

LE CANCER DU SEIN CHRONIQUE ET COMPLEXE

Lily, 63 ans, vient d'être opérée pour un cancer du sein gauche et va commencer une chimiothérapie adjuvante, suivie d'une radiothérapie et d'une hormonothérapie.

Kira, 26 ans, vient vous voir pour un nodule mobile et douloureux sur son sein droit.

Que recommanderez-vous au fil des ans à vos patientes aux diagnostics différentiels complexes qui vous consulteront pour de multiples symptômes ?

Catherine Prady

		VRAI	FAUX
1.	La paroxétine (Paxil) est recommandée en cas de symptômes dépressifs chez une patiente sous tamoxifène.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Une tomodensitométrie cérébrale est conseillée lorsqu'une patiente présente un pied tombant quatre mois après la fin d'une chimiothérapie à base de docétaxel (Taxotere).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	La durée attendue de l'hormonothérapie adjuvante après une chirurgie mammaire à visée curative est dorénavant de cinq ans.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Six ans après l'intervention, des arthralgies au niveau des pouces et des hanches s'installent. Il s'agit d'une situation habituelle chez une patiente sans autre facteur de comorbidité, maintenant sous inhibiteur des aromatasés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Une patiente n'ayant pas eu de récurrence dans les cinq ans suivant son diagnostic de cancer du sein est considérée comme guérie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Les traitements ciblés sont des agents de chimiothérapie usuels et commercialisés depuis peu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Les phénotypes moléculaires du cancer du sein n'ont que peu d'incidence sur les traitements envisagés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Un nodule mammaire douloureux et mobile chez une femme de moins de 30 ans ne justifie pas une mammographie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Une température de 38,4 °C nécessite une ordonnance d'antibiotique par voie orale chez une patiente en cours de chimiothérapie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Un cancer du sein s'étant propagé au niveau des viscères est habituellement responsable d'un décès dans les dix-huit à vingt-quatre mois qui suivent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La D^{re} Catherine Prady, oncologue, exerce au Centre intégré de cancérologie de la Montérégie du CSSS Champlain Charles-Le Moyne et est professeure d'enseignement clinique dans ce centre hospitalier affilié à l'Université de Sherbrooke.

TABLEAU

ISRS RECOMMANDÉS ET À ÉVITER CHEZ UNE PATIENTE SOUS TAMOXIFÈNE^{1,2}

Recommandés

- ▶ Venlafaxine (Effexor)
- ▶ Desvenlafaxine (Pristiq)

À éviter

- ▶ Paroxétine (Paxil)
- ▶ Fluoxétine (Prozac)

Actuellement, au Québec, une femme sur neuf sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, ce qui représente 26 % des nouveaux cas de cancer chez la femme en 2013¹⁴. L'incidence est nettement plus marquée chez les femmes de 50 à 69 ans, mais la maladie peut néanmoins être diagnostiquée aussi bien à la suite d'une mammographie dont le résultat était dans les limites de la normale que chez une très jeune femme, même en l'absence d'antécédents familiaux connus.

Le mortalité par cancer du sein diminue au Québec depuis le début des années 1990. Le taux standardisé de mortalité chez les femmes de 50 à 70 ans a diminué d'environ 30 % durant cette période¹⁴. Le cancer du sein peut désormais être considéré comme une maladie chronique, puisqu'il a un effet parfois à très long terme et éventuellement irréversible tant sur les plans physique et psychique qu'économique.

1. LA PAROXÉTINE (PAXIL) EST RECOMMANDÉE EN CAS DE SYMPTÔMES DÉPRESSIFS CHEZ UNE PATIENTE SOUS TAMOXIFÈNE. FAUX.

Certains antidépresseurs inhibent la transformation du tamoxifène en endoxifène, son métabolite actif, en interférant avec l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Il faut donc éviter les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) qui entrent en compétition avec l'endoxifène et pourraient ainsi en réduire l'efficacité (tableau^{1,2}).

2. UNE TOMODENSITOMÉTRIE CÉRÉBRALE EST CONSEILLÉE LORSQU'UNE PATIENTE PRÉSENTE UN PIED TOMBANT QUATRE MOIS APRÈS LA FIN D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE À BASE DE DOCÉTAXEL (TAXOTERE). VRAI.

C'est exact. La tomодensitométrie permet d'exclure d'éventuelles métastases cérébrales. Toutefois, ce symptôme, même latéralisé, nécessitera aussi l'élimination de la toxicité neurologique de la chimiothérapie reçue³ (famille des taxanes : paclitaxel – Taxol et docétaxel – Taxotere). Il s'agira alors d'une atteinte périphérique chez une patiente qui aura possiblement mentionné l'existence d'acroparesthésies dernièrement.

Un bilan comprenant à tout le moins la recherche d'un diabète et d'une déficience en vitamine B₁₂ sera effectué. Lorsqu'une autre cause neurologique est possible, des examens plus poussés dans ce domaine seront éventuellement nécessaires.

La neurotoxicité la plus fréquente attribuable aux taxanes est une neuropathie périphérique sensorielle se traduisant le plus souvent, à ses débuts, par des paresthésies siégeant de préférence au niveau des mains et des pieds. Sa gravité est liée à la dose administrée à chaque traitement ainsi qu'à la dose totale reçue. Les répercussions sur la qualité de vie peuvent être notables, les symptômes pouvant même persister plusieurs années après le traitement et n'étant pas toujours totalement réversibles.

3. LA DURÉE ATTENDUE DE L'HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE APRÈS UNE CHIRURGIE MAMMAIRE À VISÉE CURATIVE EST DORÉNAVANT DE CINQ ANS. FAUX.

La durée attendue de l'hormonothérapie est variable et en constante évolution. Chez une femme non ménopausée, le tamoxifène va maintenant être prescrit pendant dix ans. Si la patiente est devenue ménopausée pendant qu'elle prenait du tamoxifène, elle sera alors placée sous inhibiteurs des aromatases : le létrozole (Femara), l'anastrozole (Arimidex) ou l'exémestane (Aromasin). Si la patiente était ménopausée au moment du diagnostic de cancer du sein précoce, un inhibiteur des aromatases lui sera donné après de deux à cinq ans de tamoxifène, s'il ne l'a pas été d'emblée⁴.

4. SIX ANS APRÈS L'INTERVENTION, DES ARTHRALGIES AU NIVEAU DES POUCES ET DES HANCHES S'INSTALLENT. IL S'AGIT D'UNE SITUATION HABITUELLE CHEZ UNE PATIENTE SANS AUTRE FACTEUR DE COMORBIDITÉ, MAINTENANT SOUS INHIBITEUR DES AROMATASES. VRAI.

Les inhibiteurs des aromatases causent des arthralgies chez plus d'une femme sur cinq. En clinique, cependant, la prévalence est nettement plus importante. Des études ont montré que la fidélité au traitement diminue dans le temps en raison de l'apparition de ces arthralgies⁵. Le tableau clinique est parfois trompeur, et les manifestations indésirables peuvent aller d'une discrète raideur matinale aux poignets, aux mains ou aux genoux à un syndrome du tunnel carpien, une diminution de la force de préhension et des myalgies invalidantes⁶. Ces symptômes pourront assez fréquemment amener le médecin à demander des radiographies des os concernés ainsi qu'une cartographie osseuse.

La prise en charge du cancer du sein offre une place considérable à l'omnipraticien, qui peut coordonner les interventions nécessaires à un traitement optimal, même de nombreuses années après le diagnostic.

5. UNE PATIENTE N'AYANT PAS EU DE RÉCIDIVE DANS LES CINQ ANS SUIVANT SON DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN EST CONSIDÉRÉE COMME GUÉRIE. FAUX.

De 20 % à 40 % des cancers du sein à récepteurs œstrogéniques positifs et non métastatiques au moment du



diagnostic récidiveront à distance, dont la moitié après les cinq premières années de rémission. Certains cancers métastatiques avec récepteurs œstrogéniques positifs sont déjà survenus plus de vingt ans après le diagnostic initial⁷. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle, dans les cancers du sein, on ne parle pas de guérison, mais de rémission.

6. LES TRAITEMENTS CIBLÉS SONT DES AGENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE USUELS ET COMMERCIALISÉS DEPUIS PEU. FAUX.

Les traitements ciblés reposent sur la connaissance des mécanismes moléculaires en cause dans la cancérogenèse. Les agents bloquent le fonctionnement d'une ou de plusieurs protéines présentes dans la cellule cancéreuse. De plus en plus employés dans différents domaines de la médecine, et tout particulièrement en oncologie, les traitements ciblés ont un mécanisme d'action fondamentalement différent de celui de la chimiothérapie et vont souvent entraver le processus de formation de la cellule cancéreuse.

Il existe trois grandes familles : les inhibiteurs d'enzyme (qui interfèrent avec la prolifération cellulaire), les inducteurs d'apoptose (qui précipitent la mort des cellules), les inhibiteurs de l'angiogenèse (qui limitent la création de nouveaux vaisseaux essentiels au développement de la cellule cancéreuse).

Le profil de toxicité de ces agents, qui dépend de leur mode d'action, diffère donc beaucoup de celui de la chimiothérapie (peu d'hématotoxicité, d'alopécie, de nausées, de vomissements, d'immunodépression) et est intimement lié à leur cible, qui peut néanmoins également se trouver sur des cellules normales⁸.

7. LES PHÉNOTYPES MOLÉCULAIRES DU CANCER DU SEIN N'ONT QUE PEU D'INCIDENCE SUR LES TRAITEMENTS ENVISAGÉS. FAUX.

Le cancer du sein HER2 positif en est le meilleur exemple : la protéine HER2 a la propriété de favoriser la croissance des cellules et est présente en quantité importante dans de 15 % à 20 % des cancers du sein⁹. En bloquant le récepteur HER2, le trastuzumab (Herceptin) inhibe l'un des processus de développement de la cellule cancéreuse d'origine mammaire⁹.

La classification des cancers du sein selon leur phénotype moléculaire est devenue primordiale depuis le début du XXI^e siècle, car elle a un effet thérapeutique et pronostique considérable. En association avec une chimiothérapie, elle a permis de réduire de moitié les récurrences de ce type de cancer au stade précoce⁹.

On sépare essentiellement les cancers du sein de deux façons : ceux qui vont être sensibles aux manipulations hormonales (récepteurs œstrogéniques positifs) et ceux qui ne le sont pas ; ceux qui sont HER2 positif et ceux qui

sont HER2 négatif. Une distinction est également faite pour tenir compte de la différence quant à la rapidité de prolifération de la cellule cancéreuse.

La connaissance des phénotypes moléculaires des cancers du sein constitue maintenant une nécessité pour orienter les traitements, en gérer les toxicités et en apprécier l'évolution au fil des ans.

8. UN NODULE MAMMAIRE DOULOUREUX ET MOBILE CHEZ UNE FEMME DE MOINS DE 30 ANS NE JUSTIFIE PAS UNE MAMMOGRAPHIE. FAUX.

Ni la douleur, ni la mobilité, ni l'âge, ni la normalité d'une récente mammographie ne permettent d'éliminer un cancer, raisons pour lesquelles une mammographie et une échographie dirigée sont alors nécessaires. Seule une biopsie pourra confirmer ou infirmer la présence de cellules cancéreuses.

De plus, la possibilité de dépister un cancer de phénotype particulier dit triple négatif (soit hormono-indépendant et HER2 négatif) est présente avec une probabilité de mutation génétique d'environ 50 %, selon l'ethnicité et l'âge¹⁰.

9. UNE TEMPÉRATURE DE 38,4 °C NECESSITE UNE ORDONNANCE D'ANTIBIOTIQUE PAR VOIE ORALE CHEZ UNE PATIENTE EN COURS DE CHIMIOTHÉRAPIE. FAUX.

Cette patiente sous chimiothérapie peut être en neutropénie fébrile et doit être vue à l'hôpital. Un examen physique, un bilan biologique et des hémocultures seront faits. La plupart du temps, des antibiotiques par voie intraveineuse seront prescrits pour pallier l'immunodéficience temporaire (polynucléaires neutrophiles < 500/mm³). En outre, un facteur de croissance des neutrophiles sera souvent prescrit¹¹. Sur le même sujet, nous vous conseillons de lire l'article de la D^{re} Monique Goyette, paru en 2012 dans *Le Médecin du Québec*¹².

Certaines patientes considérées comme étant à faible risque après le bilan initial pourraient toutefois bénéficier d'une antibiothérapie par voie orale¹¹. Il s'agit de femmes jeunes, fiables, dont l'état général est bon, qui présentent une neutropénie qui devrait être de courte durée, qui n'ont aucun signe ni aucun symptôme d'une infection avérée, dont la radiographie des poumons est normale et qui n'ont aucun facteur de comorbidité¹³.

10. UN CANCER DU SEIN S'ÉTANT PROPAGÉ AU NIVEAU DES VISCÈRES EST HABITUELLEMENT RESPONSABLE D'UN DÉCÈS DANS LES DIX-HUIT À VINGT-QUATRE MOIS QUI SUIVENT. FAUX.

Grâce au dépistage, à la promotion de la santé, aux nouveaux agents de chimiothérapie (tels que les taxanes), au repérage de certains phénotypes et aux traitements ciblés s'y rapportant, on observe une diminution de plus de

20 % de la mortalité liée au cancer du sein depuis de vingt à trente ans¹⁴.

Auparavant, la survie médiane d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique était de dix-huit à vingt-quatre mois. On considère actuellement que le quart des patientes ont une survie médiane de cinq ans ou plus¹⁵.

Selon l'OMS, le cancer du sein représente une entité chronique puisqu'il s'agit d'une affection de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et comportant potentiellement des complications graves.

CONCLUSION

Dans ce long continuum porteur de stress émotionnels considérables, qui conduit du dépistage au diagnostic, puis au traitement et enfin au suivi, le médecin de famille occupe une place prépondérante dans les soins à donner aux patientes. Tant l'évolution possible de la maladie que la toxicité aiguë ou retardée des divers modes de traitement peuvent se manifester. Il conviendrait donc de ne plus parler du cancer du sein, mais plutôt des cancers du sein, ce qui engloberait les différents phénotypes moléculaires et les stratégies thérapeutiques nouvelles, y compris les traitements ciblés.

RETOUR AUX CAS CLINIQUES

Lily va entreprendre une chimiothérapie adjuvante à but curatif de six à huit semaines après l'intervention chirurgicale, selon la cicatrisation observée. L'hormonothérapie commencera après la chimiothérapie. La radiothérapie ne sera instaurée que quatre semaines après la chimiothérapie, car elle ne peut être donnée simultanément. Comme le cancer est HER2 positif, le traitement ciblé de Lily sera le trastuzumab (Herceptin), administré en même temps que la chimiothérapie ou après, toutes les trois semaines par voie intraveineuse et pendant une année.

La mammographie et l'échographie de Kira ont permis de repérer un nodule évocateur de malignité. L'existence de cellules cancéreuses infiltrantes a été confirmée par la biopsie. Kira sera donc orientée rapidement en chirurgie et en oncologie. La chimiothérapie, si elle est indiquée, pourra avoir lieu avant l'opération (traitement d'induction) ou après (traitement adjuvant). Une irradiation complémentaire, au besoin, sera ultérieurement administrée sous les soins du radio-oncologue. //

Date de réception : le 30 avril 2014

Date d'acceptation : le 20 juin 2014

La Dr^e Catherine Prady a été consultante pour Roche en 2012.

BIBLIOGRAPHIE

1. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (12) : 1688-97.

SUMMARY

Breast Cancer: A Chronic and Complex Disease. Breast cancer can be considered a chronic disease that may have severe, long-term, and even irreversible, health effects. Its prognosis has substantially improved over the past twenty years. Breast cancers are now classified according to their molecular phenotypes, which has significantly changed their treatment. Targeted antineoplastic treatments whose mechanisms of action and toxicity profiles differ from those of conventional chemotherapy are commonly used: trastuzumab (Herceptin) prescribed for HER2-positive breast cancers is one such treatment. There are multiple acute or delayed chemotherapy toxicities, and all patients under treatment who have oral temperature of 38.4°C should be referred to emergency services. The duration of adjuvant hormone therapy has changed, potentially extending up to ten years. It is also important to know that venlafaxine (Effexor) is the antidepressant of choice for patients treated with tamoxifen.

2. Binkhorst L, Mathijssen RH, Van Herk Sukel MP. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139 (3) : 923-9.
3. Kuroi K, Shimozuma K. Neurotoxicity of taxanes: Symptoms and quality of life assessment. *Breast Cancer* 2004; 11 (1) : 92-9.
4. Burstein HJ, Temin S, Anderson H et coll. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32 (21) : 2255-69.
5. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* 2013; 24 (6) : 1443-9.
6. Hadji P, Jackisch C, Bolten W et coll. Compliance and arthralgia in clinical therapy: the compact trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol* 2014; 25 (2) : 372-7.
7. Zhang XH, Giuliano M, Trivedi MV et coll. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (23) : 6389-97.
8. American Cancer Society. *Treatments and side effects*. Atlanta : La Société. Site Internet : www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/index [Date de consultation : avril 2014].
9. Di Leo A. The state of HER status. *Ann Oncol* 2007; 18 (5) : 813-5.
10. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W et coll. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (10) : 3254-8.
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et coll. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4) : e56-e93.
12. Goyette M. La neutropénie fébrile : un sujet chaud. *Le Médecin du Québec* 2012; 47 (10) : 57-64.
13. Kern WK, Cometta A, De Bock R et coll. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341 (5) : 312-8.
14. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2014*. Toronto : Société canadienne du cancer; 2014. Site Internet : www.cancer.ca/ff/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-FR.pdf [Date de consultation : avril 2014].
15. National Cancer Institute. *SEER stat fact sheets*. Site Internet : <http://seer.cancer.gov/statfacts/> [Date de consultation : avril 2014].