

# Suivi du cancer du sein par le médecin généraliste

## *Follow-up of breast cancer patients by general practitioner*

**I. Veys**

Service de Chirurgie mammo-pelvienne, Institut Jules Bordet, ULB

### RESUME

*En Belgique, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (35,3 % des cas). En 2013, 10.778 nouveaux cancers du sein ont été répertoriés. Son pronostic est relativement bon, avec des taux de survie à cinq ans de 88 %. Il sera différent en fonction du type de cancer du sein et de son stade.*

*La revue de la littérature et les recommandations actuelles de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) et de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) concernant le suivi des patientes traitées pour un cancer du sein, seront prises comme références. Les recommandations internationales se limitent à des consultations cliniques (dont la fréquence peut varier selon les types de cancer du sein) associées à une mammographie de même qu'à une échographie mammaire annuelle tandis qu'une résonance magnétique nucléaire sera également réalisée chez les patientes à risque.*

*Un bilan est à réaliser dans le cadre du suivi uniquement si une rechute est suspectée. En effet, de nombreuses études ont montré que la surveillance dite intensive est responsable certes de la découverte d'un plus grand nombre de rechutes, mais également d'une angoisse accrue chez les patientes et n'a pas d'impact favorable sur la survie sans progression ou sur la survie globale.*

*La surveillance des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein vise plusieurs objectifs :*

- Rechercher une récurrence locale ou une deuxième tumeur ;
- Diagnostiquer une récurrence à distance ;
- Détecter les possibles complications secondaires aux traitements adjuvants administrés ;
- Évaluer le retentissement psycho-social de la maladie et améliorer la qualité de vie des patientes.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 280-6*

### ABSTRACT

*In Belgium, breast cancer is the most frequent women's cancer accounting for to 35.3 % of the cases. In 2013, 10,778 newly diagnosed breast cancers have been reported in Belgium. Breast cancer has a relatively good prognosis with a 5 year overall survival of 88 %. Survival will be different regarding the subtype and stage at diagnosis. The review of the literature and the guidelines from ESMO and ASCO regarding the follow-up of patients with early breast cancer will be used as references.*

*International guidelines recommend clinical visits (frequencies depending of the subtypes of breast cancer) with an annual mammography associated with an echography. MRI Imaging should be performed in " at risk " patients.*

*A more extensive exploration should be proceeded when a relapse is suspected during follow up. Indeed, studies have shown that intensive follow-up with several additional exams detect more recurrences without any impact on overall survival and lead to anxiety.*

*The follow-up of patients treated for breast cancer has several objectives :*

- Detect a local recurrence or a second tumor ;
- Diagnosis of a distant relapse ;
- Detect side effects of treatment ;
- Psycho-social impact of the disease and improve the quality of life.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 280-6*

*Key words : breast cancer, follow up*

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme en Belgique (35 % des cancers de la femme)<sup>1</sup> ainsi qu'aux Etats-Unis<sup>2</sup>. Seulement 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique, ceux-ci sont associés le plus souvent à des anomalies des gènes BRCA1 et BRCA2.

Le cancer du sein n'est pas qu'une seule entité. Il est important de connaître leurs différentes caractéristiques non seulement pour la prise en charge thérapeutique, mais également pour le suivi des patientes, qu'il soit précoce ou à long terme. On distingue une classification histologique, une classification moléculaire et finalement une stadification TNM.

**Au niveau histologique**, on peut différencier les cancers *in situ* des cancers invasifs avec les carcinomes canauxiers invasifs (NST) comme étant les plus fréquents pour environ 80 % des cancers<sup>3</sup>.

La **classification moléculaire** est basée sur les analyses de l'expression des gènes des cellules tumorales. Elle permet de classer les tumeurs en catégories de cancers exprimant les récepteurs d'œstrogène et de progestérone, les cancers surexprimant le récepteur HER2 et les cancers n'exprimant ni les récepteurs d'œstrogène/progestérone et le récepteur HER2 aussi appelé triple négatif<sup>4</sup>. Ces différentes catégories peuvent être mises en évidence en routine par immunohistochimie plutôt que par les techniques de biologie moléculaire. Quatre sous-types moléculaires peuvent être identifiés : (1) le type luminal A identifie les tumeurs qui expriment les récepteurs d'œstrogènes et qui ne prolifèrent pas ou qui ont un KI67 (protéine exprimée par les cellules en cycle) bas, (2) le type luminal B identifie les tumeurs qui expriment les récepteurs d'œstrogène mais qui elles prolifèrent ou ont un KI67 élevé, (3) le type HER2 caractérise les tumeurs qui surexpriment le récepteur membranaire HER2. Elles sont le plus souvent prolifératives et peuvent avoir un KI67 bas ou être associées à l'expression des récepteurs d'œstrogène et enfin (4) la dernière catégorie moléculaire est le triple négatif c'est-à-dire qu'il n'exprime ni les récepteurs hormonaux (d'œstrogène et de progestérone) ni le récepteur HER2.

Finalement le troisième élément est la **stadification** du cancer du sein par le système TNM qui tient compte de la taille tumorale, de l'envahissement ganglionnaire locorégional et de la présence ou non de métastases à distance et renseigne dès lors sur l'état de dissémination de la maladie<sup>5</sup>.

Ces trois classifications permettent de déterminer les facteurs pronostiques et prédictifs afin d'identifier les patientes à très faible risque de récurrence et ne devant pas bénéficier de traitements systémiques lourds, à l'inverse de celles à haut risque de récurrence. Ceci permet dès lors de sélectionner les traitements de chimiothérapie, hormonothérapie ou de thérapie

ciblée qui seront associés à la meilleure réponse thérapeutique.

N'oublions pas d'évoquer aussi les signatures moléculaires, c'est-à-dire les profils d'expression de gènes qui ont permis de mieux catégoriser les sous-types de cancer du sein, mais également de mieux définir le pronostic et de pouvoir choisir au mieux un traitement adjuvant afin que les effets secondaires ne soient pas inutilement subis. En effet, leur utilisation permet d'éviter une chimiothérapie à plus de 40 % des patients à risque clinique élevé<sup>6</sup>.

Pour le suivi des patientes ayant eu un cancer du sein, il est également important de connaître les traitements administrés. En fonction de la chirurgie, le suivi radiologique pourrait être plus complet en cas de traitement conservateur ou d'acte chirurgical dans le creux axillaire limité à la technique du ganglion sentinelle. Il en est de même pour la radiothérapie classique ou peropératoire.

L'hormonothérapie dans le cancer du sein est de plusieurs ordres et peut avoir différents mécanismes d'action<sup>7</sup>. Il s'agit :

### Soit du **blocage compétitif des récepteurs d'œstrogène** :

- Les SERM (*selective estrogen receptor modulator*) comme par exemple le tamoxifène. Ils ont une action antagoniste œstrogénique au niveau mammaire et hépatique et agoniste au niveau osseux et endométrial. L'administration de 5 ans de tamoxifène réduit le risque relatif de rechute de 39 +/- 3 %. La mortalité par cancer du sein est réduite de 30 +/- 5 % durant les 15 années suivant l'initiation du traitement ;
- Les SERD (*selective estrogen down regulator*) comme par exemple le Fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs d'œstrogène avec une affinité comparable à l'estradiol. Il bloque les actions trophiques des œstrogènes sans posséder une quelconque activité agoniste partielle.

### Soit de la **réduction au niveau des œstrogènes circulants** :

- par suppression de la fonction ovarienne (analogue de la LHRH comme la Goséréline). Il sature les récepteurs de la LH-RH au niveau de l'hypophyse réalisant une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de sa fonction ;
- Par inhibition de l'aromatase (les inhibiteurs de l'aromatase comme le Letrozole ou l'Anastrozole).

L'hormonothérapie est indiquée chez toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein qui exprime les récepteurs hormonaux, c'est-à-dire la majorité des patientes indépendamment de la prescription d'une chimiothérapie ou d'une thérapie ciblée.

La chimiothérapie à une action cytotoxique entraînant la lyse cellulaire ou une action cytostatique empêchant la division cellulaire. Les régimes de

chimiothérapie adjuvante les plus utilisés dans le cancer du sein sont à base d'anthracyclines et de taxanes.

Les thérapies ciblées agissent sur des cibles qui sont essentiellement des protéines, des enzymes impliquées dans le processus de prolifération, d'apoptose, de régulation du cycle cellulaire ou d'invasion tissulaire. L'action sera membranaire ou cytoplasmique sur la cellule tumorale ciblée. La cible en cas de thérapie ciblée sera soit la partie extra membranaire des récepteurs comme pour le Trastuzumab, soit la partie intracytoplasmique du récepteur comme pour les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Le suivi des patientes se fera en fonction du type de tumeur et de la thérapie reçue.

## METHODOLOGIE

Cet article est une revue de la littérature. Il se base sur les données recueillies via le moteur de recherche PUBMED ([www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)). Il se base aussi sur les recommandations de sociétés scientifiques oncologiques européenne et nord-américaine (ESMO et ASCO)<sup>8,9</sup> ainsi que du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Les données du registre du cancer belge et du KCE ont également été consultées.

## RESULTATS

La surveillance des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein vise plusieurs objectifs :

- Rechercher une récurrence locale ou une deuxième tumeur ;
- Diagnostiquer une récurrence à distance.

### En quoi doit consister le suivi ?

#### *Population générale*

La question est de savoir s'il y a lieu de faire un suivi minimal ou plus complet. En vue de réaliser ces deux objectifs, les associations médicales oncologiques internationales ont établi des recommandations basées essentiellement sur deux essais thérapeutiques randomisés datant des années '80. Ces deux études regroupent plus de 2.500 patientes ayant bénéficié d'un traitement pour cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce (non métastatique). Le suivi " intensif " incluait des tests supplémentaires à l'examen physique associé à une anamnèse et à la mammographie annuelle tels qu'une radiographie du thorax, une scintigraphie osseuse, des prises de sang et une échographie abdominale. Si l'étude du Givio<sup>10</sup> a montré que le suivi intensif révélait plus de récurrences (31 % versus 21 %) que le suivi minimal, l'analyse de la survie à 5 ans ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes qu'il s'agisse de la survie globale ou sans récurrence. La revue de Lafranconi<sup>11</sup> analysant six essais randomisés a conclu qu'un suivi moins intensif est

justifié et peut être recommandé, les ressources pouvant être mobilisées pour d'autres aspects de la prise en charge du cancer du sein. De plus la qualité de vie peut en être affectée en introduisant de l'anxiété, fréquemment quand le test sanguin à la recherche du CA 15-3 est utilisé. Des résultats peuvent être élevés sans qu'une maladie métastatique puisse être décelée et ceci amène au dilemme traiter ou ne pas traiter. De plus le marqueur a une faible sensibilité pour détecter la maladie métastatique et est rarement augmenté dans le cas de maladie locorégionale ou lors d'un nouveau cancer du sein.

Puisque la plupart des récurrences sont détectées par les patientes elles-mêmes dans l'intervalle entre les rendez-vous de suivi et qu'il n'y a pas d'évidence d'un avantage en termes de qualité de vie quand les récurrences asymptomatiques sont détectées précocement, le dépistage des récurrences par des tests de laboratoire ou d'imagerie n'est pas indiqué et découragé par la plupart des experts ainsi que par les recommandations internationales.

Cependant, il faut souligner que ces études datent d'il y a plus de 30 ans et que depuis les traitements ont changé. En effet, l'analyse plus approfondie (notamment sur base d'analyse d'expression des gènes) des tumeurs du sein a montré qu'il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs qui auront une évolution différentes au cours du temps<sup>4</sup>. Les tumeurs dites " triple négatif " et les tumeurs HER2 et Luminal B (les tumeurs luminal B prolifèrent plus que les Luminal A) tendent à récidiver plus précocement (pour une majorité des récurrences dans les 5 ans suivant le diagnostic). Les " triple négatif " ont tendance également à développer des métastases cérébrales et pulmonaires plus fréquemment que les autres sous-types. Les tumeurs " luminal " ont tendance à faire plus de métastases ganglionnaires axillaires que les groupes non " luminal " (triple négatif et HER2-non luminal). Les tumeurs de type " luminal " feront plus volontiers des métastases osseuses que les tumeurs HER2-nonluminale ou " triple négatif ". A l'inverse, ces dernières feront plus volontiers des métastases viscérales<sup>12</sup>. Le type histologique lobulaire rechute plus fréquemment que les autres sous-types au niveau des séreuses<sup>3</sup>.

Prenant ces éléments en considération, la Société belge d'Oncologie médicale recommande le suivi pour les cancers du sein par :

- Des consultations médicales régulières qui sont utilisées pour identifier des symptômes ou les signes de récurrence locale, régionale ou à distance dans le but d'établir des examens complémentaires si indiqués. Si la détection précoce de métastases asymptomatiques à distance n'améliore pas la survie, la détection de récurrence locale ou d'un deuxième cancer améliore le pronostic de patientes atteintes d'un premier cancer du sein<sup>13</sup>. Ceci implique de prendre en compte une anamnèse extensive et de faire un examen clinique attentif. Les visites de suivi sont donc conduites par les

symptômes et non pas organisées comme un ensemble préétabli excepté pour la mammographie. Une mammographie de surveillance annuelle et une échographie sont recommandées après un an du diagnostic initial et au moins six mois après la radiothérapie. Agopian *et al.* montrent dans leur étude incluant des patientes à bas risque de récurrence que si 77 % des récurrences locales ou de cancers contra-latéraux sont découverts lors des visites et mammographies prévues dans le programme de suivi, 23 % le sont par autopalpation et mammographie faites en dehors des programmations<sup>14</sup> ;

- Des tests sanguins sont demandés une fois par an dans le but de contrôler les lipides, la glycémie, la fonction thyroïdienne et la vitamine D bien que leur intérêt ne soit pas prouvé. Il n'y a pas non plus d'argument pour tester de manière routinière le marqueur CA15-3 chez les patientes asymptomatiques, bien que ceci semble être une pratique courante ;
- Un suivi gynécologique est recommandé pour toutes les femmes traitées pour un cancer du sein, pour les femmes traitées par tamoxifène qui présentent des pertes sanguines vaginales et qui ne sont pas la conséquence d'une reprise des règles ; une échographie utérine est une biopsie endométriale sont parfois nécessaires ;
- La résonance magnétique nucléaire (RMN) avec produit de contraste est le meilleur examen pour exclure un cancer dans plusieurs sous-groupes à risque. Il s'agit des femmes ayant une prédisposition héréditaire à développer un cancer du sein, des patientes avec une reconstruction mammaire ou avec une prothèse, des patientes avec un parenchyme mammaire dense ou ayant eu un cancer lobulaire. Cependant la RMN n'est pas recommandée dans la surveillance de routine du cancer du sein de la population générale par la plupart des groupes d'experts parce qu'il est cher et présente un haut taux de faux positifs amenant à des biopsies mammaires inutiles<sup>15</sup> ;
- Les intervalles de surveillance et les examens complémentaires doivent être adaptés en fonction du sous-type de cancer du sein, mais surtout orienté en fonction de la symptomatologie.

#### *Population à haut risque*

Les patientes à haut risque de développer un cancer du sein se définissent comme étant mutées pour les gènes BRCA1 et BRCA2 notamment, ou dont un parent au premier degré (parents, frères, sœurs ou enfants) est porteur de la mutation alors qu'elles n'ont pas encore été testées. Pour ces patientes le suivi est un peu différent.

Les méthodes radiologiques recommandées sont outre la mammographie, l'échographie et la RMN. Ces méthodes s'utilisent alternativement tous les 6 mois, une RMN et une mammographie associée à une échographie tous les 6 mois. A ceci s'ajoute, bien sûr, l'examen clinique. La RMN est plus sensible dans cette

population de patientes pour la détection de tumeur lorsqu'on la compare à la mammographie et l'échographie, mais la combinaison des 3 méthodes radiologiques atteint une sensibilité de 94 %. Par ailleurs cette population a également un risque de 10 à 40 fois plus élevé de développer un cancer ovarien ou tubaire. Il n'y a actuellement aucune méthode fiable pour le dépister. Il est donc licite de proposer une annexectomie prophylactique chez ces patientes mutées qui est associée à une réduction de 86 % des cancers gynécologiques associés aux gènes mutés, à une réduction de 76 % de la mortalité par cancer ovarien et de 56 % de la mortalité pour les cancers du sein. Les cancers ovariens surviennent plus précocement pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 par rapport aux patientes porteuses d'une mutation BRCA2. On propose une annexectomie prophylactique dans ces populations lorsque d'une part le désir de grossesse est éliminé et d'autre part à la fin de la trentaine pour les BRCA1 et vers 45 ans pour les BRCA2. Avant de réaliser une annexectomie prophylactique, le médecin doit parler des inconvénients d'une ménopause induite brutalement (risque cardiovasculaire, maladies osseuses, qualité de vie). Dans cette population mutée, la mastectomie bilatérale prophylactique diminue le risque de cancer du sein en dessous de la population générale ; il est réduit d'environ 90 % voire 95 % si une annexectomie prophylactique est également réalisée. Néanmoins, aucun impact sur la survie globale n'a été démontré et un sein reconstruit n'est jamais comme celui qui a été enlevé. Il n'y a pas de consensus pour le suivi de ces patientes après une mastectomie prophylactique. On préconise au minimum un examen clinique avec une échographie des seins reconstruits et des creux axillaires annuellement ainsi qu'une RMN dont la fréquence varie selon les études.

En résumé, les tumeurs à bas risque de récurrence que sont les Luminal A auront un suivi clinique (anamnèse et examen physique) tous les 4 mois pendant 2 ans, ensuite tous les 6 mois pendant les 3 années qui suivent et 1 fois par an après les 5 premières années. Les patientes ayant eu des tumeurs d'autres sous-types moléculaires à plus haut risque de récurrence (Luminal B, HER2+, triple négatif) seront vues plus fréquemment, tous les 3 mois pour les deux premières années. Les patientes peuvent être vues en alternance par le chirurgien, l'oncologue, le radiothérapeute et le médecin généraliste qui aura été formé au suivi de ce type de patiente.

Un examen biologique 1 fois l'an, comprenant un examen hématologie, un ionogramme, le dosage des lipides, les tests hépatiques et la glycémie est préconisé. Le suivi annuel se fera pour l'imagerie par une mammographie et une échographie du sein pour les patientes issues de la population générale et pour les patientes de la catégorie à haut risque comme celles porteuses de mutations dans le gène BRCA1 par, en alternance tous les 6 mois, une mammographie associée à une échographie et une RMN. Le dosage de marqueurs tumoraux comme le CA15.3 n'est pas

indiqué. Des examens sanguins ou d'imagerie pourront être prescrits à l'appréciation du médecin en fonction de la clinique.

### **Détection des possibles complications secondaires aux traitements chirurgical et adjuvants**

#### *Complications loco-régionales*

" *Hormis les complications directement liées au geste chirurgical (sérome, infection, cicatrice) ou à la radiothérapie (radiodermite). Deux situations chroniques sont fréquentes. Les douleurs post-chirurgicales ou post-radiques, parfois réactivées lors de la reconstruction mammaire sont l'une des principales causes de demande d'invalidité. Elles peuvent être parfois d'ordre rhumatologique ou neurogène motivant une prise en charge multidisciplinaire (kinésithérapie, consultation de la douleur, rhumatologue ou neurologue). Et ensuite, les lymphoedèmes du bras mais moins fréquents depuis l'introduction de la technique du ganglion sentinelle. Les moyens thérapeutiques pour les lymphoedèmes restent décevants, le drainage lymphatique et le port de manchons compressifs sont les seules propositions à offrir*"<sup>16</sup>. La prévention du lymphoedème en évitant les traumatismes, la surinfection des blessures et en favorisant le sport est conseillée.

#### *Symptômes liés à la ménopause*

Qu'elle soit secondaire à la chimiothérapie ou induite artificiellement, la ménopause survient brusquement et les symptômes essentiellement sous forme de bouffées de chaleur et de dyspareunie sont d'autant plus intenses. On peut avoir recours à la phytothérapie pour traiter les symptômes climateriques ou utiliser de la Clonidine, des antidépresseurs comme de la venlafaxine et l'acupuncture. Pour compenser l'atrophie vaginale, l'utilisation de lubrifiants lors de rapport sexuels est conseillé ainsi que de la crème vaginale à base d'œstrogène à utiliser cependant avec modération.

#### *Arthralgies associées à l'utilisation d'anti-aromatases*

" *Si le bénéfice des anti-aromatases sur la survie des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein a été démontré, leurs effets indésirables peuvent être handicapants et altérer considérablement la qualité de vie, principalement sous la forme d'arthralgie. La fréquence de cette complication, dont le mécanisme physiopathologique est peu clair, est sous-estimé dans la littérature. Dans la pratique quotidienne, presque une patiente sur 2 va se plaindre de troubles qui vont d'une gêne passagère à la mobilisation à des rigidités invalidantes, en sachant que le traitement est à suivre pendant de nombreuses années*"<sup>16</sup>.

Il faut dès lors optimiser le traitement antalgique, faire éventuellement une pause thérapeutique pendant 1 mois pour bien s'assurer que

les symptômes sont liés à la thérapie. Le changement de classe d'anti-aromatases permet parfois une amélioration des symptômes, il arrive de remplacer le traitement par du Tamoxifène en absence de contre-indications ou de mettre en balance les bénéfices du traitement hormonal adjuvant par rapport aux complications et parfois l'interrompre définitivement.

#### *La minéralisation osseuse après cancer du sein*

Les traitement anticancéreux prescrits dans le cadre d'une néoplasie mammaire peuvent entraîner une diminution de la minéralisation osseuse voire une ostéoporose. Une ménopause précoce est associée à une perte de la densité osseuse et une augmentation du risque de fracture. La plupart des traitements anticancéreux administrés dans la néoplasie mammaire agissent par inhibition de la fonction ovarienne : la chimiothérapie peut causer des effets toxiques directs sur la fonction ovarienne avec hypogonadisme et effets délétères sur la masse osseuse ; le Tamoxifène est associé à un bénéfice modeste sur la masse osseuse chez les patientes ménopausées ; les inhibiteurs d'aromatase qui sont plus efficaces lors de la ménopause, augmentent clairement le risque de perte osseuse et de fracture. L'ASCO recommande une estimation de la masse osseuse avant toute instauration du traitement antihormonal surtout si on prescrit un inhibiteur de l'aromatase. Cette mesure de la masse osseuse doit être répétée bi-annuellement sauf exception. Toutes les femmes doivent prendre du calcium et de la vitamine D. Il est également souhaitable d'avoir une activité sportive. Le traitement médicamenteux est indiqué quand le T-score est inférieur à -2,5 ou si la patiente a une fracture de stress. En cas d'aggravation, d'autres traitements systémiques peuvent être envisagés (Denosumab, acide zolédronique).

#### *Neurotoxicité suite aux traitements adjuvants*

La neuropathie périphérique induite par les taxanes est un des effets secondaires les plus habituels. Ceci affecte la qualité de vie, mais également peut induire une diminution de la dose de chimiothérapie administrée ou son arrêt. Approximativement, 15 à 30 % des patientes recevant des taxanes développent une neuropathie de grade I voire II et rarement des neuropathies sévères. Habituellement, la neuropathie est améliorée ou résolue après l'arrêt de la chimiothérapie.

Les neuropathies se traduisent par des paresthésies et des douleurs ou des picotements des mains et des pieds et la perte de réflexes tendineux. Cette neuropathie induite par les taxanes est dépendante de la dose reçue. Elles sont accentuées par des neuropathies préexistantes comme celles associées au diabète, à la consommation d'alcool, à la malnutrition, aux gammopathies monoclonales et à l'âge<sup>17</sup>.

La toxicité cardiaque est une complication à long terme de plusieurs thérapies anticancéreuses incluant la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées.

Les anthracyclines peuvent causer potentiellement une dysfonction cardiaque irréversible (les facteurs de risque de développer une toxicité incluent la dose totale cumulée, l'administration de bolus I.V. plutôt qu'en perfusion continue, une histoire d'irradiation antérieure du thorax, l'emploi d'autres agents cardiotoxiques comme le cyclophosphamide ou le Paclitaxel, une maladie cardiaque sous-jacente). Par contre le Trastuzumab induit une toxicité réversible qui n'est pas dose dépendante. L'évaluation de cette toxicité peut se faire par échographie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les patientes qui ont une chute de la fraction d'éjection cardiaque ou une dysfonction cardiaque durant le traitement doivent être suivies par un cardiologue.

### **Dysfonction cognitive chez les patientes traitées pour un cancer du sein**

Les traitements de chimiothérapie et d'hormonothérapie sont responsables aussi bien d'effets à court et à long terme sur la fonction cognitive. Les dysfonctionnements sont liés à des problèmes d'attention, de mémoire, de concentration et de fonctions exécutives. Ceci entraîne une diminution de la qualité de vie et du fonctionnement personnel au quotidien. Différentes études ont montré que 30 % des patientes en sont atteintes pour une durée variant de 6 mois à 20 ans après l'exposition à la chimiothérapie. Des études utilisant la RMN comme outil diagnostique ont montré une réduction de la matière grise dans les régions frontales et dans la substance blanche. Toutes ces patientes doivent donc avoir accès à un service d'aide neuro-psychologique. Des interventions pharmacologiques aussi bien que non pharmacologiques pourront avoir un effet bénéfique<sup>18</sup>.

### **Fertilité chez les jeunes patientes après cancer du sein**

Il ne semble pas qu'une grossesse après un cancer du sein soit délétère sur l'évolution de la maladie. Cependant, il n'y a pas de données quant à l'impact de l'interruption précoce de la thérapie hormonale ; on privilégie dès lors de terminer la thérapie adjuvante avant d'envisager une éventuelle grossesse. La chimiothérapie peut affecter la fertilité des jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein. Cela dépend de leur âge et de l'utilisation de chimiothérapie à base de cyclophosphamide. Dès lors, avant de commencer cette thérapie, une consultation de fertilité doit être proposée à ces jeunes patientes avec un désir de grossesse.

## **Evaluer le retentissement psychosocial de la maladie et améliorer la qualité de vie des patientes**

" En plus de nombreux désagréments liés à la ménopause (bouffées de chaleur, prise de poids, qualité de la peau,...) et aux modifications de l'image corporelle (mastectomie, cicatrice, risque de lymphoedème, radiodermite, alopecie secondaire à la chimiothérapie) peuvent s'ajouter des bouleversements socioprofessionnels secondaires au diagnostic et au traitement. Un soutien psychiatrique et/ou psychologique associés s'il y a lieu à un traitement médicamenteux doit être proposé dans de nombreuses situations. Le recours à une chirurgie de reconstruction est à proposer. L'aide d'une assistante sociale, des efforts de réinsertion professionnelle sont parfois nécessaires "<sup>16</sup>.

### **Qui doit réaliser le suivi ?**

Par ailleurs, le suivi doit-il être l'apanage des seuls oncologues ou peut-il être confié aux médecins généralistes ? Une méta-analyse regroupant plusieurs études rétrospectives a montré que la prise en charge du suivi par le médecin généraliste ayant été formé était faisable et satisfaisante pour la patiente<sup>14,19</sup>.

## **CONCLUSION**

Il faut évaluer le risque de récurrence en fonction des caractéristiques pathologiques et moléculaires des cancers du sein et adapter le suivi clinique et l'imagerie. Il est important de recevoir les patientes symptomatiques dans les plus brefs délais et prescrire les examens complémentaires en fonction de la clinique. Il faut être averti et évaluer les effets indésirables des traitements reçus. Par ailleurs il faut établir une collaboration étroite entre l'équipe soignante oncologique et le médecin généraliste en charge de la patiente.

Conflits d'intérêt : néant.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Belgian Cancer Registry. (Consulté le 20/05/18). Les chiffres du cancer. 2015. [Internet]. [http://www.kankerregister.org/Les\\_chiffres\\_du\\_cancer](http://www.kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer)
2. NIH-National Cancer Institut. (Consulté le 20/05/18). SEER Incidence Data, 1973-2015. [Internet]. <http://seer.cancer.gov/data>
3. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon:IARC Publications;2012.
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
5. UICC. (Consulté le 20/05/18). TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition 2016. [Internet]. <https://www.hoofdhalskanker.info/wpav1/wp-content/uploads/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf>

6. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:717-29.
7. Dridi M, Astier A. Place des inhibiteurs d'aromatase dans le traitement du cancer du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *J Pharm Clin.* 2007;26:5-14.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
9. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F *et al.* Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:961-5.
10. The GIVIO investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA.* 1994;271:1587-92.
11. Lafranconi A, Pylkkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamtiu L *et al.* Intensive follow-up for women with breast cancer : review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):206.
12. Buonomo OC, Caredda E, Portarena I, Vanni G, Orlandi A, Bagni C *et al.* New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184680.
13. Houssami N, Ciatto S, Martinelli F, Bonardi R, Duffy SW. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2009;20:1505-10.
14. Agopian A, Dubot C, Houzard S, Savignoni A, Fridmann S, Odier A *et al.* Pattern of relapse in low-risk breast cancer patients followed within a community care network. *The Breast.* 2017;23:687-93.
15. Lafaye-Carré S, Collinet P, Vinatier D, Bendavid S, Place V, Pruvo JP *et al.* Impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on surgical management: experience of two university hospitals. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014;42:686-91.
16. Cochet S, Favet L, Sappino AP. Surveillance après traitement curatif du cancer du sein. *Rev Med Suisse.* 2008;4(158):1258-62.
17. De Iulius F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer : Literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(1):34-45.
18. Borghgraef C, Libert Y, Etienne AM, Delvaux N, Reynaert C, Razavi D. Treatment of cognitive impairments in oncology : a review of longitudinal controlled studies. *Bull Cancer.* 2014;101:866-75.
19. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J *et al.* Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract.* 1999;49:705-10.

**Correspondance :**

I. VEYS  
 Institut Jules Bordet  
 Clinique de Chirurgie mammo-pelvienne  
 Service de Chirurgie  
 Rue Héger Bordet, 1  
 1000 Bruxelles  
 E-mail : isabelle.veys@bordet.be

Travail reçu le 24 mai 2018 ; accepté dans sa version définitive le 5 juillet 2018.