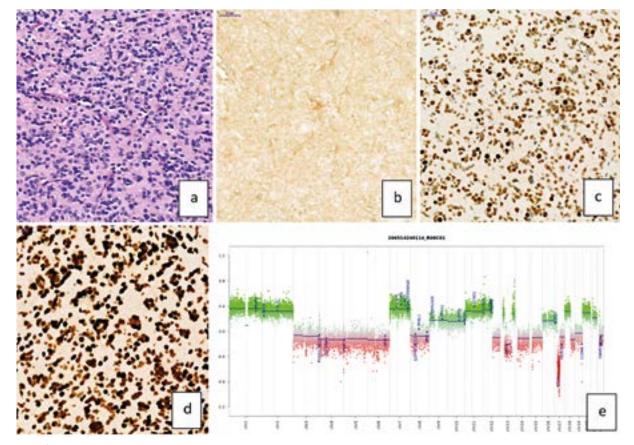


figure 3 – Lésion thalamique et temporale chez un enfant de 11 ans.

- a: gliome a priori astrocytaire de haut grade histologique.
- b: IDH négatif.
- **c**: positivité nucléaire conservée pour ATRX.
- d: positivité nucléaire conservée pour H3K27me3.
- e: basé sur le méthylome, la tumeur est classée comme « diffuse paediatric-type high grade glioma, MYCN subtype» (score 0.94). Conclusion intégrée: Gliome diffus pédiatrique de haut grade, H3-wildtype et IDH-wildtype, sous type MYCN, de grade 4 selon OMS SNC 2021.

Le recours à la technique du méthylome est nécessaire dans les lésions pédiatriques ou les tumeurs dont la morphologie semble d'emblée ambiguë au pathologiste. Elle se base sur la méthylation de l'ADN du génome entier et permet de classer les lésions suivant un score prédictif basé sur un algorithme mis au point à l'Université d'Heidelberg (www.molecularneuropathology.org/mnp). Le score est jugé fiable s'il est supérieur à 0.9 (Figure 3).

### CONCLUSION

La classification est indéniablement plus cohérente avec l'évolution clinico-biologique de la plupart des tumeurs du SNC mais sa compréhension nécessite une bonne connaissance des altérations génétiques et une excellente collaboration entre le service d'anatomie pathologique et la plateforme de biologie moléculaire. La translation de ces données vers la clinique devrait permettre prochainement des avancées significatives en termes de pronostic de ces tumeurs au génie particulier.

### **RÉFÉRENCES**

- WHO Classification of Tumors Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer Lyon; 2021: 5th ed.
- Metais A. Le diagnostic histo-moléculaire des tumeurs gliales et glioneuronales. Annales de Pathologie 2021; 41:137-153.
- 3. Figarella-Branger D. La classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central. Annales de Pathologie 2022; 42: 367-382.
- David N Louis. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology 2021; 23(8): 1231–1251.

## Monitoring électrophysiologique peropératoire en neurochirurgie tumorale



Dr Thomas Wanet

service de neurochirurgie, Clinique CHC Heusy et MontLégia



Dr Minh-Tuan Nguyen Khac

chef de service, service de neurochirurgie, Groupe Santé CHC

#### INTRODUCTION

Dans le traitement des tumeurs (malignes ou bénignes) du système nerveux, la résection chirurgicale maximaliste vise systématiquement à rester sécuritaire quant à la fonction (1-3).

Précédemment, nous avons pu aborder les principes de chirurgie crânienne éveillée, particulièrement adaptée à différentes préservations cognitives, y compris langagières.

Pour le présent article, nous allons passer en revue différentes modalités d'évaluation électrophysiologique peropératoire que nous utilisons pour des lésions médullaires, mais également intracrâniennes, plus particulièrement quand elles impliquent la voie pyramidale, le tronc cérébral et/ou les nerfs crâniens.

### TUMEURS MÉDULLAIRES ET RADICULAIRES (DONT QUEUE DE CHEVAL)

La chirurgie médullaire nécessite de prioriser la préservation de la voie pyramidale. Les potentiels évoqués moteurs (PEMs) transcrâniens vont permettre de surveiller l'intégrité de cette voie cortico-spinale cheminant dans la région antérieure de la moelle (2.3).

Ils sont produits à l'aide d'électrodes fixées au niveau du scalp en regard du cortex moteur primaire et permettront de déclencher un **potentiel d'action** qui se propagera le long de la voie motrice et sera finalement enregistré par des électrodes positionnées dans différents muscles aux quatre membres, ainsi qu'au niveau sphinctérien. Une électrode enregistreuse peut également être positionnée dans l'espace épidural en aval du site opératoire (mesure de la *D-wave*).

L'altération éventuelle de ces différents tracés durant la procédure, et notamment l'appauvrissement transitoire du recrutement axonal, permettra de guider le chirurgien dans sa stratégie de résection, que ce soit par une pondération d'exérèse ou une modification de sa trajectoire de dissection.

Les potentiels évoqués somesthésiques (PESs) transcrâniens permettent quant à eux de surveiller l'intégrité des voies somesthésiques ascendantes situées dans la région postérieure du cordon médullaire. Il s'agit du même procédé que celui décrit pour les PEMs, mais avec des électrodes de stimulation placées, quant à elles, en périphérie pour stimuler le nerf médian (moni-





figures 1 et 2 – Position des électrodes d'enregistrement pour PEMs au niveau du membre inférieur dans les muscles ischio-jambiers (1), quadriceps (2), gastrocnémien (3), tibial antérieur (4), abducteur de l'hallux (5) et long extenseur de l'hallux (6).



figure 3 — Position des électrodes d'enregistrement pour PEMs au niveau du membre supérieur dans les muscles deltoïde (1), biceps brachial (2), brachioradial (3), court abducteur du pouce (4) et abducteur du petit doigt (5).

toring des membres supérieurs) ou le nerf tibial postérieur (membres inférieurs), tandis que la réponse du cortex sensitif primaire est enregistrée.

D'autre part, pour des lésions qui présentent des rapports étroits avec la queue de cheval ou différentes racines nerveuses, la stimulation radiculaire directe au moyen d'une sonde monopolaire dédiée, avec un enregistrement musculaire périphérique, permettra non seulement une identification et une confirmation anatomo-fonctionnelles précises, mais également une discrimination des contingents moteurs pour la stratégie opératoire.

### **TUMEURS INTRACRÂNIENNES**

 A l'instar des chirurgies médullaires, pour des lésions cérébrales situées à proximité des aires ou des voies motrices, la préservation fonctionnelle peut être optimisée par l'électrophysiologie peropératoire (4).

Pour ce faire, nous utilisons les mêmes électrodes musculaires enregistreuses que pour les interventions médullaires. En revanche, l'identification du cortex moteur primaire ou de la voie pyramidale, potentiellement modifiés par la tumeur, se réalise alors par **stimulation directe**, à l'aide d'une électrode mono- ou bipolaire adaptée.

L'intensité de cette stimulation directe est également **modulée** de façon à apprécier la **distance** qui sépare le chirurgien de la voie motrice. Il est ainsi souvent admis que si une réponse est obtenue avec un courant de 1 mA, le faisceau corticospinal est à 1 mm du point de stimulation <sup>(5)</sup>.

- Ces différentes méthodes sont également cruciales pour des lésions impliquant le **tronc cérébral** afin de définir le point d'entrée et l'abord (1.4).
- Enfin, les tumeurs présentant des rapports directs ou indirects avec les **nerfs crâniens** justifient également une étude électrophysiologique adaptée.
  - Pour les nerfs à composante motrice (III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI et XII), des électrodes enregistreuses sont positionnées dans des muscles efférents et le stimulus est donné par une sonde monopolaire à hauteur du site opératoire ou directement sur les fibres du nerf crânien.

Cette méthode permet de s'assurer de l'intégrité fonctionnelle du nerf disséqué, mais également de l'identifier lorsqu'il apparait remanié ou engainé par la tumeur.

Ceci est particulièrement utile dans les méningiomes ponto-cérébelleux, les schwannomes vestibulaires, ainsi que différentes autres lésions de la fosse postérieure.

- En ce qui concerne le nerf cochléo-vestibulaire (VIII), des potentiels évoqués auditifs peuvent être employés. La stimulation se réalise dans ce cas-ci par des impulsions sonores répétées dans les conduits auditifs externes et l'enregistrement par des électrodes au niveau des mastoïdes.





figures 4 et 5 — Position des électrodes de stimulation pour les PESs au niveau du nerf tibial postérieur pour le membre inférieur (figure 4) et du nerf médian pour le membre supérieur (figure 5)

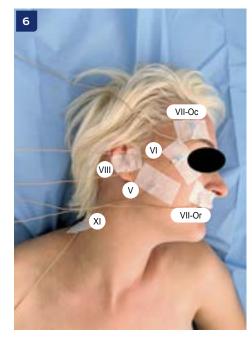


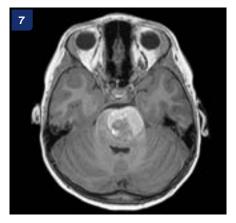
figure 6 – Position des électrodes d'enregistrement lors du neuromonitoring des nerfs crâniens dans les muscles orbiculaire de l'œil (VII oculi) pour la branche temporo-faciale du nerf VII, orbiculaire de la bouche (VII oris) pour la branche cervico-faciale du nerf VII, droit externe de l'œil (VI) pour le nerf VI, masséter (V) pour la branche motrice du nerf V et trapèze (XI) pour le nerf XI. Un bouchon de stimulation est placé dans l'oreille, ainsi qu'une électrode d'enregistrement dans le tragus (VIII), pour l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs.

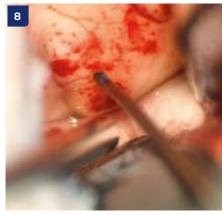
- Pour le monitoring du nerf optique (II), il est possible d'enregistrer des potentiels évoqués visuels durant l'intervention grâce à une stimulation lumineuse au niveau des yeux du patient, il s'agit toutefois de potentiels difficilement reproductibles et leur interprétation doit être faite avec la plus grande prudence.

### PRÉPARATION PRÉOPÉRATOIRE

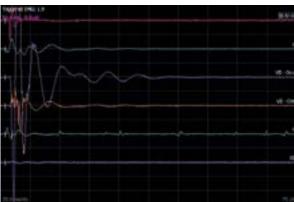
Le monitoring électrophysiologique étant réalisé sous anesthésie générale, il ne nécessite pas une préparation particulière de la part du patient.

Cependant, il est souhaitable de disposer au préalable d'une **mesure d'un «état de base»** préopératoire quant aux modalités qui seront monitorisées afin d'apprécier si la tumeur a déjà fragilisé l'une ou l'autre voie.



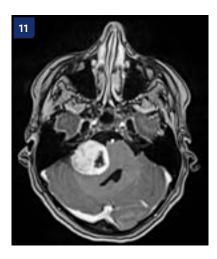






10

Figures 7, 8, 9 et 10 – Cas récent d'une jeune patiente porteuse d'un cavernome à hauteur du tronc cérébral (figure 7) dont le saignement a causé une hémiplégie et des troubles de l'oculomotricité. Lors de la résection de la lésion, nous avons monitorisé les nerfs oculomoteurs (III-IV-VI), trijumeaux (V), facial (VII – oculi et oris), vague (X) et hypoglosse (XII). La stimulation directe du plancher du quatrième ventricule (figure 8) a permis de localiser précisément le colliculus facial et les fibres sous-jacentes (figure 10) pour réaliser l'exérèse de la lésion (figure 9) sans entrainer l'apparition d'une paralysie faciale postopératoire. L'hémiplégie préopératoire s'est, quant à elle, progressivement améliorée dans les semaines qui ont suivi la chirurgie.





figures 11,12 et 13 — Cas d'un volumineux schwannome vestibulaire droit chez un de nos patients de 65 ans avec compression du tronc cérébral, pour lequel le monitoring électrophysiologique a permis d'identifier différents nerfs crâniens environnants, plus particulièrement le nerf facial au sein d'une fine bande capsulaire qui a été préservée, avec un tonus normal en post-opératoire.





### **EN CONCLUSION**

En plus d'une approche iconographique précise guidée par l'imagerie et la neuronavigation, le neurochirurgien doit intégrer conjointement une réflexion de préservation fonctionnelle.

En complément de la chirurgie crânienne éveillée, le monitoring électrophysiologique peropératoire multimodal constitue un outil indispensable à la sécurisation de différentes interventions situées en zones critiques.

### **RÉFÉRENCES**

- Deletis V, Fernandez-Conejero I. Intraoperative Monitoring and Mapping of the Functional Integrity of the Brainstem. Journal of Clinical Neurology, 2016; 12(3): 262-273.
- 2. Sala F, Skrap B, Kothbauer KF, Deletis V. Intraoperative neurophysiology in intramedullary spinal cord tumor surgery. Handbook of Clinical Neurology, 2022; 186 (3rd series): 229–244.
- 3. Verla T, Fridley JS. Khan AB *et al.* Neuromonitoring for Intramedullary Spinal Cord Tumor Surgery. World Neurosurg 2016; 95:108–116.
- 4. Seidel K, Raabe A. Chapter 9 Cortical and subcortical brain mapping. Neurophysiology in Neurosurgery (2d edition) 2020: 121–135.
- 5. Deletis V, Sala F. Subcortical stimulation (mapping) of the corticospinal tract. Clinical Neurophysiology 2011; 122: 1275–1276.



CONTACTS/RENDEZ-VOUS NEUROCHIRURGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE CLINIQUE CHC HEUSY CLINIQUE CHC MONTLÉGIA CLINIQUE CHC WAREMME 04 374 70 70 087 21 37 00 04 355 50 25 019 33 94 41

## Modalités thérapeutiques du glioblastome : entre passé et futur



Dr Stéphanie Maréchal

service d'hémato-oncologie, Groupe santé CHC



Dr Claire Schumacher

service d'hémato-oncologie, Groupe santé CHC

#### INTRODUCTION

Les tumeurs gliales — ou gliomes — sont issues de la glie, le tissu de soutien cérébral. On distingue les gliomes de bas grade de ceux de haut grade, dont le glioblastome (grade 4). L'incidence du glioblastome est estimée à 3–4 cas par 100.000 habitants avec une légère prédominance chez le sexe masculin. Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence à ce jour  $^{\left(1.2\right)}$ .

Le diagnostic de cette pathologie repose sur l'histologie, les analyses génétiques et de biologie moléculaire. La nouvelle classification de l'OMS, datant de 2021, est décrite dans le précédent article de cette revue (voir page 4).

L'importante capacité d'infiltration du glioblastome en fait une maladie particulièrement agressive, associée à un haut potentiel de récidive. Les rechutes se manifestent généralement au niveau locorégional, avec la possibilité de métastases au sein du système nerveux central. Les métastases extracérébrales sont tout à fait exceptionnelles, avec une poignée de cas décrits dans la littérature. L'existence de la barrière hémato-encéphalique (BHE) complique le traitement des gliomes en limitant la pénétration intracérébrale des drogues administrées par voie intraveineuse.

Ces deux caractéristiques (caractère infiltrant et BHE) participent au pronostic très sombre du glioblastome, dont la survie moyenne est d'environ 15 mois.

Sur le plan des analyses des marqueurs moléculaires et génétiques, quelques marqueurs évoqués dans l'article de N. Blétard et al. ont montré leur intérêt clinique, soit :

- la *mutation* observée dans les gliomes de bas grade touchant les gènes de l'isocitrate déshydrogénase (*IDH 1 et 2*) induisant une nouvelle fonction enzymatique augmentant le taux d'un métabolite inhibant des enzymes impliquées dans la régulation épigénétique. Moins de 10 % des gliomes sont *IDH*-mutés mais présentent un meilleur pronostic <sup>(1)</sup>.
- un autre marqueur est la perte génétique du fragment de chromosome 1p/19q due à une translocation. On identifie ainsi un sous-type distinct d'oligodendrogliome de pronostic particulièrement favorable <sup>(2)</sup>.

• la méthylation du promoteur du gène O6-methylguanine-méthyltransférase (MGMT) qui constitue en soi un facteur pronostique favorable et est impliqué dans l'activité de chimiothérapie à base d'alkylant (voir plus loin).

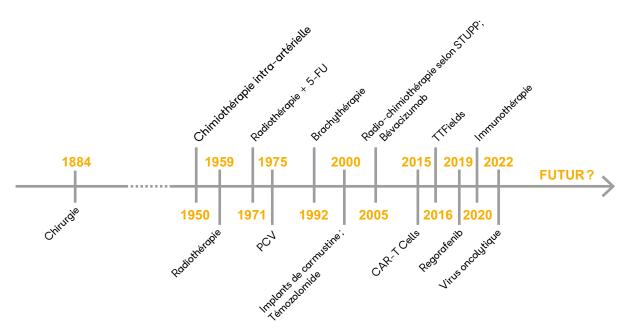


figure 1 – Ligne du temps des modalités thérapeutiques pour le glioblastome.

### TRAITEMENTS PASSÉS ET ACTUELS

Au 19° siècle, la **chirurgie** a constitué le premier traitement des tumeurs cérébrales, avec des craniotomies pratiquées avec succès dès les années 1880 <sup>(3)</sup>. La résection complète est rarement possible en raison du caractère très infiltrant des gliomes de haut grade. Par ailleurs, certaines localisations plus «délicates» ne permettent qu'une biopsie (proximité avec le tronc cérébral, par exemple).

Les **administrations intra-artérielles** de nitrosurées (lomustine) ont été étudiées pour la première fois durant les années 1950. L'objectif était d'atteindre une concentration plasmatique plus élevée dans la région de la tumeur tout en altérant la barrière hémato-encéphalique (BHE) en administrant le traitement via la voie artérielle et d'ainsi provoquer plus efficacement la mort tumorale <sup>(4)</sup>. Ce traitement a été abandonné suite à des effets secondaires neurologiques graves associés à un manque d'efficacité concernant la survie <sup>(4-5)</sup>.

D'autres agents chimiothérapiques [dérivés de platine (carboplatine), étoposide, idarubicine], des anticorps monoclonaux tels que le bévacizumab et le cétuximab ont été étudiés et ce, avec des résultats mitigés.

Des méta-analyses récentes ont confirmé la sécurité du traitement chimiothérapique IA (plus de 3000 rapports dans la littérature), sa possibilité d'accroître les concentrations de drogues tout en rompant la BHE, mais la rareté des études de phase III prévient toute assertion de bénéfice thérapeutique <sup>(4)</sup>.

Des études de phase I et II sont encore en cours concernant le cétuximab. D'autres possibilités thérapeutiques à base de chimiothérapie intra-artérielle, notamment en cas de récidive, sont étudiées au service de neurologie du Groupe santé CHC avec des résultats encourageants mais encore très préliminaires (6). Le Dr Céline D'Août,

neurologue, a eu l'opportunité de travailler à l'Université de Sherwood (Canada) dans l'équipe du Professeur Fortin, participant aux recherches translationnelles pointues sur le sujet. (7)

C'est en 1959 que l'on évoque pour la première fois la **radiothérapie** dans le traitement des tumeurs cérébrales. Une grande étude ayant inclus 127 patients a montré l'amélioration significative de la survie globale <sup>(8)</sup>.

Depuis 1975, le schéma de chimiothérapie **\*PCV\*** associant trois molécules, à savoir la procarbazine, la vincristine et la lomustine, est étudié chez les patients présentant un gliome de haut grade. Les résultats montrent un taux de réponse de 63 %, tout gliome de haut grade confondu mais les tumeurs de bas grade tirent un bénéfice particulier de cette association <sup>(9)</sup>. Notons que la lomustine est largement utilisée dans les glioblastomes récidivants; or elle n'a jamais été étudiée en la comparant au traitement standard.

La **brachythérapie**, qui consiste en une implantation interstitielle de source radioactive, a connu ses débuts dans les années 1990. À ce moment-là, la radiothérapie conventionnelle offrait le meilleur taux de survie moyenne, or la réponse thérapeutique atteint un plateau dû à l'intolérance aux rayons du tissu cérébral sain. Dans ce contexte, l'idée était de mettre en place une source de radiothérapie au sein de la lésion tumorale, dans le but d'épargner le tissu sain environnant (10). Plus récemment, le concept de brachythérapie a été réétudié. Une étude datant de 2022 a étudié une brachythérapie par implantation de tuiles de collagène contenant un isotope à émission de rayons gamma, le césium 131. Ils ont démontré une relative sécurité du traitement et une efficacité clinique prometteuse. Des études à plus grande échelle sont attendues (11).

Dans les années 2000, une nouvelle approche thérapeutique est étudiée, celle des **implants de carmustine**. La technique consiste à laisser un implant à base de carmustine en place dans la cavité de résection du glioblastome <sup>(12)</sup>. Une méta-analyse plus récente, datant de 2022, a réétudié cette technique et conclu que les implants de carmustine amélioraient significativement la survie globale chez le patient avec un nouveau diagnostic de glioblastome <sup>(12)</sup>.

Le **témozolomide**, un agent alkylant, est également utilisé depuis les années 2000. Il est administré per os et semble avoir une biodisponibilité orale approchant les 100%. Des études multi-institutionnelles incluant 525 patients atteints de gliomes de haut grade ont montré une amélioration surtout dans la survie sans progression et la qualité de vie <sup>(13)</sup>.

L'efficacité du témozolomide est particulièrement intéressante chez les 35% de sujets porteurs d'une méthylation du promoteur du gène O6-méthyl-guanine méthyl-transférase (MGMT). En effet, la méthylation du promoteur inactive ce gène impliqué dans la réparation de l'ADN. Il est alors incapable de réparer les dommages provoqués par une chimiothérapie alkylkante telle que le témozolomide et rend ainsi ce traitement oncolytique plus efficace (14).

Le **gold standard** du traitement du glioblastome à ce jour date, en fait, de l'année 2005, quand l'équipe du Dr Roger Stupp a étudié la **radiothérapie concomitante à la chimiothérapie** à base de témozolomide versus radiothérapie seule. Ils ont montré une amélioration de la survie globale qui passe de 12,1 à 14,6 mois, un taux de survie à 2 ans qui passe de 10,4 % à 26,5 % avec une qualité de vie non inférieure (15) (figure 2).

Dans les traitements actuels, citons également le **bévacizumab**, agent anti-angiogenèse pour le glioblastome récidivant. Ce traitement a été décrit pour la première fois en 2005 lors d'une étude de phase I qui a montré un taux de réponse de 42% et majorant la survie à 6 mois de 30 à 46%. L'approbation accélérée du bévacizumab fut

accordée en 2009, sans étude de phase III complétée. Des études plus récentes montrent une amélioration de la survie sans progression mais non de la survie globale. Le bévacizumab améliorerait aussi la symptomatologie liée à la maladie et permettrait de limiter le recours à la corticothérapie (16).

### TRAITEMENTS FUTURS

Depuis les années 2015–2016, divers types de thérapies ciblées et immunologiques ont été proposés en vue de tenter d'améliorer le pronostic du glioblastome (17.18).

Les approches thérapeutiques en vue de **cibler l'enzyme IDH** ont été surtout fructueuses expérimentalement sur les GBM mutants IDH 1 et 2 qui, rappelons-le, représentent moins de 10 % de l'ensemble des GBM. Les études précliniques menées chez la souris porteuse d'un GBM IDH1 muté, avec des inhibiteurs de l'ensemble des méthylases (telles la 5-aza-citidine ou la décitabine), ont confirmé la chute dramatique des propriétés de cellules souches et une croissance tumorale inhibée (19).

L'administration de **cellules CAR-T** (lymphocytes T porteurs d'un récepteur chimérique) dirigés contre l'antigène tumoral IL13R $\alpha$ 2 est à l'étude. Ce traitement se fait par injections intracrâniennes. Deux rapports de cas cliniques montrent des résultats prometteurs avec une réponse clinique de 7,5 mois après initiation du traitement dans un cas et une diminution d'expression de l'antigène IL13R $\alpha$ 2 dans le tissu tumoral dans l'autre cas (20).

Une étude de phase II a récemment comparé le **régora-fénib**, un **inhibiteur de tyrosine kinases**, à la lomustine dans le traitement du glioblastome récidivant. La survie globale est majorée de 5,6 mois à 7,4 mois dans le groupe recevant le régorafénib. Une étude de phase III est toujours attendue à ce jour (21).

Les **inhibiteurs de points de contrôle immunitaires** ont également été étudiés. Plusieurs études ont montré la non-supériorité en cas de traitement des glioblastomes récidivants comparé au traitement standard <sup>(18)</sup>. Par contre, une autre étude a montré une amélioration

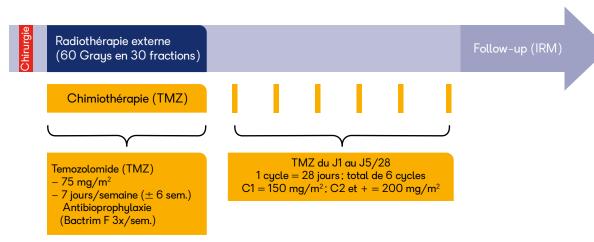


figure 2. Schéma de Stupp – Gold standard thérapeutique depuis 2005.





figure 3 – Illustration d'un traitement par Tumor Treating Fields (23).

significative de la survie globale par l'administration du pembrolizumab, bloqueur de la voie PD1, en néoadjuvant, avant chirurgie, par rapport à un traitement adjuvant. Une infiltration tumorale de cellules immunitaires a été observée en cas de traitement néoadjuvant, ce qui prouve une stimulation locale et systémique de la réponse immune antitumorale. Plusieurs nouvelles études évaluent les traitements par inhibiteurs de points de contrôle et leur timing dans le plan thérapeutique, et non seulement la voie du PD-L1.

Une nouvelle approche très expérimentale consiste en l'administration d'un **virus oncolytique** directement dans la tumeur. Cette approche a été étudiée dans les glioblastomes récidivants. Il s'agit d'un virus de la famille des herpès simplex-1, modifié génétiquement par l'induction de 3 mutations. Un effet immédiat par réplication virale et effet oncolytique direct sur les cellules tumorales, mais aussi un effet différé via induction d'une immunité spécifique antitumorale ont été observés. 13 patients ont été inclus dans cette étude simple bras. Les résultats sont très prometteurs avec une survie à 1 an après le début du traitement estimée à 92,3%. Une phase III est très attendue (22).

Depuis 2015, le traitement par «TTFields» est approuvé aux Etats-Unis chez les patients portant un glioblastome. Les TTFields (tumor treating fields) sont des champs électriques, à faible intensité et à fréquence intermédiaire, qui ont pour but de rompre la division cellulaire et d'inhiber la prolifération tumorale. En pratique, il s'agit d'électrodes placées sur le cuir chevelu qui génèrent des champs électriques en continu (figure 3). Le traitement par TTFields est administré en même temps que la maintenance par témozolomide après la fin de la radiochimiothérapie concomitante. Une étude de phase III montre une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. Concernant les TTFields dans les glioblastomes récidivants, aucune amélioration de survie n'a été objectivée. Une nouvelle étude comparant les TTFields administrés dès la radiochimiothérapie concomitante ou durant la maintenance par témozolomide est en cours (23).

### CONCLUSION

De nombreuses approches thérapeutiques ont été explorées dans le traitement du glioblastome. Actuellement, le gold standard en première ligne établi en 2005 (schéma de Stupp) reste la radiochimiothérapie concomitante suivi du témozolomide en adjuvant.

Les sujets porteurs d'une méthylation MGMT tirent un bénéfice particulier du traitement alkylant (facteur pronostique intéressant).

Concernant les récidives, la lomustine est largement utilisée malgré le fait qu'elle n'ait jamais été comparée à un traitement standard. Le bévacizumab est également validé comme traitement dans les glioblastomes récidivants.

De nouveaux traitements comme les inhibiteurs de l'IDH, les cellules CAR-T, l'immunothérapie, les TTFields et les virus oncolytiques sont à l'étude actuellement en espérant pouvoir améliorer la survie des patients atteints de glioblastome.

On reste donc surpris par le peu de progrès strictement thérapeutiques enregistrés depuis une quinzaine d'années et ce, malgré les multiples travaux menés notamment dans le domaine de la biologie et de la génétique moléculaires (1.2.17-21). Ces observations confirment le génie particulier de cette affection tumorale dont le pronostic reste sombre.

#### **RÉFÉRENCES**

- 1. Wen P, Weller M, Quant Lee E et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future direction. Neuro Oncol 2020; 22(8): 1073-1113.
- 2. Ma R, Taphoorn M, Plaha P. Advances in the management of glioblastoma, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; 92 (10): 1103-1111.
- 3. Pizzinga A, Pindinello I, Artico M et al. Francesco Durante and the First Intracranial Tumor Successfully Operated on with Long Survival (1884). World Neurosurg 2019; 128: 308–313.
- 4. Pinkiewicz M, Pinkiewicz M, Jerzy Walecki J et al. A systematic review on intra-arterial cerebral infusions of chemotherapeutics in the treatment of glioblastoma multiforme: The state-of-the-art. Frontiers in Oncology 2022; 950167.
- 5. Chen W, Wu Q, Mo L *et al.* Intra-arterial chemotherapy is not superior to intravenous chemotherapy for malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. Eur Neurol 2013; 70:124-132.
- 6. D'Aout C. Tumeurs cérébrales malignes ; de nouvelles thérapeutiques ? Actualités onco-hématologiques du CHC. 2017 ; 2 ; 4-6.
- 7. Fortin D. Drug Delivery Technology to the CNS in the Treatment of Brain Tumors: The Sherbrooke Experience. Pharmaceutics 2019; 11(248): 1–16.
- 8. Edland RW, Javid M, Ansfield FJ. Glioblastoma multiform. An analysis of the results of postoperative radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil (A prospective randomized study of 32 cases). Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1971; 111(2): 337-42.
- 9. Hafazalla K, Sahgal R, Jaja B et al. Procarbazine, CCNU and vinvristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review. Oncotarget 2018; 9 (72): 33623-633.
- 10. Smith K, Nakaji P, Thomas T et al. Safety and patterns of survivorship in recurrent GBM following resection and surgically targeted radiation therapy: results from a prospective trial Neuro-oncology 2022; 24(S6): S4-15.
- 11. Engelhard H. The role of interstitial BCNU chemotherapy in the treatment of malignant glioma. Surg Neurol. 2000; 53 (5): 458-64.
- 12. Ricciardi L, Manini I, Cesselli D et al. Carmustine wafers implantation in patients with newly diagnosed high grade glioma: is it still an option? Frontiers in neurology 2022; 13: 884158.
- 13. Yung WK. Temozolomide in malignant gliomas. Semin Oncol. 2000; 27(3 Suppl 6): 27-34.
- 14. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. NEJM 2005; 352: 997-1003.
- 15. Stupp R, Mason W, van den Bent M *et al.* Radiotherapy plus concomittant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. NEJM 2005; 352: 987–996.
- Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. Cancer J. 2018; 24(4):180–186.
- 17. Yang K, Wu Z, Zhang H et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. Molecular Cancer (2022) 21:39.
- 18. Gedeon PC, Chapion CD, Rhodin KE *et al.* Checkpoint inhibitor immunotherapy for glioblastoma: current progress, challenges and future outlook. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020; 13(10): 1147-1158.
- 19. Alzial G, Renoult O, Paris F et al. Wild-type isocitrate dehydrogenase under the spotlight in Glioblastoma. Review article. Oncogene 2022; 41:613–621.
- Brown CE, Alizadeh D, Starr R et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. NEJM 2016; 375(26): 2561–2569.
- 21. Lombardi G, De Salvo G, Brandes A *et al.* Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan; 20(1): 110-119.
- 22. Todo T, Ito H, Ino Y et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 delta for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. Nature 2022; 28:1630–1639.
- 23. Hottinger AF, Pacheco P, Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors. Neuro Oncol. 2016; 18(10): 1338–49.



### CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

### **NEUROLOGIE**

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 25
CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 41

## Cancer du sein et traitement locorégional: Hot news 2023

### Partie 1: Chirurgie et cancer du sein



Dr Pino G. Cusumano

service de gynécologie oncologique, Groupe santé CHC et CHU de Liège

### INTRODUCTION

Dans cet article, nous avons souhaité actualiser nos connaissances dans plusieurs sujets importants, susceptibles de modifier les paradigmes de prise en charge des carcinomes mammaires primitifs ou en récidive locorégionale.

Nous traiterons en particulier de données récentes concernant :

- 1. la prise en charge de la région axillaire chez les personnes atteintes d'un cancer du sein primitif
- 2. la possibilité d'un second traitement conservateur en cas de récidive locorégionale
- 3. L'incidence du traitement hormonal néoadjuvant sur la prise en charge des carcinomes canalaires in situ étendus

## 1. PRISE EN CHARGE DU CREUX AXILLAIRE CHEZ DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN PRIMITIF

En novembre 2022, l'EORTC a publié dans le JCO les résultats de l'essai AMAROS 10981-22023 (1) qui a évalué chez 4.806 patientes, le curage des ganglions lymphatiques axillaires (ALND) par rapport à la radiothérapie axillaire (ART) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein cT1-2, ganglionnaire négatif et dont la biopsie du ganglion sentinelle (SN) était positive. Après 5 ans, les deux modalités ont montré un contrôle axillaire excellent et comparable, avec une morbidité significativement moindre après l'ART. L'étude portait sur l'analyse prévue sur 10 ans du taux de récidive axillaire (ARR), de la survie globale (OS) et de la survie sans maladie (DFS), ainsi qu'une analyse actualisée sur 5 ans de la morbidité et de la qualité de vie.

L'incidence cumulative de l'ARR à 10 ans fut de 0,93 % après l'ALND vs 1,82 % après l'ART. Il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne la survie globale (OS), la DFS ou la qualité de vie. Par ailleurs, l'ALND a été associée à un taux plus élevé de lymphædème dans les analyses actualisées à 5 ans (24,5 % contre 11,9 %; P < 0,001). L'ART est dès lors apparue préférable à l'ALND pour les patientes atteintes d'un cancer du sein SN-positif cT1-2.

Au vu de ces résultats, il nous semblait important de proposer une revue des recommandations pour la prise en charge du creux axillaire dans les cancers du sein. Les indications suivantes sont basées sur les recommandations internationales (ESMO, ASCO...) (2).

### a — La stadification axillaire chirurgicale n'est pas indiquée si :

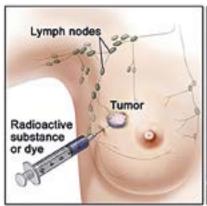
- Elle n'affecte pas les recommandations de traitement adjuvant
- Présence d'un carcinome ductal in situ (DCIS) pur subissant une chirurgie conservatrice du sein (risque global de métastase ganglionnaire autour des 1-2%)
- Age ≥70 ans avec un cancer du sein cT1-2N0 à récepteurs hormonaux positifs
- Mastectomie prophylactique
- Sarcome primaire du sein ou tumeur phyllode

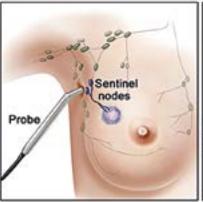
### b – La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (SLNB, figure 1) est indiquée si :

- Cancer cT1mi-3NO (ganglions palpables négatifs)
- Cancer cT1-2N0 (ganglions palpables négatifs) avec une imagerie axillaire anormale et/ou une biopsie à l'aiguille des ganglions lymphatiques positive
- DCIS avec une masse, une autre suspicion d'invasion ou nécessitant une mastectomie
- Cancer cT1-2N0 (ganglions palpables négatifs) avec 1-2 SLN+ ayant subi une tumorectomie avec radiothérapie
- Cancer cT1-2NO (ganglions palpables négatifs) ayant subi une mastectomie, avec 1-3 SLN+ et recevant une RT axillaire
- Cancer cN0 (ganglions palpables négatifs) après traitement néoadjuvant
- Récidive locale invasive post traitement conservateur avec une aisselle cNO

### c – La dissection axillaire (ALND) est indiquée si:

- Cancer cN2-3 au diagnostic (ganglions palpables et prouvés par biopsie)
- Cancer cN0 avec SLN positif et inéligible pour IBCSG 23-01/Z0011/AMAROS/OTOASOR
- cN1-2 (ganglion palpable et prouvé par biopsie) et inéligible à une thérapie néoadjuvante
- cN1-2 (ganglions palpables) après traitement néoadjuvant
- cNO et SLN+ après thérapie néoadjuvante
- · Cancer du sein inflammatoire
- Récidive locale invasive avec une aisselle cN1-2 (ganglion palpable et prouvé par biopsie)
- Métastases axillaires provenant d'un sein primaire occulte





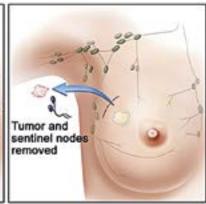


Figure 1. Simulation pour un hypofractionnement modéré avec boost intégré.

### Séquençage du traitement pour minimiser les chances d'ALND

Le sous-type de tumeur est un facteur prédictif important de la réponse ganglionnaire à la chimiothérapie néoadjuvante, les taux de réponse pathologique complète (pCR) ganglionnaire allant d'environ 20% pour des cancers ER+/PR+/HER2- à plus de 90 % pour des cancers ER-/ PR-/HER2+. La plupart des patientes dont les ganglions axillaires sont palpables seront orientées vers un traitement néoadjuvant, quel que soit le sous-type de tumeur, afin de réduire le risque de sous-stadification. Pour les patientes dont les ganglions sont palpables et négatifs, les taux d'ALND pour le sous-type non répondeur ER+/PR+/HER2- (dont la plupart resteront ganglionnaires après le traitement néoadjuvant) seront minimisés par une stratégie de chirurgie précoce, dans la mesure où la plupart auront 0-2 SLN+ et pourront éviter l'ALND. Pour celles qui présentent les sous-types répondeurs ER-/PR-/HER2- et ER-/PR-/HER2+, les taux d'ALND seront minimisés par une stratégie de chimiothérapie néoadjuvante (3).

### Prévention du lymphædème

Le lymphædème est une complication importante de l'ALND, qui touche environ 20 % des patientes. Les seuls facteurs de risque clairs sont l'IMC et l'étendue de la chirurgie axillaire, mais la chimiothérapie et surtout la radiothérapie (RT) sont additives. Le bénéfice des thérapies standard est incertain. Les nouvelles techniques chirurgicales, telles que le ganglion sentinelle inversé ou sentibras, le transfert lymphatique et l'anastomose lympho-veineuse, sont prometteuses tant pour la prévention que pour le traitement du lymphædème établi.

Cependant, des études prospectives bien conçues avec des critères uniformes pour la sélection des patients, la procédure et l'évaluation des résultats sont nécessaires. Dans les établissements où ces techniques sont disponibles, elles devraient être envisagées chaque fois que l'ALND est nécessaire (4).

### 2. UN SECOND TRAITEMENT CONSERVATEUR. POURQUOI? POUR QUI?

La norme pour les patientes présentant une récidive tumorale au niveau du sein ipsilatéral après un traitement conservateur est une mastectomie. Cependant, la faisabilité d'une nouvelle tumorectomie pour ces patientes suscite un intérêt croissant. Un second traitement conservateur a été proposé pour la 1ère fois par Kurtz et al. en 1988 <sup>(5)</sup>. Il apportait une meilleure qualité de vie sociale et personnelle. L'amélioration des techniques de radiothérapie a permis une diminution des séquelles et des complications lors du 1er traitement et la possibilité de ré-irradier.

En 2022, dans une revue systématique sur les options de second traitement conservateur pour les patientes présentant une récidive locale après une première tumorectomie suivie de radiothérapie, Tollan et al.  $^{(6)}$  ont analysé 34 études, dont 5 portaient sur la répétition de la chirurgie conservatrice (BCS) du sein seule, 10 sur des populations mixtes (BCS  $\pm$  RT et/ou mastectomie), 18 sur la répétition de la BCS suivie d'une ré-irradiation (totale ou partielle) et 1 sur la qualité de vie. Des estimations ont été calculées pour le contrôle local à 5 et 10 ans, les taux de survie globale et sans métastase à distance. Les résultats secondaires étaient la toxicité, l'aspect esthétique et la qualité de vie.

Au total, la survie globale à 5 ans pour le BCS répété et le BCS répété suivi d'une ré-irradiation étaient de 77% et 87%, respectivement. Le contrôle local à 5 ans était de 76% pour la répétition du BCS seul et de 89% pour la répétition du BCS suivi d'une ré-irradiation. Les taux de toxicité de grade III-IV après ré-irradiation variaient de 0 à 21%, tandis que le cosmétique était excellent à bon chez 29-100% des patients, et inacceptable chez 0-18%.

La répétition du BCS suivie d'une ré-irradiation, du sein entier ou du sein partiel, semble être une alternative faisable à la mastectomie en cas de récidive ipsilatérale, chez des patientes sélectionnées. Les taux de toxicité sont faibles et le résultat cosmétique est bon, mais la taille et le suivi des séries de patientes publiées sont limités.

La sélection des patientes est capitale, elle cible une population **« à bas risque »** métastatique :

- Age > 50 ans
- RH+
- Tumeur < 2 cm</li>
- Délai depuis le 1<sup>er</sup> diagnostic > 4 ans
- Et souhait de la patiente

### 3. L'HORMONOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE PEUT-ELLE MODIFIER LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES CARCINOMES CANALAIRES IN SITU ÉTENDUS?









figure 2 – Evolution vers le carcinome canalaire in situ

Depuis les années 80, on observe une augmentation spectaculaire des carcinomes canalaires *in situ* (CCIS, figure 2) (dépistage).

Ils représentent aujourd'hui 20% des cancers du sein. Dans 90% des cas, ils sont associés à des micro-calcifications (MCC). Les indications de mastectomie pour MCC étendues représentent environ 20% des cas, associées ou non à une reconstruction mammaire immédiate (RMI).

Mais, paradoxalement, la prise en charge chirurgicale est ressentie comme mutilante, avec retentissement physique, fonctionnel et psychologique non négligeable, alors que le pronostic est excellent.

Peut-on améliorer la qualité de vie de ces patientes avec CCIS étendu en leur donnant accès à une chirurgie conservatrice? L'hormonothérapie (HT) est utilisée pour les cancers infiltrants en néoadjuvant, donc pourquoi pas pour ceux *in situ*, sachant que 70 % d'entre eux expriment les récepteurs hormonaux.

Les recommandations pour l'HT adjuvante pour les CCIS diffèrent selon les continents. Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) dans sa version 2023 définit les recommandations pour l'HT adjuvante des CCIS mais ne propose pas de stratégie néoadjuvante.

#### En résumé:

- Thérapie de réduction des risques pour le sein ipsilatéral après une chirurgie: envisager un traitement endocrinien pendant 5 ans pour les patientes présentant un CCIS ER positif si:
  - traitées par traitement conservateur (BCS) et radiothérapie (RTE)
- traitée par excision seule (mastectomie)
- tamoxifène pour les patientes pré-ménopausées
- tamoxifène ou inhibiteur d'aromatase (IA) pour les patientes ménopausées
- pour les patientes de moins de 60 ans ou présentant des risques de thrombo-embolie, préférence pour les inhibiteurs d'aromatase

 Thérapie de réduction des risques pour le sein controlatéral: informations au cas par cas sur la réduction des risques

Le consensus européen a été mis à jour en 2021 lors de la réunion de St-Gallen sur le traitement du cancer du sein précoce et publié dans la revue de l'ESMO: Le traitement endocrinien adjuvant peut réduire le risque de récidive dans les cas de DCIS traités par chirurgie conservatrice et radiothérapie, ainsi que prévenir la maladie controlatérale. Le tamoxifène ou un IA sont des options.

En 2015, les recommandations françaises publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) étaient plus réservées: il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander une hormonothérapie par tamoxifène après chirurgie conservatrice ou mastectomie.

En néoadjuvant, il y a peu de publications. La première étude consistante a été publiée par E.S. Hwang dans le JCO en 2022 (Étude de phase II – CALBG 40903) (7).

Chez 67 patientes, on observait les résultats suivants :

- À 6 mois, l'évaluation de la réponse à l'IRM montrait 43 % des patientes avec une réponse complète (soit une réduction de 80 à 90 % des MCC), 39 % avec une réponse partielle (soit une réduction entre 20 et 80 %) et 18 % sans réponse (<20 % ou progression).</p>
- 59 patientes furent opérées et les résultats histologiques étaient;
- Taille histologique moyenne de 12 mm (taille initiale moy. des MCC 30 mm)
- Réponse histologique complète chez 9 patientes (15%) (taille initiale des MCC entre 15 et 59 mm)
- · Infiltration retrouvée chez 6 patientes (10%)
- Diminution significative des 3 marqueurs après HT néoadiuvante: RO, RP et Ki67

Pour démontrer l'efficacité de l'hormonothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes d'un CCIS étendu, afin de proposer une chirurgie conservatrice après 6 mois de traitement comme alternative à la mastectomie, le PHRC HORNEO 01 a démarré en 2020 en France.

### CONCLUSION

La substitution du curage axillaire par la radiothérapie pour le ganglion sentinelle positif, la réalisation d'un double conservateur pour une lésion multifocale et l'hormonothérapie première dans les CCIS étendus contribuent à la désescalade sélective dans la prise en charge des cancers du sein précoces.

### **RÉFÉRENCES**

- Bartels SAL, Donker M, Poncet C et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. Journal of Clinical Oncology. Published online November 16, 2022.
- American Society of Breast Surgeon's. ASBrS Axillary Management for Patients With In-Situ and Invasive Breast Cancer Guideline Summary. Guideline Central. Published May 14, 2022. Accessed March 26, 2023. www.guidelinecentral.com/guideline/1697614
- 3. Pilewskie M, Zabor EC, Mamtani A *et al.* The Optimal Treatment Plan to Avoid Axillary Lymph Node Dissection in Early-Stage Breast Cancer Patients Differs by Surgical Strategy and Tumor Subtype. Ann Surg Oncol. 2017; 24(12): 3527–3533.
- Liang, M, Chen Q, Peng K et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema in patients after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2020; 99 (49) e23192.
- Kurtz J, Amalric R, Brandoner H et al. Results of wide excision for mammary recurrence after breast-conserving therapy. Cancer. 1988; 61; 1969–1972
- Tollan CJ, Pantiora E, Valachis A et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Repeat Breast-Conserving Surgery for the Management of Ipsilateral Breast Cancer Recurrence. Ann Surg Oncol. 2022; 29(10): 6440-6453.
- Hwang ES, Hyslop T, Hendrix LH et al. 7. Phase II Single-Arm Study of Preoperative Letrozole for Estrogen Receptor-Positive Postmenopausal Ductal Carcinoma In Situ: CALGB 40903 (Alliance). Journal of Clinical Oncology. Published online March 3, 2020.

## Cancer du sein et traitement loco-régional : Hot news 2023

Partie 2 : La désescalade en radiothérapie pour le cancer du sein, jusqu'où ? Intérêt de l'hypofractionnement ?



Dr Pino G. Cusumano

\_

service de gynécologie oncologique, Groupe santé CHC et CHU de Liège

Depuis les années 70, la radiothérapie externe s'est imposée dans les traitements conservateurs des cancers du sein (1). Le schéma classique comportait 20–25 séances sur le sein puis, en séquentiel, un surdosage (ou boost) sur le lit tumoral. Progressivement, les protocoles d'hypofractionnement en 15 séances avec un surdosage séquentiel ou intégré ont complété l'arsenal des radiothérapeutes.

Avec le début de la crise sanitaire, les schémas d'hyperfractionnement FAST, FAST-Forward et autres, ont vu leurs indications s'accroitre.

Le tableau ci-dessous synthétise les différentes stratégies :

SCHÉMA CLASSIQUE	25 FRACTIONS (FR.) – 5J/SEMAINE	BOOST SÉQUENTIEL
HypoF type START B	15 fractions – 5j/semaine	Boost séquentiel ou intégré
HyperF type FAST	5 fractions – 1j/semaine	Pas de boost
HyperF FAST-Forward	5 fractions — en 5 jours	Pas de boost
Schéma en évaluation	5 fractions 1j/2	Pas de boost

Nous avons analysé la littérature concernant les protocoles d'hyperfractionnement.

Murray et al. (2) ont rapporté dans le JCO 2020 le suivi à 10 ans pour l'essai **FAST** (CRUKE/04/015) qui a évalué les effets sur le tissu normal (NTE) et l'évolution de la maladie après les schémas 5 fractions, 1j/semaine.

Des femmes de 50 ans ou plus atteintes d'un carcinome mammaire invasif à faible risque (pT1-2 pN0) ont été randomisées entre 50 Gy/25 fr. (5 semaines) vs 30 ou 28,5 Gy en 5 fr. (1x/semaine) de 6,0 ou 5,7 Gy. Le critère d'évaluation principal était la modification de l'aspect photographique du sein à 2 et 5 ans. Le critère secondaire était le contrôle tumoral local.

A 10 ans, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de NTE après 28,5 Gy/5 fr. par rapport à 50 Gy/25 fr., mais les NTE étaient plus élevés après 30 Gy/5 fr. Les résultats confirment les conclusions publiées après 3 ans selon lesquelles il est possible d'identifier

un programme de radiothérapie du sein entier à raison d'une fois par semaine et de 5 fr. comparable, du point de vue radiobiologique, à un régime de fractionnement conventionnel.

La même équipe a rapporté la même année dans le Lancet une étude avec un recul de 5 ans comparant hypofractionnement 15fr. avec un schéma de 5 fr. en 1 semaine (3).

**FAST-Forward** <sup>(3)</sup> est un large essai de non-infériorité multicentrique, de phase 3, randomisé, mené dans 97 hôpitaux (47 centres de radiothérapie et 50 hôpitaux référents) au Royaume-Uni. Les patients âgés d'au moins 18 ans présentant un carcinome invasif du sein (pT1-3,

pNO-1, MO) après une chirurgie de conservation du sein ou une mastectomie étaient éligibles. Les patientes étaient réparties de manière aléatoire entre 40 Gy en 15 fractions (sur 3 semaines), 27 Gy en 5 fractions (sur 1 semaine) ou 26 Gy en 5 fractions (sur 1 semaine) sur l'ensemble du sein ou

de la paroi thoracique. Le critère d'évaluation principal était la rechute de la tumeur mammaire ipsilatérale. Les effets sur les tissus normaux (NTE) ont été évalués par des cliniciens, des patientes et à partir de photographies.

L'incidence à 5 ans de la rechute de la tumeur mammaire ipsilatérale après 40 Gy était de 2,1%; les différences absolues estimées par rapport à 40 Gy en 15 fractions étaient de 0,3% pour 27 Gy en 5 fractions et de 0,7% pour 26 Gy en 5 fractions. A 5 ans, les effets modérés ou marqués sur le sein ou la paroi thoracique, évalués par le clinicien, ont été signalés pour 98 des 986 (9,9%) patientes traitées à 40 Gy, 155 (15,4%) des 1005 patientes traitées à 27 Gy et 121 des 1020 (11,9%) patientes traitées à 26 Gy. Les évaluations des patientes et des photographies ont montré un risque d'effet sur les tissus normaux plus élevé pour 27 Gy par rapport à 40 Gy mais pas pour 26 Gy par rapport à 40 Gy.

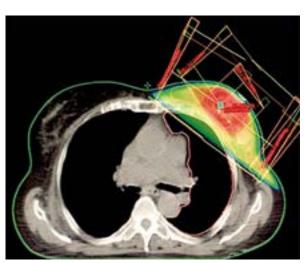


figure 1 – Technique combiné du ganglion sentinelle : colorimétrique et radiotraceur.

Les auteurs concluent que 26 Gy en 5 fractions sur 1 semaine n'est pas inférieur à la norme de 40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines pour le contrôle local de la tumeur, et est aussi sûr en termes d'effets sur les tissus normaux jusqu'à 5 ans pour les patientes auxquelles on prescrit une radiothérapie locale adjuvante après une chirurgie primaire pour un cancer du sein au stade précoce.

En 2021, une nouvelle analyse de ces 2 études par la société allemande de radiothérapie a été publiée par Krug et al. (4). La différence entre le bras standard et le bras 26 Gy de l'essai FAST-Forward concernant les effets tardifs modérés ou marqués a augmenté avec l'allongement du suivi en défaveur du bras expérimental pour la plupart des éléments.

En conclusion, pour l'instant, l'hypofractionnement modéré avec 40-42,5Gy sur 15-16 fractions reste donc la norme de soins pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein qui subissent une radiothérapie du sein entier sans irradiation ganglionnaire régionale après une chirurgie conservatrice du sein.

### RÉFÉRENCES

- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. NEJM 1981; 305 (1): 6–11.
- Murray A, Haviland JS, Sydenham M et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 2020; 38 (28): 3261-72.
- 3. Murray A, Haviland JS, Wheatley DA et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2020; 395(10237): 1613-1626.
- Krug D, Baumann R, Combs SE et al. Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward. Strahlenther Onkol. 2021; 197(4): 269-280.



CONTACT / RENDEZ-VOUS CLINIQUE DU SEIN

CLINIQUE CHC HERMALLE CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 374 72 39 04 355 50 35

## Cancer du sein et grossesse: un cas clinique



Dr Claire Schumacher

oncologie médicale, Clinique CHC MontLégia



Dr Marie-Pascale Graas

chef de service, service d'hématooncologie, Cliniques CHC Hermalle et MontLégia

#### INTRODUCTION

Le cancer du sein associé à la grossesse est défini comme étant diagnostiqué pendant les périodes de gestation ou durant la première année du post-partum <sup>(1)</sup>. C'est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquemment diagnostiqué pendant la grossesse, après celui du col de l'utérus. Il reste toutefois rare, puisqu'il représente moins d'1% des cancers du sein en Europe <sup>(2)</sup>.

Son incidence est en majoration surtout dans les pays développés dû à un désir de conception à un âge de plus en plus avancé, accompagné par l'apparition de cancers du sein chez des femmes de plus en plus jeunes. Le diagnostic du cancer du sein chez la femme enceinte est souvent retardé. En effet, des modifications physiologiques et anatomiques du tissu mammaire, conséquence de l'action des hormones de grossesse, induisent une densification des glandes mammaires, multi-nodulaires et hypertrophiques, qui peuvent masquer la présence d'une tumeur (3).

La décision du choix thérapeutique chez la femme enceinte doit prendre en compte à la fois l'évaluation des risques materno-fœtaux et le bénéfice potentiel pour la patiente. L'objectif étant de ne pas diminuer ses chances de survie tout en préservant le fœtus des toxicités thérapeutiques.

### **DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE**

Nous décrivons le cas clinique d'une patiente de 25 ans qui s'est auto-palpée une induration au niveau du sein droit à 24 semaines d'aménorrhée. Un bilan sénologique confirme la présence d'une induration supra-aréolaire droite profonde avec visualisation d'une masse hypoéchogène de 27 mm à l'échographie (figure 1). Aucune adénopathie n'est mise en évidence.



figure 1 – Echographie du sein droit avec mise en évidence d'une masse hypoéchogène.

Une biopsie confirme un adénocarcinome canalaire infiltrant de grade 2 selon la classification de Bloom. L'examen immuno-histologique de la biopsie conclut à une tumeur triple négative. Le marqueur de prolifération Ki-67 est estimé à 82 %.

En raison de la grossesse de la patiente, aucun bilan d'extension complémentaire n'a été réalisé. Au point de vue biologique, le CA 15.3 est légèrement majoré.

Vu l'âge d'apparition et le sous-type agressif du cancer du sein, une consultation en oncogénétique a été proposée afin d'exclure la présence d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 (breast cancer susceptibility gene).

Au moment du diagnostic, la patiente était à 24 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire à 16 semaines avant le terme de sa grossesse, et la décision de commencer une chimiothérapie néoadjuvante a été prise.

Le but était de proposer 4 cures de chimiothérapie à base d'épirubicine, cyclophosphamide et de 5-fluorouracile avant le terme de la grossesse. Le 5-fluorouracile n'a pas été administré au vu d'un risque trop important de toxicité fœtale. La 4° cure a eu lieu un peu plus de 3 semaines avant l'accouchement. À la 28° semaine d'aménorrhée, une maturation pulmonaire fœtale a été faite de manière préventive. Mis à part des effets secondaires au niveau du tractus digestif, les cures de chimiothérapie se sont bien déraulées

L'accouchement a eu lieu à la 38° semaine d'aménorrhée par césarienne et sans complications. Après l'accouchement, une chimiothérapie hebdomadaire à base de paclitaxel et de carboplatine a été reprise. Une tumorectomie avec exérèse du ganglion sentinelle a ensuite été effectuée. On a observé une diminution modeste de taille de la tumeur et des ganglions lymphatiques indemnes.

Malheureusement, la patiente a présenté une récidive rapidement après la fin de son traitement de chimiothérapie sous forme multimétastatique, y compris au niveau du globe oculaire, pour laquelle une radiothérapie stéréotaxique a été effectuée. Un traitement par capécitabine a été débuté sans réponse tumorale. Elle est décédée à 28 ans des suites de sa maladie.

tableau 1 - CHIMIOTHÉRAPIES AUTORISÉES DURANT LA GROSSESSE.

TYPE DE THÉRAPIE	EFFETS SECONDAIRES ET REMARQUES
AUTORISÉ	
Anthracyclines (épirubicine, doxorubicine)	Cardiomyopathie pouvant conduire à l'insuffisance cardiaque     Pas de toxicité fœtale démontrée actuellement
Cyclophosphamide	• Sévères malformations congénitales si administration durant le 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse
Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	Une administration hebdomadaire de paclitaxel a montré une moindre toxicité qu'une administration de docétaxel toutes les 3 semaines
Platines	Seulement pour les cancers triples négatifs     Pas d'effets secondaires démontrés si administration durant le 2° et 3° trimestre de la grossesse
NON AUTORISÉ	
Anti-HER2 (trastuzumab)	<ul> <li>Augmentation du risque d'oligohydramnios ou d'anhydramnios par passage de la barrière hémato-placentaire</li> <li>Report après la fin de la grossesse</li> </ul>
Radiothérapie	Contre-indiqué pendant toute la grossesse vu la majoration du risque de croissance et de retard mental     Report après la fin de la grossesse
Thérapies ciblées et immunothérapie	Trop peu d'études actuellement

#### DISCUSSION

Actuellement, il existe de nombreux traitements accessibles pour le cancer du sein associé à la grossesse. Il est souhaitable que le traitement puisse débuter le plus rapidement possible mais sans être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse. En fait, le but est de pouvoir proposer un traitement le plus proche possible des recommandations générales pour les non-gestantes (3).

En général, l'approche chirurgicale est la même que pour les patientes non enceintes. La mastectomie seule n'est pas recommandée vu le délai de l'initiation de la radiothérapie. La procédure du ganglion sentinelle semble être sans risque pour autant qu'on utilise le traceur radioactif et non le bleu de méthylène qui pourrait provoquer un choc anaphylactique maternel (4).

La **radiothérapie** est contre-indiquée pendant la grossesse vu la majoration du risque de retard de croissance et de retard mental <sup>(5)</sup>. On diffère la radiothérapie jusqu'après l'accouchement.

Un traitement par **chimiothérapie** est souvent nécessaire. La possibilité d'en bénéficier dépend du moment du diagnostic. En effet, une chimiothérapie est contre-indiquée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse vu le risque de malformations congénitales et de fausses couches <sup>(5)</sup>. Il est indiqué d'arrêter la chimiothérapie au plus tard 2 semaines avant l'accouchement afin d'éviter la toxicité hématologique des produits <sup>(4)</sup>. Le tableau 1 reprend les différents traitements possibles durant la grossesse avec effets indésirables éventuels sur la grossesse. Le tableau 2 (voir page 26) rassemble les principales recommandations et règles générales de ces traitements pendant la grossesse.

Des effets secondaires comme l'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie sont fréquents. L'utilisation du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) dans ce contexte n'a pas été beaucoup étudiée durant la grossesse. Une seule étude rétrospective a montré l'absence d'effets secondaires chez le nouveau-né (4). Parmi d'autres médicaments, ce traitement fait partie des traitements de support de la chimiothérapie (tableau 3 page 26).

Pendant les 2° et 3° trimestres, une chimiothérapie est en général moins problématique malgré la majoration du risque de rupture prématurée des membranes, de naissance prématurée, de retard de croissance intra-utérin et de mort fœtale *in utero* <sup>(5)</sup>.

Les types de chimiothérapie autorisés reprennent les anthracyclines, le cyclophosphamide et les taxanes, qui forment le protocole standard. Les sels de platine peuvent aussi être administrés en présence d'un cancer du sein triple négatif.

Par ailleurs, les traitements anti-HER2 (anti-human epidermal growth factor 2) ne sont pas recommandés durant la grossesse en raison du passage de la barrière hémato-placentaire potentiant le risque d'an- ou oligohydramnios.

Les principales recommandations et effets secondaires éventuels sont rassemblés dans le tableau 2.

La grossesse a un impact majeur sur la pharmacocinétique et le métabolisme des produits de chimiothérapie. En effet, des variations des fonctions physiologiques font diminuer la concentration maximale du produit ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques <sup>(6)</sup>.

### EFFETS SECONDAIRES CHEZ LE FŒTUS

Les effets secondaires fœtaux de la chimiothérapie peuvent être classés en deux catégories: les effets durant la période périnatale et les effets à long terme. En période périnatale, l'effet secondaire le plus redoutable est la myélosuppression transitoire qui est définie par la présence d'une leucopénie, d'une anémie et/ou d'une thrombocytopénie. Cette myélosuppression est prononcée pendant les premiers jours de vie et se résout spontanément après 2 à 10 semaines de vie. Pour réduire le risque de myélosuppression, il est impératif d'arrêter la chimiothérapie au plus tard à la 35° semaine d'aménorrhée. En effet, l'augmentation

du temps entre l'administration de chimiothérapie et la naissance diminue l'incidence de myélosuppression (7).

À long terme, la plupart des enfants nés d'une mère traitée par chimiothérapie pendant la grossesse présentent un développement cognitif normal. Les quotients intellectuels se situent dans les limites de la normale <sup>(8)</sup>. Au niveau cardiaque, le développement anatomique et la fonction cardiaque se trouvent dans les limites de la normale. Des résultats à très long terme sont attendus <sup>(7,9)</sup>.

tableau 2 – RÈGLES GÉNÉRALES POUR L'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PENDANT LA GROSSESSE EN TOUTE SÉCURITÉ.

RÈGLE	COMMENTAIRE
Maintenir la dose	Il est impératif de discuter la date de début de la chimiothérapie en
	relation avec l'accouchement
Utiliser des protocoles standards	Ne pas majorer ou diminuer la dose. Ne pas augmenter les intervalles entre
	les cures
Dosage à propos du poids actuel	Il est important d'éviter le sous-dosage vu le changement de
	la pharmacocinétique des produits
Ne pas augmenter la dose	Quelques études ont montré des diminutions de la concentration maximale
	du produit ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques
Début de la chimiothérapie après la 13° semaine	Trop de toxicités observées au 1er trimestre
d'aménorrhée	
L'arrêt de la chimiothérapie entre la 35° et 37°	Pour éviter des toxicités hématologiques materno-fætales, il est
semaine d'aménorrhée est recommandé	recommandé d'arrêter la chimiothérapie 3 semaines avant l'accouchement

tableau 3 - TRAITEMENTS DE SUPPORT AUTORISÉS, ADAPTÉS DE S LOIBL ET AL. (4)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	EXEMPLES	RECOMMANDATION		
ANTIÉMÉTIQUES				
5-hydroxytriptamine antagonistes	Ondansétron, palonosétron, granisétron, tropisétron, dolasétron	L'administration d'ondansétron ne montre pas d'augmentation de risques fœtaux. Moins d'investigations sur les autres antagonistes 5-HT3. Le granisétron ne semble pas passer la barrière hémato-placentaire.		
Inhibiteurs de la neurokinine 1	Aprépitant, fosaprépitant	Quelques case reports ne montrent pas d'effets durables. Peuvent être administrés si nécessaire.		
Corticostéroïdes	Dexaméthasone, bétaméthasone, méthylprednisolone	La dexaméthasone est contre-indiquée au 1er trimestre (risque de fente palatine). Troubles de déficit de l'attention rapportés après administration de dexaméthasone et bétaméthasone.  La méthylprednisolone est la 1ère option.		
Antagonistes du récepteur de L'histamine H1		Sans risque		
Inhibiteurs des pompes à protons	Oméprazole, pantoprazole	Peuvent avoir un effet myorelaxant		
FACTEUR DE STIMULATION DES COLONIES				
G-CSF	Effet à court terme (filgrastim, lenograstim), Effet à long terme (pegfilgrastim, lipegfilgrastim)	Peu d'informations sur l'utilisation du G-CSF pendant la grossesse. Pas d'augmentation d'infections opportunistes observées lors de l'administration d'un G-CSF à court terme.		

#### CONCLUSION

Le cancer du sein associé à la grossesse reste une situation médicale complexe tant pour la patiente que pour les différents intervenants. L'augmentation de son incidence requiert une meilleure sensibilisation de la population et particulièrement du personnel de santé face aux limites diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie.

Une prise en charge par une équipe multidisciplinaire et expérimentée dans le domaine est indispensable. La décision thérapeutique doit aussi évaluer, à côté des risques et du bénéfice potentiel pour la gestante, les risques fœtaux. La prise en charge restera le plus proche possible des guidelines proposées pour le traitement du cancer du sein non associé à la grossesse. Notons que pendant le 1er tri-

mestre de la grossesse, une interruption médicale de grossesse est souvent recommandée au vu du délai de prise en charge de la maladie. La chimiothérapie est contre-indiquée pendant le 1er trimestre de la grossesse, mais est largement utilisée pendant les 2 derniers trimestres. De nombreux produits sont actuellement disponibles et peuvent être administrés en relative sécurité. La radiothérapie ainsi que l'hormonothérapie et les traitements ciblés tels que le trastuzumab sont contre-indiqués pendant la grossesse. Une surveillance rapprochée de la grossesse tant au niveau médical que psychologique est préconisée. La surveillance en période néonatale et le suivi régulier de l'enfant sont essentiels.

### RÉFÉRENCES

- Mathelin C, Annane K, Treisser A et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. Anticancer research. 2008; 28(4C): 2447-2452.
- Loibl S, Han SN, von Minckwitz et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. The Lancet Oncology. 2012; 13(9): 887–896.
- 3. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM *et al.* Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. Journal of the American College of Surgeons. 2002; 194(1): 54–64.
- Loibl S, Schmidt A, Gentilini O et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnat Patients. JAMA Oncology. 2015;1(8): 1145–53.
- Peccatori FA, Azim HA, Arecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013; 24(suppl 6): vi160-vi170.
- Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavic. 2010; 89(10):1338-1345.
- Esposito S, Tenconi R, Preti V et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy. Medicine. 2016; 95(38): e4899.
- Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: An observational study. The Lancet Oncology. Elsevier Ltd; 2012; 13(3): 256-264
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. NEJM. 2015; 373(19): 1824-1834.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE
CLINIQUE CHC HEUSY
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA
CLINIQUE CHC WAREMME

04 374 70 70 087 21 37 00 04 355 50 35 019 33 94 41

### Cancer, vie intime et sexuelle



Maude Vanderveken

service de psychologie clinique, Clinique CHC MontLégia

#### LA VIE SEXUELLE

La vie sexuelle interfère avec la vie affective, identitaire, émotionnelle et relationnelle. Bien que non obligatoire, la sexualité reste une composante importante de la qualité de vie pour une large majorité d'individus. Tout changement voire perte de la vie sexuelle et intime du fait du cancer doit pouvoir être pris en considération. Ces changements s'inscrivent dans un parcours de vie et pour certains dans un parcours de soins.

### LES DYSFONCTIONS SEXUELLES

La sexologie s'est construite sur base du modèle de la réponse sexuelle décrit initialement par les Drs William Masters et Virginia Johnson (1966). La réponse sexuelle est alors représentée sous la forme de courbe décrivant 4 phases: montée de l'excitation, plateau, orgasme puis résolution. Helen Kaplan (1979) ajoutera la phase de désir, qui précédera l'excitation sexuelle, et la présentera comme étant à la base de toutes les autres phases. De cette conception de la réponse sexuelle découlera les classifications des dysfonctions sexuelles.

Deux grandes nomenclatures des affections liées à la santé sexuelle sont proposées par le DSM-V (1) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ve édition, 2015) et le CIM-11 (2) (Classification Internationale des Maladies, 11e révision, 2022). Les dysfonctions sexuelles se définissent comme une diminution ou absence d'une partie ou de la totalité de la réponse sexuelle en présence de stimulations considérées comme appropriées par le patient. Le trouble peut être primaire ou secondaire, généralisé ou situationnel, d'intensité variable.

Voici un tableau récapitulatif des dysfonctions sexuelles d'après les deux nomenclatures CIM-11 (2022) et DSM-V (2015).

Les dysfonctions sexuelles sont reprises au sein de la CIM-11 dans la catégorie «affections liées à la santé sexuelle». Sont également repris en sous-catégories: les troubles sexuels avec douleur, l'incongruence de genre, les modifications de l'anatomie génitale féminine, les modifications de l'anatomie génitale masculine, les troubles paraphiliques, les infections transmissibles principalement par voie sexuelle, d'autres affections liées à la santé sexuelle et enfin, les affections liées à la santé sexuelle sans précision.

Les dysfonctions sexuelles sont multifactorielles et intriquées. Elles peuvent être d'origine somatique (pathologies vasculaires, nerveuses, endocriniennes...), psychogène (personnalité, troubles de l'humeur, méconnaissance, distorsions cognitives, dégoût, honte...) et/ou socioculturelle (conjugopathie, défaut d'apprentissage...).

### MORBIDITÉ SEXUELLE LIÉE AUX TRAITEMENTS DU CANCER

Les traitements pour le cancer provoquent une morbidité sexuelle majeure, multifactorielle, masquée et préjudiciable au niveau du bien-être (3). Ces impacts seront variables en fonction entre autres du site (pelvi-périnéal, sein, ORL, etc.), de la combinaison des traitements, de la possibilité ou non de protocoles de « rééducation ou/et de réhabilitation » sur le plan de la sexualité. Ces impacts au niveau de la fonction sexuelle seront temporaires, évolutifs, voire pour certains définitifs.

CIM-11	DSM-V
Trouble du désir sexuel hypo-actif	Trouble de l'intérêt pour l'activité sexuelle ou de l'excitation
	sexuelle chez la femme
	Diminution du désir sexuel chez l'homme
Trouble de l'excitation sexuelle	Trouble lié à des douleurs génito-pelviennes ou à
	la pénétration
	Trouble de l'érection
Troubles de l'éjaculation	Éjaculation prématurée
	Éjaculation retardée
Troubles de l'orgasme	Trouble de l'orgasme chez la femme
	Dysfonction sexuelle induite par une substance/un
	médicament
Autres dysfonctions sexuelles	
Dysfonctions sexuelles, sans précision	Dysfonction sexuelle non spécifiée

Lors des consultations en oncosexologie sont souvent rapportées des difficultés liées à la dynamique du couple (communication, évitement, peur d'avoir mal/de faire mal, honte, culpabilité). Les femmes rapportent principalement des difficultés liées aux ménopauses induites (diminution voire absence de libido, irritations, sécheresse, dyspareunies) et aux conséquences d'une chirurgie (image corporelle, schéma corporel, raccourcissement et/ou rétrécissement au niveau vaginal). Les hommes rapportent principalement des inquiétudes et des affects dépressifs en lien avec une fonction érectile qui se dégrade, voire qui n'est plus. Des inconforts et une perte de la capacité physique sont également évoqués par les hommes. Le cancer et ses traitements peuvent exacerber le sentiment de vulnérabilité et la peur de l'abandon. Toutes les phases de la réponse sexuelle peuvent être altérées et générer une insatisfaction. Les capacités à se détendre et à lâcher prise sont mises à mal. Les troubles d'adaptation, des états dépressifs et anxieux sont fréquemment relevés et impactent l'intérêt porté à la sexualité ainsi que la réponse sexuelle.

### UNE APPROCHE GLOBALE ET PERSONNALISÉE

Le Groupe santé CHC veille à personnaliser son offre de soins. Depuis quelques années, une sensibilisation aux impacts du cancer et de ses traitements au niveau de la sexualité s'est renforcée auprès des professionnels de la santé (interventions lors de journées de formation en oncologie, interventions lors de journées de conférences ciblées, séance d'information à propos des effets de l'hormonothérapie). Une consultation gynécologique axée sur le syndrome génito-urinaire de la ménopause s'est ouverte. Des échanges réguliers se mettent en place avec des oncologues, des gynécologues, des urologues, un andrologue et des kinés concernés. Des suivis individuels et en couple sont proposés en sexothérapie. Au niveau groupal, un café papote et des ateliers ciblés s'organisent. Un «café papote sexo» se met ainsi en place une fois par mois. Ce dernier est animé par une psychologue et une psychologue et sexologue. D'autres intervenants y participent: patient(e) expert(e), infirmière coordinatrice, infirmière spécialisée en stomie, etc. Des ateliers à propos de l'impact de l'hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein et des solutions à mettre en œuvre au niveau de l'intimité et de la sexualité sont animés par une gynécologue ainsi qu'une psychologue et sexologue depuis quelques années déjà.

### **DEUX AXES DE PRÉVENTION**

La prévention reste à privilégier auprès de deux publics :

- Les femmes qui sont irradiées sur le plan pelvien et qui bénéficieraient d'une approche afin de rendre possible les examens gynécologiques et une pénétration vaginale. Le recours à des aides locales (crème hydratante, ovules et gel hydratants, lubrifiant à base d'acide hyaluronique) et l'usage de dilatateurs vaginaux doivent pouvoir être favorisés à l'aide d'une approche éducative adaptée.
- Les hommes qui viennent de subir une prostatectomie avec ou sans préservation des nerfs érectiles. A l'heure actuelle, il n'existe pas de protocole standardisé de réhabilitation érectile. En fonction de différents paramètres, des IPDE5 (si préservation nerveuse), un gel intra-urétral, des injections intra-caverneuses et une pompe à vacuum pourraient être proposés. Cette réhabilitation devrait commencer dès que possible. Dans le cas d'une prostatectomie, elle devrait commencer dans le mois qui suit. On estime que la récupération de la fonction érectile peut se faire jusqu'à 4 ans après l'intervention (4).

### ABORDER LA VIE INTIME ET SEXUELLE

La sensibilisation, l'information et les suivis peuvent concerner les personnes atteintes d'un cancer ainsi que leurs partenaires et ce peu importe leur âge, la localisation et le stade. Personne ne peut préjuger les attentes intimes des patients si elles ne sont investiguées. Il est donc recommandé de questionner la vie intime et sexuelle tout au long du parcours de soins et dans l'après. Les questions concernant la sexualité doivent s'intégrer à l'interrogatoire médical habituel. L'AFSOS rappelle que le comité de la Consultation Internationale de Médecine sexuelle (ICSM) de 2010 en charge des recommandations sur la prise en charge des troubles sexuels a recommandé d'utiliser une ou plusieurs des 4 questions suivantes pour ouvrir le questionnement:

- Êtes-vous sexuellement actif/ve?
- Êtes-vous satisfait/e de votre vie sexuelle?
- Qu'est-ce qui pourrait s'améliorer? Ou bien: De quelle manière êtes-vous insatisfait/e de votre vie sexuelle?
- Y a-t-il un problème sexuel ou une inquiétude dont vous voudriez parler?

Le fait d'aborder la sexualité dans le cadre du cancer permet de légitimer le vécu des patients et de diminuer leur sentiment d'isolement face aux difficultés générées par le cancer et ses traitements.

### LA SEXOTHÉRAPIE PROPOSÉE AU GROUPE SANTÉ CHC

La sexualité va bien au-delà d'une approche fonctionnelle. Elle ne se limite pas à la génitalité. Il est essentiel de la concevoir dans une approche émotionnelle et relationnelle qui engloberait les aspects d'image corporelle, de sensualité, de tendresse et d'érotisme.

Les besoins en lien avec l'intimité et la vie sexuelle sont investigués. Cela peut reprendre le besoin d'intimité, la proximité physique, la confiance et la chaleur <sup>(6)</sup>. La sexualité sera bien entendu évaluée également sur le plan fonctionnel: les changements associés aux différentes phases de la réponse sexuelle ainsi que la présence de dysfonctions spécifiques telles que la dyspareunie et le vaginisme. L'estime de soi, la confiance en soi, l'image corporelle, le schéma corporel interne seront abordés ainsi que les peurs concernant les effets du cancer sur l'expression sexuelle, la dynamique du couple et le questionnement de l'importance des activités coïtales.

Quand le patient a un partenaire, différentes configurations de suivi peuvent être proposées: suivi de couple, suivi individuel, suivi avec une alternance de consultations individuelles et de couple. La communication et la satisfaction seront abordées. Au départ de la dynamique de couple, une remise en projet sera proposée, axée sur le plaisir et en dehors des injonctions de performance véhiculées par notre société.

Les plus petits communs dénominateurs de la sexualité mis en place seront l'intimité et le plaisir. Au départ des besoins exprimés par les patients et sur base du modèle de la sexualité sensationnelle, seront développés: la présence et la corporéité; la connexion, l'alignement et la synchronicité; une profonde intimité sexuelle et érotique; la communication et l'empathie; l'authenticité, la désinhibition et la transparence; une quête existentielle; l'exploration, la prise de risque et le plaisir; l'abandon et la vulnérabilité (7).

L'approche se veut intégrative et ajustée aux attentes des patients, qu'ils soient seuls ou en couple.

Outre les suivis sexothérapeutiques, de simples demandes d'informations et de réassurance peuvent être formulées. L'adaptation des personnes aux changements induits par le cancer et ses traitements sera renforcée et signifiante par une approche multidisciplinaire concertée.

#### **MOT DE LA FIN**

Les traitements pour le cancer provoquent une morbidité sexuelle majeure, multifactorielle, masquée et préjudiciable au niveau du bien-être. Une approche pluridisciplinaire globale et concertée est à préconiser, incluant les aspects fonctionnels, émotionnels et relationnels.

#### RÉFÉRENCES

- Guelfi JD, Crocq MA et al. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Cinquième édition. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2015, 612-651.
- CIM-11 Classification Internationale des Maladies Onzième Révision, 2022. En ligne: https://icd.who.int/fr, consulté le 30 janvier 2023.
- 3. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. BMJ 2010; 340: c810.
- 4. Glickman L, Godoy G, Lepor H. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. The Journal of Urology 2009; 181(2): 731–5.
- 5. Préservation de la santé sexuelle et cancers, Thésaurus, publié par l'Institut national du cancer, mai 2021, 182–183. Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr.
- 6. Trudel G. Les dysfonctions sexuelles : Évaluation et traitement par des méthodes psychologiques, interpersonnelles et biologiques. Troisième édition. Presses de l'Université du Québec, Québec, 2021, pp937.
- Medico D. La sexologie clinique: Une pratique psychothérapeutique inclusive et intégrative. Presses de l'Université du Québec, Québec, 2022, pp192.



CONTACT / RENDEZ-VOUS PSYCHOLOGIE CLINIQUE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 28
CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 41



### Services

## Traiter les troubles cognitifs chez les patients d'oncologie

Difficultés de mémoire, d'attention et de concentration, lenteur dans les activités du quotidien, sentiment d'une fatigue persistante impossible à gérer...

Ces troubles cognitifs sont parfois associés au cancer et à ses traitements et sont désormais connus sous l'appellation « **chemobrain** ».

Dorénavant, une consultation s'est ouverte à la Clinique CHC MontLégia pour en faire le bilan et le suivi avec le patient.

Florine Thunus, neuropsychologue clinicienne déjà active au sein de la clinique de la mémoire, prend en charge les patients référés par le service d'oncologie ou l'Espace+.

Le bilan permet de faire le screening des difficultés rencontrées, au besoin avec la famille ou le conjoint. Il s'agit d'abord d'entendre la plainte, la reconnaitre et déterminer les difficultés. L'étape suivante vise l'évaluation des troubles cognitifs (évaluation de la mémoire, du contrôle, de la vitesse, de l'attention, du langage...). L'objectif est précisément de permettre au patient de connaitre ses forces et ses faiblesses.

Le bilan réalisé au bout de 3 séances (1 mois) est disponible dans le DPI et partagé sur rsw.be. A noter que la démarche s'arrête au bilan cognitif et n'a jamais de visée diagnostique (ex.: démence débutante). En cas de besoin, la neuropsychologue réfère le patient aux autres services (ex.: neurologie).

La neuropsychologue travaille ensuite les moyens de compensation à mettre en place avec le patient, voire l'acceptation des séquelles liées au traitement. Elle propose des séances de suivi individuel lors desquelles les difficultés du patient sont discutées dans ses divers milieux de vie.

Depuis le mois d'avril, Florine Thunus a mis sur pied des ateliers mémoire, de sorte à étendre les possibles au niveau de la prise en charge de ses patients et la mise en place de stratégies de compensation au quotidien. L'objectif de ces séances de groupe, organisées deux fois par mois en collaboration avec une psychologue, est de permettre aux patients du service d'hémato-oncologie d'échanger quant à leurs vécus et d'agir ensemble pour faire face à leurs difficultés, notamment grâce au bouche à oreille, au partage d'adresses et d'expériences. Les thématiques abordées sont les suivantes : le fonctionnement cognitif avant, pendant et après un cancer; mes stratégies pour mieux gérer ma fatigue et mon anxiété; mes stratégies pour améliorer mon attention et ma concentration; mes stratégies pour améliorer ma mémoire.

> Pour la contacter, veuillez composer le 0497 58 08 60 ou lui écrire via son adresse e-mail florine.thunus@chc.be

### NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



### NOUVEAU NUMÉRO D'APPEL RÉSERVÉ AUX GÉNÉRALISTES

> 04 355 79 90 avec accès prioritaire à l'accueil des 4 cliniques



Clinique CHC MontLégia > TAPEZ 1

bd Patience et Beaujonc 2 4000 Liège



Clinique CHC Hermalle > TAPEZ 2

rue Basse Hermalle 4 4681 Hermalle /s Argenteau



Clinique CHC Heusy > TAPEZ 3

rue du Naimeux 17 4802 Heusy



Clinique CHC Waremme

> TAPEZ 4

rue E. de Sélys-Longchamps 47 4300 Waremme



