

Les cancers infiltrants de pronostic intermédiaire : trop ou pas assez ?

La chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent-elles être plus graves que la maladie ?
Chemotherapy and endocrine therapy can they be worse than disease?

S. Giard

Mots-clés : cancer du sein, traitement adjuvant, chimiothérapie, toxicité

Keywords: breast cancer, adjuvant treatment, chemotherapy, adverse effects

Quels sont les inconvénients des traitements face à leurs bénéfices possibles dans les cancers à risque intermédiaire ? Mais aussi dans l'information avantages/risques que nous devons à toute patiente ? Comment emplit-on ces plateaux (contenu et présentation de l'information) et qui apprécie de quel côté la balance penchera ?

Dans ce chapitre des « cancers de pronostic intermédiaire », le problème pratique est celui de l'adjonction ou non d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie. Nous limiterons donc le sujet aux inconvénients de la chimiothérapie.

Notes

Les « effets adverses » de la chimiothérapie

Toxicité aiguë et subaiguë

Si la liste des effets secondaires de la chimiothérapie est connue, leur quantification est difficile à trouver dans la littérature. L'étude de Shanley [1] rapporte une fréquence globale des effets sévères (grades 3 et 4) de 69 % chez des patientes (n = 1 254) « tout venant » (tableau I).

Tableau I. Fréquence des effets secondaires de grade 3 et 4 pendant la chimiothérapie séquentielle (FEC-taxanes) d'après Shanley [1].

Effets secondaires hématologiques	%
Anémie	0,7
Neutropénie fébrile	7
Leucopénie	22
Neutropénie	44
Thrombocytémie	0,6
Effets secondaires non hématologiques	
Alopécie	9
Diarrhée	4
Infection	15
Fatigue et lassitude	22
Myalgies et arthralgies	5
Autres effets musculo-squelettiques	6
Nausées-vomissements	9
Neuropathie	5
Œdème	0,9
Douleurs	0,6
Toxicité cutanée et unguéale	3
Stomatite	7

Notes

Le risque de décès par toxicité aiguë existe, très faible [2], essentiellement lié aux complications des neutropénies fébriles (NF). Mais « *le seul fait qu'un risque ne se réalise qu'exceptionnellement ne justifie pas l'absence d'information sur sa possibilité* » (Cassation, 1^{re} chambre civile).

Quelles sont la durée de ces effets secondaires et leur éventuelle réversibilité ? Nous avons ainsi assuré longtemps la réversibilité de l'alopecie (partielle ou totale pour 60 % des patientes). Avec l'introduction des taxanes, on constate [3] maintenant des alopecies définitives, dont l'incidence reste à préciser.

La prise de poids affecterait 50 % des patientes [4]. La fatigue et la sensation de lassitude, profondes, s'accompagnant de troubles du sommeil, toucheraient 50 % des femmes. Elles sont bien sûr d'origine multifactorielle, mais seraient plus fréquentes lors d'une chimiothérapie adjuvante [5]. Les troubles des fonctions cognitive sont également d'origine multifactorielle mais seraient 3 fois plus fréquents en cas de traitement systémique adjuvant [6]. Enfin, 50 % de ces patientes ont une incapacité au moins temporaire à la reprise du travail dans l'année qui suit le traitement [7].

La chimiothérapie sera le plus souvent administrée par une voie veineuse centrale (VVC) totalement implantable. Outre son aspect souvent inesthétique, la mise en place d'une VVC est source de complications sévères dans 4,5 % des cas [8] : pneumo et hémithorax, perforation artérielle, fibrillation auriculaire, infection, hématome. À long terme peuvent survenir des complications à type de nécrose cutanée, thrombose, rupture de cathéter, érosion vasculaire ou bronchique, infection. Le risque global de complications de ces VVC est estimé à 18-20 %.

Toxicité chronique

Une revue récente [9] fait le point sur la toxicité cardiaque à long terme des anthracyclines : pour Zambetti, l'adjonction d'anthracyclines s'accompagnerait d'une mortalité par insuffisance cardiaque congestive (ICC) de 0,6 % à 11 ans.

Notes

Pour Bonnetterre, le taux d'ICC est de 2,3 % à 8 ans après 6 FEC100 et pour Ganz, existerait une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans deux tiers des cas avec un recul de 5-8 ans.

L'autre risque à long terme est celui de deuxième cancer non mammaire, estimé à 5 % à 10 ans [9]. Ce sur-risque est attribuable en grande partie à des prédispositions génétiques ou environnementales, et pour une (faible ?) part aux traitements. Pour la chimiothérapie, il semble exister un sur-risque faible de leucémie aiguë myéloblastique (0,3 à 1,2 % à 5-8ans), lié aux anthracyclines ou au cyclophosphamide.

Les effets adverses de la chimiothérapie sont difficiles à chiffrer, voire mal connus en ce qui concerne la toxicité à long terme. Des études prospectives, telle en France « Canto » qui se met en place, sont nécessaires. En attendant que doit-on dire à nos patientes ?

L'autre « plateau de la balance » : la maladie

La maladie, quelle maladie ? Nous sommes en situation adjuvante avec des femmes qui ne se sentent pas malades. Nous allons donc envisager un traitement systémique pour des femmes qui ont *peut-être* une maladie métastatique occulte et qui peut le rester de nombreuses années. Quel est ce risque dans les cancers dits à pronostic intermédiaire ? La définition même du risque intermédiaire reste controversée. Prenons, en simplifiant, l'exemple d'une patiente de 55 ans sans comorbidité particulière, ayant un cancer canalaire invasif, de grade II, 19 mm, berges saines, N0, R0 45 %, RP30 %, HER2-, Ki-67 15 %. Quel traitement systémique ? Dans cette situation « limite », deux solutions sont possibles, hormonothérapie ou chimiothérapie et hormonothérapie seule. Comment et qui décidera ?

Notes

Comment et qui décide du traitement systémique dans une situation limite ?

La réponse politiquement correcte est : « discuter du dossier en RCP puis exposer à la patiente les avantages/inconvénients de l'adjonction d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie avant de prendre la décision finale ». Mais la RCP s'appuie sur des référentiels reposant eux-mêmes sur les données de « l'evidence base medicine » et l'EBM ne permet, dans ce cas particulier, que de dire que les deux solutions sont possibles.

Le médecin va largement influencer la prise de décision selon ses convictions : conviction sur l'efficacité des traitements, conception du principe de précaution, peur de la maladie ou de la iatrogénicité qui va varier en fonction de son vécu quotidien, conception du rapport médecin-malade (paternaliste, décision-partagée ou patient décideur), voire contingences plus matérielles économiques ou de temps disponible... Cette subjectivité individuelle du médecin déterminera la façon d'exposer l'information, celle-ci étant un élément décisif pour influencer les « préférences » des patientes. L'information sera perçue différemment selon qu'elle est donnée en termes de réduction relative ou absolue du risque de récurrence ou de décès ou en termes de bénéfice, ou bien encore en termes de temps gagné sans maladie ni toxicité du traitement (Q-TwiST), voire selon qu'on l'informe, ou non, que pour cela, elle perdra peut-être ses cheveux et ses ongles, prendra du poids, sera fatiguée, et ne pourra peut-être pas continuer son travail !

« Les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, à des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien ». Si les progrès de la science médicale ont été indéniables et extraordinaires depuis le XVIII^e siècle, cette phrase de Voltaire me semble garder encore une certaine pertinence à l'échelon d'une décision individuelle dans ces cas « limites ».

Notes

Références

1. Shanley S, McReynolds K, Ardem-Jones A *et al.* (2006) Acute chemotherapy-related toxicity is not increased in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers treated for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Cancer Res* 12: 7033-8
2. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW *et al.* 2010 Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 116: 5555-63
3. Miteva M, Misciali C, Fanti PA *et al.* 2011 Permanent alopecia after systemic chemotherapy: a clinicalpathological study of 10 cases. *Am J Dermatopathol* 33: 345-50
4. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA *et al.* 2006 Dietary fat reduction and breast cancer outcome interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 98: 1767-76
5. Alfano CM, Lichstein KL, Vander Wal GS *et al.* 2011 Sleep duration change across breast cancer survivorship: associations with symptoms and health-related quality of life. *Breast Cancer Res Treat* (in press)
6. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT *et al.* (2002) Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 20: 485-93
7. Fu AZ, Chen L, Sullivan SD *et al.* 2011 Absenteeism and short-term disability associated with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (in press)
8. DiCarlo I, Pulvirenti E, Mamimo M *et al.* (2010) Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review of early complications. *Ann Surg Oncol* 17: 1649-56
9. Azim HA, de Azambuja E, Colozza M *et al.* 2011 Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* (in press)

L'auteur a déclaré avoir un lien d'intérêt en tant que consultant/expert pour les laboratoires Roche/Avathoxther et dans le cadre de conférences/formations rémunérées pour les laboratoires Novartis et GSK.

Notes

