

Comment pouvons-nous parler de qualité de vie en phase métastatique ?

P. Kerbrat et E. Botton

Poser la question sous cette forme paraît impliquer une réponse évidente. L'amélioration de la qualité de vie est un objectif premier de l'activité médicale, quelle qu'en soit sa situation : prévention, dépistage, thérapeutique adjuvante ou palliative ; le patient doit pouvoir espérer, sinon tirer, un bénéfice du geste entrepris. L'évaluation des avantages, quels qu'ils soient, doit être contrebalancée par celle des inconvénients.

En situation métastatique d'un cancer du sein, cette question peut paraître curieuse dans la mesure où, sauf cas exceptionnel, la patiente ne peut espérer guérir, avec une survie en moyenne inférieure à 3 ans, même si 10 % des malades peuvent espérer une survie supérieure à 10 ans (1). Durant cette période, plusieurs traitements spécifiques, systémiques – chimiothérapie, hormonothérapie, et traitements ciblés – ou locorégionaux – chirurgie, radiothérapie, radiologie interventionnelle –, mais aussi non spécifiques – bisphosphonates, antalgiques, corticoïdes, etc. – seront utilisés.

À chaque instant le thérapeute devra, pour la patiente et avec elle, évaluer le rapport coût/bénéfice. Après une réflexion sur les objectifs du traitement, et la définition et la mesure de la qualité de vie, nous séparerons artificiellement deux phases durant cette période, de longueur très variable, une phase « palliative active » où une thérapeutique anticancéreuse sera employée, puis une phase « palliative terminale » proprement dite, avec parfois une frontière difficile à définir (fig. 1) (2).

Objectifs des traitements

Ils ont été encore récemment définis en rappelant qu'actuellement le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable. Pour le groupe allemand

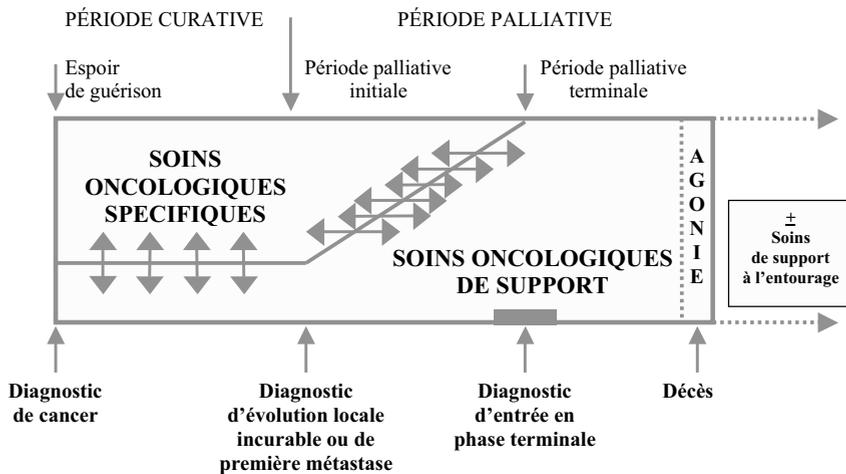


Fig. 1 – Continuité et globalité des soins.

qui a effectué une revue de la littérature (3), le traitement reste palliatif et vise à obtenir une prolongation de la survie et pas seulement la diminution des symptômes. À l'inverse, la seconde réunion de Consensus européenne place la qualité de vie au premier plan, même avant la prolongation de la survie (4). Pour l'École européenne d'oncologie, les patientes doivent se voir offrir en routine une prise en charge personnalisée, avec des soins de support adaptés aux symptômes (5).

Dès l'initiation du traitement spécifique, il conviendra donc d'évaluer la toxicité liée aux traitements, d'autant que le bénéfice en termes de survie reste modeste, malgré la multiplicité des options thérapeutiques (6).

Définition et mesures de la qualité de vie

Définir clairement la qualité de vie n'est pas aisé : elle pourrait se rapprocher de la définition de la « santé », donnée par l'OMS en 1946, et qui correspond non pas à l'absence de maladie, mais à « un état complet de bien-être physique, psychologique et social ». En ce sens, l'objectif des traitements carcinologiques n'est plus seulement de guérir ou de prolonger la vie, mais aussi de préserver ou d'améliorer la qualité de vie dans ses différentes composantes, en réduisant les répercussions fonctionnelles négatives de la maladie et des traitements. La qualité de vie englobe quatre dimensions : physique, psychologique,

sociale et spirituelle ; celle du patient peut être évaluée par un observateur indépendant – médecin, infirmière, psychologue – ou par lui-même. Une telle « autoévaluation » est irremplaçable, car seul le malade est juge de ses propres critères de « normalité », et de l'impact subjectif de la maladie et des traitements. Ainsi, l'échelle de Karnofsky mesure par un index de performance les conséquences physiques et fonctionnelles de la maladie sur les aptitudes physiques et sur les activités professionnelles et de la vie quotidienne. Les facteurs contribuant à une bonne qualité de vie chez les patients atteints de maladie grave peuvent échapper aux observateurs : diverses études ont montré que les patients estiment généralement avoir une qualité de vie supérieure à celle que jugent les observateurs. De même, les malades en phase terminale avancée, recevant un traitement médical approprié de leurs symptômes physiques, mentionnent souvent que leurs préoccupations existentielles prédominent (7).

En 1996, le groupe d'experts de l'ASCO recommandait de donner la priorité aux critères d'évaluation centrés sur les patients, la durée de la survie pour les essais thérapeutiques adjuvants, et la qualité de vie en situation palliative (8) ; il soulignait également la nécessité d'utiliser des mesures de qualité de vie en routine. Cela facilite la communication en associant le patient aux décisions, en détectant les symptômes non spontanément exprimés en consultation, mais également guide le choix thérapeutique en tenant compte de ces mesures, ce qui facilite l'adhésion au traitement (9). Ces mesures semblent d'autant plus indispensables que les avancées thérapeutiques en termes de survie sont souvent mineures, au prix d'une augmentation importante de la toxicité mais également des coûts (10).

Les principaux outils utilisés en cancérologie pour évaluer la qualité de vie et la survie sont le QALY (Quality Adjusted Life Years) et le Q-TWIST (Quality Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity). Ce dernier conduit à décomposer la survie globale en quatre phases, correspondant à quatre états de santé prédéfinis : une phase thérapeutique avec des effets secondaires liés à la toxicité des traitements, une phase libre de tout symptôme et de toute toxicité, une phase comprise entre la maladie symptomatique et le décès, et enfin, une phase correspondant au décès (11).

Traitements en phase palliative active

Durant leur usage, l'objectif essentiel sera d'allonger la durée de survie. Celle-ci va dépendre de multiples facteurs pronostiques et prédictifs, sans qu'une classification dichotomique puisse être proposée (4).

Trois traitements systémiques peuvent être employés. Pour deux d'entre eux, l'indication en sera simplifiée par l'existence de facteurs prédictifs, de valeur reconnue.

L'hormonothérapie sera utilisée chez les patientes dont la tumeur primitive et/ou les métastases expriment les récepteurs d'estrogènes et/ou de progestérone. Elle est notamment recommandée en première intention devant les formes les plus favorables : métastases osseuses ou des parties molles, notamment cutanées, récidives tardives avec faible masse tumorale, faible évolutivité (4). Elle est plus discutée mais ne doit pas être exclue devant des lésions viscérales, pleuro-pulmonaires ou hépatiques, si le pronostic à court terme n'est pas mis en jeu par l'évolutivité ou la masse tumorale. L'hormonothérapie possède l'avantage notable d'être peu toxique avec une faible altération de la qualité de vie (3). De plus, les différentes molécules peuvent être utilisées successivement, si un bénéfice clinique a été observé avec la ligne antérieure, pourvu que les critères précédents soient toujours présents, réalisant une véritable cascade thérapeutique (4).

Jusqu'à une période récente, l'hyperexpression de la protéine HER2 dans la tumeur primitive ou les métastases impliquait l'association du trastuzumab à une forme de chimiothérapie. Cependant, les résultats de l'étude TANDEM, démontrant un bénéfice, certes minime, de l'association anastrozole + trastuzumab par rapport à l'anastrozole seul, doivent faire reconsidérer cette attitude (12). À l'inverse, l'association concomitante hormonothérapie + chimiothérapie n'est pas recommandée (5).

De la même façon, un traitement par trastuzumab est indiqué chez les patientes dont la tumeur hyperexprime la protéine HER2, pour certaines après échec, le cas échéant, de l'hormonothérapie (5). En première intention, le trastuzumab doit être associé à une chimiothérapie ; on n'en connaît pas actuellement le schéma optimal, quelle drogue doit être associée (taxanes, vinorelbine, capécitabine, sels de platine) sans en augmenter la toxicité, essentiellement cardiaque. La durée idéale du traitement n'est pas non plus précisée : on ne sait pas, en effet, si le trastuzumab doit être maintenu, après échec d'une première ligne, et changement de molécule de chimiothérapie (3). Après une réponse à une association chimiothérapie + trastuzumab, un traitement d'entretien par trastuzumab seul est souvent recommandé, dont l'avantage essentiel est l'excellente tolérance.

Du fait de l'absence de facteurs prédictifs fiables, c'est la chimiothérapie qui pose le plus de problèmes ; c'est aussi le traitement susceptible d'induire le maximum de toxicité à court terme : alopecie, nausées et vomissements, mucite, hypoplasie médullaire, accentuation de l'asthénie. Il

convient à nouveau, dans cette situation précise, de définir les buts de cette thérapeutique.

L'obtention d'une réponse objective semble conduire à un bénéfice en termes de survie (13, 14), mais également de réduction des symptômes (15). Cependant, pour la majorité des patientes, il n'est pas démontré que la polychimiothérapie induise une survie supérieure à celle obtenue par monochimiothérapie (16), ce qui conduit plusieurs auteurs à s'interroger sur la meilleure stratégie (17, 18) et certains groupes à recommander une monothérapie (3-5) dans le but notamment de respecter la qualité de vie, hormis le cas des patientes porteuses d'une atteinte viscérale évolutive, nécessitant l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide. La recherche, récente, d'une augmentation du taux de réponse par une polychimiothérapie à haute dose, voire à très haute dose, n'a pas abouti pour l'instant à la démonstration d'un bénéfice en termes de survie (19). Cependant, il faut rappeler qu'un nombre substantiel de patientes accepterait un risque important de toxicité majeure pour une augmentation minime de la survie (20).

Une fois obtenue la réponse thérapeutique, ou une longue stabilisation – supérieure à 24 semaines – ce qui est équivalent en termes de survie, la question se pose de poursuivre la même chimiothérapie jusqu'à progression, ou de l'arrêter pour la reprendre lors de la rechute, dans le but de réduire les effets secondaires. Les réponses de la littérature sont discordantes, fréquemment sans bénéfice en termes de survie ou de qualité de vie (21). Le groupe allemand recommande un traitement discontinu (3). Ici encore, l'avis de la patiente prendra toute sa valeur.

Après échappement à la première ligne de chimiothérapie, les indications thérapeutiques sont encore plus floues : les chances de réponse en deuxième ligne semblent largement dépendre des résultats de cette première ligne, notamment la réponse complète ou non et la durée de réponse, mais également le *performance status*. En étude multifactorielle, l'intervalle libre prédit l'efficacité du traitement de rattrapage (22). Ici encore, la monochimiothérapie, notamment par taxane, devrait être envisagée en tenant compte de l'index thérapeutique (17, 23). Après la deuxième ligne, il existe très peu de données, faute d'essais réalisés dans cette situation.

Le taux de réponse en troisième ligne ou plus est considéré comme très faible (24), pour un bénéfice très bref, et le rapport efficacité/toxicité devrait être pris en compte (24, 25). La question se posera alors de l'arrêt de la chimiothérapie et du passage aux soins palliatifs vrais, lorsque le bénéfice escompté sera inférieur aux inconvénients, en maintenant avec la malade une communication adaptée et rassurante (26).

Traitements en phase palliative terminale

Après ces traitements spécifiques et parfois à côté de ceux-ci, il faudra accompagner et aider la patiente durant la fin de sa vie. La mesure 42 du Plan Cancer, par la circulaire du 22 février 2005, introduit la notion de soins de support : c'est « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, conjointement aux traitements oncologiques lorsqu'il y en a » (27).

Le programme personnalisé de soins permet une anticipation des besoins et un repérage des situations à « risque ». Il permet de plus le recours à des compétences d'expertise en soins de support, avec des structures de professionnels formés dans les domaines de lutte contre la douleur chronique rebelle, l'accompagnement et les soins palliatifs, la psycho-oncologie, l'accompagnement social, la nutrition, la réadaptation fonctionnelle, l'ergothérapie, la socio-esthétique... (27). Il permet donc la prise en charge de la patiente et de « sa douleur globale » (fig. 2) (28).

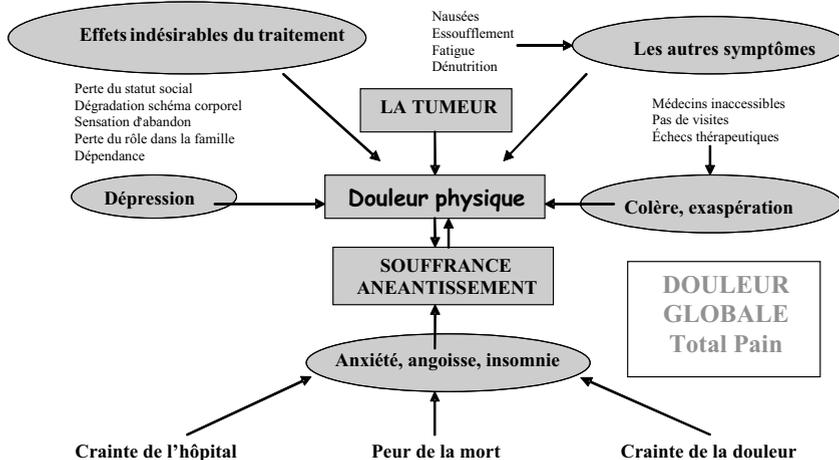


Fig. 2 – Douleur globale ou « total pain », d'après Baines (28).

Il n'est évidemment pas question de traiter dans le détail la prise en charge de tous les symptômes, variables selon les localisations les plus fréquentes :

- métastases osseuses : antalgiques, bisphosphonates, radiothérapie, chirurgie orthopédique, cimentoplastie ;
- localisations pleuropulmonaires : corticothérapie, ponction, symphyse pleurale ;
- localisations hépatiques conduisant parfois en cas de compression des voies biliaires à une dérivation ;
- métastases cérébrales traitées par chirurgie, radiothérapie, anti-œdémateux, anti-épileptiques...

Enfin, les traitements parallèles ou « médecines complémentaires » sont très fréquemment utilisés, pour Molassiotis par 47 % des patientes, souvent jeunes, avec un haut niveau d'éducation. Ce sont le plus souvent des plantes, des thés médicinaux, des techniques de relaxation, l'homéopathie... Elles ont recours à ces traitements pour augmenter le bien-être physique et émotionnel, avec un indice de satisfaction élevé, même s'il n'existe pas d'étude permettant clairement leur évaluation (29).

Conclusion

Le respect de la qualité de vie et son évaluation constituent donc des éléments primordiaux de la prise en charge d'une femme atteinte d'un cancer du sein métastatique dont on sait qu'elle ne guérira pas de sa maladie, tout d'au moins dans les conditions actuelles.

Il conviendra donc dans la phase active, et en dehors des essais thérapeutiques, de trouver le traitement le moins agressif possible permettant le contrôle des symptômes, et dans la phase palliative terminale de prendre en charge l'ensemble de ses problèmes pour aboutir au décès dans les conditions les plus sereines possibles, pour la patiente et son entourage.

Références

1. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI (2005) Malignant tumors of the breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Lippincot Williams and Wilkins: 169-231

2. Krakowski I, Boureau F, Bugat R *et al.* (2004) Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves : proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. *Oncologie* 6: 7-15.
3. Von Minckwitz G, for The Breast Commission of the German Gynaecological Oncology Working Group (2006) Evidence-based treatment of metastatic breast cancer - 2006 recommendations by the AGO Breast Commission. *Eur J Cancer* 2897-908
4. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H *et al.* (2006) Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol* 18: 215-25
5. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force (2007) Metastatic breast cancer. *The Breast* 16: 9-10
6. Smith I (2006) Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Sem Oncol* 33: S2-S5
7. Zittoun R. Dictionnaire de cancers de A à Z, FNCLCC. Qualité de vie. <http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/alpha.php>
8. ASCO (1996) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14: 671-9
9. Conroy T (2006) La qualité de vie : un élément dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique? *Oncologie* 8: 477-82
10. Marino P, Moatti JP (2006) Mesurer la qualité de vie : une nécessité en thérapeutique oncologique. *Oncologie* 8: 454-9
11. Buron C, Livartowski A (2006) Prise en compte simultanée de la qualité de vie et de la quantité de vie : application à la cancérologie. *Oncologie* 8: 483-8
12. Mackey JR, Mastro L, Sormani MP *et al.* (2006) Trastuzumab prolongs progression – free survival in hormone – independent and HER2 – positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 100 Suppl. 1: S5
13. Pierga JY, Robain M, Jouve M *et al.* (2001) Response to chemotherapy is a very major parameter – influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 12: 231-7
14. Bruzzi P, Del Mastro L, Sorani MP *et al.* (2005) Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival metastatic breast cancer patients. *J Clin. Oncol.* 23: 5117-25
15. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A *et al.* (2000) Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 2395-405
16. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P *et al.* (2003) Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21: 588-92
17. Seidman AD (2003) Sequential single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: therapeutic nihilism or realism? (Editorial) *J Clin Oncol* 21: 577-9
18. Overmeyer B (2003) Combination chemotherapy for metastatic breast cancer: reaching for the cure. (Editorial). *J Clin Oncol* 21: 580-2
19. Stadtmauer EA, O'Neil A, Goldstein LJ *et al.* (2000) Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 342: 1069-76

20. McQuellon RP, Muss HB, Hoffman SL *et al.* (1995) Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: a study of women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 13: 858-68
21. Nooij MA, De Haes JC, Beex LV *et al.* (2003) Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer* 39: 614-21
22. Brun B, Benchalal M, Lebas C *et al.* (1997) Response to second-line chemotherapy in patients with metastatic breast carcinoma previously responsive to first-line treatment. *Cancer* 79: 2137-46
23. Modi S, Seidman A (2005) Combination versus sequentiel single-agent therapy for the treatment of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 3: 3-8
24. Porkka K, Blomqvist C, Rissanen P *et al.* (1994) Salvage therapies in women who fail to respond to first-line treatment with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 12: 1639-47
25. Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C *et al.* (2002) Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 13: 197-207
26. Bouleuc C, Copel L (2007) Les aspects cliniques, éthiques et relationnels de l'arrêt de la chimiothérapie. *Réflexions Med Oncol* 17: 39-43
27. Aubry R, d'Herouville D *et al.* (2005) Soins palliatifs et soins de support. *Oncologie* 7: 203-8
28. Baines M (1994) Le concept de douleur globale. In: Saunders C, ed. *Soins palliatifs, une approche pluridisciplinaire*. Paris, Lamarre, coll Infirmière, société et avenir
29. Molassiotis A, Scott J *et al.* (2006) Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer* 14: 260-7.

Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Pierre Kerbrat						X