

À propos de l'autrices



Nancy Nixon, M.D., FRCP

La D^e Nancy Nixon est oncologue médicale à temps plein au *Tom Baker Cancer Centre* et professeure adjointe à l'Université de Calgary. Elle est spécialisée dans le traitement du cancer du sein et dirige l'équipe d'oncologie médicale du sud de l'Alberta.

Affiliations de l'autrice : Tom Baker Cancer Centre, Université de Calgary, à Calgary (Alberta)



Sarah Cook, M.D., FRCP

La D^e Sarah Cook fait présentement sa résidence en oncologie médicale à l'Université de Calgary. Ses intérêts de recherche portent sur le cancer du sein, l'oncologie gériatrique et la formation médicale. Elle commencera à travailler au sein du Tom Baker Cancer de Calgary en septembre 2024, où elle traitera les cancers du sein et les sarcomes.

Affiliations de l'autrice : Tom Baker Cancer Centre, Université de Calgary, à Calgary (Alberta)

Survie dans le cancer du sein

Nancy Nixon, M.D., FRCP
Sarah Cook, M.D., FRCP

Introduction

Le cancer du sein demeure le type de cancer le plus fréquent chez les femmes canadiennes, avec 28 900 nouveaux cas uniquement pour l'année 2022. L'amélioration de la détection grâce à la mammographie de dépistage et les progrès apportés par les thérapies multimodales expliquent la baisse de la mortalité par cancer du sein observée au Canada depuis les années 1980. Le nombre de survivantes du cancer du sein est en augmentation avec un taux de survie à 5 ans atteignant 89 %¹.

Le concept de survie au cancer existe depuis des décennies, tout comme l'appréciation du fait qu'il s'agit d'un domaine complexe de soins en cancérologie qui débutent dès le diagnostic. Même au sein du groupe des patientes atteintes d'un cancer du sein, les expériences de survie et les besoins de soins sont divers, reflétant la variabilité des caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs, des plans de traitement et du pronostic. Des outils et des lignes directrices fondés sur des données probantes suggèrent l'évaluation et la prise en charge du bien-être physique, psychologique,

social, financier et professionnel des survivants du cancer. Il est nécessaire de surveiller cliniquement la récurrence du cancer du sein et le développement de tumeurs secondaires par le biais du dépistage. La survie au cancer justifie également que l'on s'intéresse à la promotion de la santé, notamment à la gestion du poids, à la nutrition, à l'activité physique, à la santé préventive ainsi qu'à l'arrêt de l'alcool et de la cigarette. La prestation des soins aux survivants relève de la responsabilité de tous les professionnels de la santé, ce qui nécessite une coordination étroite entre les centres de soins primaires et les centres spécialisés en oncologie²⁻⁴.

Dans cet article, nous nous concentrerons sur les effets physiques et psychosociaux à long terme et tardifs auxquels seront confrontées les survivantes d'un cancer du sein de stade précoce. Plusieurs thérapies adjuvantes utilisées dans le cancer du sein sont associées à des toxicités qui ont un impact négatif sur la qualité de vie (QdV) et l'adhésion thérapeutique. Il est important de s'attaquer au défi que pose la non-adhésion

thérapeutique, car elle compromet les résultats en présence d'un cancer du sein^{4,5}.

Effets à long terme et tardifs affectant les survivantes d'un cancer du sein

Par définition, les effets à long terme se développent pendant le traitement et les effets tardifs se développent après la fin du traitement. Les deux types d'effets peuvent persister pendant des années et peuvent inclure un dysfonctionnement cognitif, une détresse psychologique, une fibrose pulmonaire, une stéatose hépatique, une thromboembolie veineuse, des symptômes musculosquelettiques, de la fatigue, de l'ostéoporose, une cardiotoxicité, un lymphœdème, un dysfonctionnement sexuel, une infertilité, un risque élevé de tumeur maligne secondaire, de la douleur et de la neuropathie périphérique. Les survivantes peuvent se retrouver avec des limites physiques et fonctionnelles après le traitement³. Les risques d'effets physiques et psychosociaux à long terme et tardifs chez les personnes traitées pour un cancer du sein de stade précoce sont liés au statut des récepteurs, à l'atteinte ganglionnaire locorégionale, à la prédisposition génétique, aux types de stratégies de traitement local et systémique employées, à la durée et à la dose du traitement, à l'âge du patient au moment du diagnostic, au sexe, aux comorbidités, de même qu'aux facteurs socio-économiques et au mode de vie²⁻⁴. Dans le cas d'un cancer du sein de stade précoce, le traitement local a une visée curative. En général, les patientes subissent une intervention chirurgicale (conservatrice du sein ou une mastectomie avec ou sans évidement ganglionnaire axillaire), avec ou sans radiothérapie, et/ou une reconstruction (immédiate ou ultérieure). Lorsque les patientes présentent une prédisposition génétique sous-jacente, en particulier pour les gènes *BRCA1/2* qui sont associés au cancer du sein et de l'ovaire; la chirurgie peut impliquer le sein controlatéral, les ovaires et les trompes de Fallope. Les décisions concernant la thérapie systémique sont plus nuancées. Une association de traitement endocrinien, de chimiothérapie, d'agents biologiques et de thérapies ciblées peut être utilisée avant la chirurgie (néoadjuvante) ou après la chirurgie (adjuvante)². Le **Tableau 1** résume les thérapies systémiques disponibles dans le cancer du sein de stade précoce^{3,6}.

L'évaluation des effets à long terme et tardifs doit commencer dès le diagnostic, et très certainement dès le début du traitement, comme le préconisent les lignes directrices et

les outils fondés sur des données probantes et endossées nationalement et internationalement, notamment par le Collège des médecins de famille du Canada, la *European Society of Medical Oncology* et l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO)²⁻⁴. Les effets doivent être anticipés et évités, lorsque cela est possible. Les signes et symptômes doivent être évalués cliniquement à l'aide d'instruments standardisés. Les stratégies de prise en charge doivent intégrer une éducation précoce, des techniques d'autogestion, ainsi que des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques. On doit tenir compte des comorbidités et de la polymédication, particulièrement répandues chez les personnes âgées (> 60 ans) qui représentent la majorité des cas de cancer du sein, car elles ont un impact sur les effets à long terme et tardifs^{1,4}.

Ci-dessous, nous examinerons les effets à long terme et tardifs sur la santé neuropsychiatrique, osseuse, reproductive et sexuelle des survivantes du cancer du sein. Nous nous sommes concentrés sur ces effets en raison de leur forte prévalence.

Santé neuropsychiatrique

Au moment du diagnostic, près d'une patiente sur quatre atteintes d'un cancer du sein présente un certain degré de déficit cognitif. Ce chiffre passe à 1 sur 3 pendant la chimiothérapie et jusqu'à 10 ans après celle-ci chez les survivantes du cancer du sein^{2,7,8}. Bien que la chimiothérapie soit la plus associée au déclin cognitif, des corrélations ont également été décrites avec la chirurgie, l'anesthésie, la radiothérapie et la thérapie endocrinienne². Le déclin cognitif secondaire au traitement est difficile à quantifier. Les études qui ont évalué ce phénomène présentent une hétérogénéité marquée au niveau des méthodologies, des paramètres d'évaluation et des périodes de suivis. Les caractéristiques des patients, notamment l'âge, le statut ménopausique, le niveau d'éducation et le quotient intellectuel, ajoutent à la complexité^{2,8}.

Les domaines cognitifs affectés par le cancer du sein et son traitement sont très variés. Ils comprennent la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire (en particulier à court terme), la conscience visuo-spatiale, le langage et la motricité⁷. L'impact peut être subtil ou grave, entraînant une détresse et une altération de la qualité de vie, ce qui perturbe la vie sociale, les relations, l'emploi et la sécurité financière^{2,3}.

Les évaluations des troubles cognitifs peuvent se faire à l'aide des données déclarées par le patient

Classe thérapeutique	Indication de traitement	Effets à long terme et tardifs notables
Chimiothérapie	Risque de récurrence plus élevé en fonction des caractéristiques clinicopathologiques et/ou du profil d'expression génétique	Effets généraux : <ul style="list-style-type: none"> • Troubles cognitifs • Neuropathie périphérique • Ostéoporose • Insuffisance ovarienne prématurée et infertilité • Risque accru de seconde tumeur maligne
<i>À base d'anthracycline</i>	Cancer du sein à risque plus élevé lié à la maladie triple négative et à une maladie RH+ avec ganglions axillaires +	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiotoxicité, y compris l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les arythmies
<i>Sans base d'anthracycline</i>	Lorsqu'un traitement à base d'anthracycline n'est pas indiqué ou contre-indiqué, par exemple, en cas de comorbidité cardiaque préexistante	<ul style="list-style-type: none"> • Effets généraux de la chimiothérapie
Traitement endocrinien	Maladie RH+	Effets généraux : <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) • Changements génito-urinaires de la ménopause (sécheresse vaginale et atrophie)
<i>Tamoxifène</i>	Femmes préménopausées	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatose hépatique • Thromboembolie veineuse • Risque accru de seconde tumeur maligne, plus spécifiquement de cancer de l'endomètre
<i>Inhibiteurs de l'aromatase</i>	Femmes préménopausées subissant une SFO pharmacologique (agoniste de la GnRH) ou chirurgicale (ovariectomie) Femmes postménopausées	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes musculosquelettiques • Ostéoporose
<i>Agonistes de la GnRH</i>	Femmes préménopausées nécessitant une SFO en raison du risque de récurrence plus élevé lié aux caractéristiques clinicopathologiques et/ou analyses du profil d'expression génique	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiotoxicité liée à l'hypertension et la dyslipidémie • Ostéoporose
Inhibiteurs des CDK 4/6	Maladie RH+ avec risque accru de récurrence lié à la taille de la tumeur, à la positivité des ganglions axillaires, au grade et/ou l'expression de Ki67	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité gastro-intestinale, en particulier la diarrhée chronique • Fatigue • Suppression de la moelle osseuse • Symptômes musculosquelettiques

Classe thérapeutique	Indication de traitement	Effets à long terme et tardifs notables
Inhibiteurs de la PARP	Mutation germinale du gène <i>BRCA1/2</i> avec risque accru de récurrence lié au statut des récepteurs, à taille de la tumeur, la positivité des ganglions axillaires et/ou de la maladie résiduelle après un traitement systémique néoadjuvant.	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Suppression de la moelle osseuse • Risque accru de seconde tumeur maligne, en particulier de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique
Thérapie ciblant HER2	Maladie HER2+	
<i>Trastuzumab</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Cardiotoxicité, y compris l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les arythmies
<i>Pertuzumab</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Cardiotoxicité, y compris l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les arythmies • Toxicité gastro-intestinale, en particulier la diarrhée chronique
<i>Nélatinib</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité gastro-intestinale, en particulier la diarrhée chronique • Fatigue
Régulateurs du métabolisme osseux	Femmes postménopausées (incluant les femmes préménopausées recevant une SFO), spécialement si risque accru de récurrence	Effets généraux : <ul style="list-style-type: none"> • Fractures atypiques du fémur • Ostéonécrose de la mâchoire • Hypocalcémie
<i>Biphosphonates</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité
<i>Dénosumab</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Effets généraux des régulateurs du métabolisme osseux

Tableau 1 : Thérapies systémiques disponibles pour le cancer du sein de stade précoce et leurs effets à long terme et tardifs notables^{3,6}; avec l'aimable autorisation de Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Abréviations : **CDK** : kinases dépendantes des cyclines; **GnRH** : hormone de libération de la gonadotrophine; **HER2** : récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain; **PARP** : poly (ADP-ribose) polymérase; **RH** : récepteur hormonal; **SFO** : suppression de la fonction ovarienne.

lui-même, de courts outils de dépistage cognitif et des tests neuropsychologiques standardisés. Les autodéclarations des patients sont subjectives et peuvent se traduire par des taux de prévalence plus élevés. Les problèmes cognitifs perçus ne nuisent toutefois pas nécessairement aux performances lors des évaluations cognitives objectives. La déclaration de troubles cognitifs ne doit pas être remise en question. Lorsque les inquiétudes des patientes

sont non validées par les professionnels de la santé; elles se sentent désemparées et sans soutien, avec une qualité de vie plus faible⁸. En présence d'une déficience cognitive identifiée, objectivement ou subjectivement, les facteurs contributifs réversibles, y compris la fatigue, la douleur, l'insomnie, l'anxiété, la dépression et les changements hormonaux liés à la ménopause, doivent être évalués^{2,7,8}.

Effets à long terme et tardifs	Thérapie contributive	Évaluation	Prise en charge
Santé neuropsychiatrique			
<i>Troubles cognitifs</i>	Les preuves les plus importantes concernent la chimiothérapie, mais des liens sont également signalés avec la chirurgie, la radiothérapie et la thérapie endocrinienne	Subjective: autodéclaration par le patient Objective: outils de dépistage cognitif courts et questionnaires neuropsychologiques Lorsque des troubles cognitifs sont identifiés de manière subjective ou objective, évaluer et traiter les facteurs contributifs réversibles.	Pharmacologique : données inconsistantes avec le modafinil Non pharmacologique : réhabilitation neurocognitive, incluant un entraînement cognitif en groupe
<i>Détresse, dépression et anxiété</i>	s.o.	Détresse : thermomètre de la détresse Dépression : questionnaire de santé du patient PHQ-9 Anxiété : questionnaire à 7 questions sur le trouble de l'anxiété GAD-7 Si la dépression est identifiée, évaluer les idées suicidaires	Pharmacologique : antidépresseurs et les anxiolytiques comme dans la population en général mais éviter les ISRS chez les patientes sous tamoxifène Non pharmacologique : psychothérapie
Santé osseuse			
<i>Ostéoporose et fractures</i>	Thérapie endocrinienne, en particulier les IA +/- SFO	<ul style="list-style-type: none"> Dépistage de facteurs de risques supplémentaires DEXA de base chez les femmes pré et postménopausées recevant des IA, et par la suite, tous les 2 ans sous traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Modifications du mode de vie, y compris un apport quotidien en calcium et vitamine D pour prévenir la perte osseuse Régulateurs du métabolisme osseux si ostéoporose diagnostiquée
Santé sexuelle et reproductive			
<i>Infertilité</i>	Chimiothérapie, en particulier les agents alkylants, à base de platine et les taxanes Traitement endocrinien met en pause les plans de grossesse	Discuter de la PF et orienter vers des spécialistes de la reproduction dès le diagnostic de cancer du sein chez les femmes en âge de procréer Discuter avec l'oncologue principal de la possibilité d'interrompre le traitement pour essayer de concevoir	La cryoconservation des ovaires et/ou des embryons est le standard de soins D'autres options de PF sont disponibles, notamment la cryoconservation du tissu ovarien et la suppression des hormones ovariennes
<i>Syndrome génito-urinaire de la ménopause</i>	Traitement endocrinien	Dépister les symptômes, notamment la sécheresse vaginale, les démangeaisons, les infections urinaires récurrentes et la dyspareunie	Éducation des patientes sur la nécessité d'éviter les irritants, l'utilisation régulière d'hydratants vaginaux non hormonaux et la lubrification non hormonale avant les rapports sexuels

Tableau 2 : Évaluation et prise en charge des principaux effets à long terme et tardifs chez les survivantes d'un cancer du sein.; avec l'aimable autorisation de Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Abréviations : DEXA : absorptiométrie biénergétique à rayons X; IA : inhibiteur de l'aromatase; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; PF : préservation de la fertilité; SFO : suppression de la fonction ovarienne.

La conduite à tenir lorsqu'une déficience cognitive est identifiée chez une survivante du cancer du sein est moins claire. L'ASCO conseille d'orienter la patiente vers une évaluation neurocognitive formelle et une rééducation, comprenant, le cas échéant, un entraînement cognitif en groupe. Les données en faveur d'un soutien pharmacologique par le modafinil, un stimulant non amphétaminique du système nerveux central, sont inconsistantes. Les prescripteurs doivent toutefois savoir que ces produits sont associés à plusieurs effets indésirables cardiovasculaires et psychiatriques².

Recevoir un diagnostic d'un cancer du sein est éprouvant, et les survivantes courent un risque plus élevé de souffrir de troubles de santé mentale que les femmes qui n'en ont pas. Les effets néfastes sur la santé mentale incluent la dépression, l'anxiété et le suicide⁹. Près d'une survivante du cancer du sein sur cinq peut être affectée pendant des années après le diagnostic. Les raisons expliquant les effets négatifs sur la santé mentale sont complexes, et comprennent notamment la morbidité due à d'autres effets à long terme et tardifs, les difficultés de réintégration dans les relations sociales, intimes et professionnelles, et les incertitudes quant à l'avenir. La peur d'une récurrence est une cause importante de détresse, de dépression et d'anxiété. Cette crainte peut être accentuée chez les personnes qui présentent un plus grand nombre de symptômes, un intervalle de temps plus court depuis le diagnostic et chez celles qui ont reçu une chimiothérapie². Les personnes atteintes d'un cancer du sein peuvent également présenter un risque plus élevé d'état de stress post-traumatique, de somatisation, de troubles bipolaires et de troubles obsessionnels-compulsifs. Ces résultats sont cependant étudiés moins fréquemment et, par conséquent, le niveau de preuve pour ces résultats est plus faible⁹.

Trois outils peuvent servir à détecter respectivement la détresse, la dépression et l'anxiété : le thermomètre de la détresse, le questionnaire de santé du patient PHQ-9 et le questionnaire à 7 questions sur le trouble de l'anxiété GAD-7. Une évaluation plus approfondie devrait être effectuée pour les patientes qui sont connues pour être les plus à risque, telles que les patientes qui sont jeunes, qui ont des comorbidités psychiatriques, qui ont un statut socio-économique faible ou qui sont sans emploi. Lorsque des scores élevés sont identifiés, une évaluation et une prise en charge plus poussées sont nécessaires. Les patientes souffrant de dépression doivent toujours

faire l'objet d'un dépistage pour la présence d'idées suicidaires².

Les personnes atteintes d'un cancer du sein qui connaissent des problèmes de santé mentale doivent être orientées vers des professionnels en santé mentale ou des spécialistes en oncologie psychosociale en fonction des ressources locales disponibles. Certaines stratégies pharmacologiques utilisées dans la population générale, comme les antidépresseurs et les anxiolytiques, sont appropriées chez les patientes touchées par un cancer du sein, à l'exception des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine chez les femmes sous tamoxifène, car leur efficacité est réduite dans ce groupe³. Les stratégies non pharmacologiques jouent également un rôle important. On peut envisager la psychothérapie, la pleine conscience, l'expression d'émotions positives, les interventions spirituelles, la thérapie de l'espoir et les interventions visant à donner un sens à la vie².

Santé osseuse

La perte osseuse se produit progressivement avec l'âge chez les femmes. La perte osseuse est plus marquée après la ménopause en raison du déficit en œstrogènes. Le recours à l'hormonothérapie accélère le rythme et l'ampleur de la perte osseuse, réduisant la densité minérale osseuse (DMO) et augmentant le risque de fracture, même après l'arrêt de la thérapie¹⁰. Les facteurs de risque concomitants, notamment les antécédents personnels ou familiaux de fractures, le manque d'activité physique, la consommation excessive d'alcool et le tabagisme, peuvent exacerber les effets². La perte de DMO est la plus importante (jusqu'à 11 % par an) chez les femmes préménopausées recevant des inhibiteurs de l'aromatase (IA) avec une suppression de la fonction ovarienne (SFO). La perte de DMO peut même atteindre jusqu'à 2 % par an chez les femmes recevant du tamoxifène, pourtant considéré comme un inhibiteur de la résorption osseuse¹¹. La perte de DMO doit également être prise en compte chez les femmes préménopausées présentant un risque d'insuffisance ovarienne prématurée à la suite d'une chimiothérapie et en cas d'utilisation de glucocorticoïdes². Chez les femmes ménopausées ne nécessitant pas de SFO, la perte osseuse et le risque de fracture sont les plus prononcés lors de l'utilisation d'IA. Prolonger le traitement avec un IA au-delà de cinq ans augmente encore davantage le risque de fracture; il est donc important d'en tenir compte¹⁰.

Les stratégies de prévention de la perte osseuse doivent être envisagées dès le diagnostic. Il convient de conseiller des modifications du mode de vie, comme l'activité physique, les exercices de mise en charge et l'arrêt du tabac et de l'alcool, bien que les preuves probantes soient limitées. Un apport quotidien en vitamine D (600 à 1 000 UI) et en calcium (1 200 mg) doit être encouragé et une supplémentation doit être envisagée². Ostéoporose Canada fournit des conseils sur l'évaluation de la santé osseuse chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui suivent un traitement endocrinien, qu'il reconnaît comme un médicament à haut risque. Les femmes ménopausées doivent faire l'objet d'un dépistage au moyen d'une ostéodensitométrie DEXA (absorptiométrie biénergétique à rayons X) de base au début du traitement par un IA, qui doit être répétée tous les deux ans pendant la durée du traitement. Ce dépistage est également justifié chez les femmes préménopausées recevant un IA et une SFO¹.

Certaines patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce reçoivent des régulateurs du métabolisme osseux en adjuvant afin de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la mortalité, comme indiqué dans le **Tableau 1**. En dehors de ce contexte, les régulateurs du métabolisme osseux, y compris les bisphosphonates et le dénosumab, sont largement réservés au traitement de l'ostéoporose. Ces agents ne sont utilisés de routine en prévention, compte tenu des risques de fractures atypiques du fémur, d'ostéonécrose de la mâchoire et dans le cas de l'arrêt du dénosumab, d'un effet rebond ostéoclastique^{2,10}.

Santé sexuelle et reproductive

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes canadiennes en âge de procréer¹. Bon nombre des thérapies systémiques utilisées dans le traitement du cancer du sein compromettent la fertilité et les espoirs de reproduction. Ceci a un impact négatif sur le bien-être des survivantes du cancer du sein. La chimiothérapie, en particulier les agents alkylants, la chimiothérapie à base de platine et les taxanes, sont gonadotoxiques et entraînent une insuffisance ovarienne prématurée ainsi que la stérilité. Les agents endocriniens, bien qu'ils ne soient pas gonadotoxiques en soi, obligent les femmes atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux positifs (RH+) à suspendre leur projet de grossesse pendant les 5 à 10 ans que dure le traitement. Il demeure un obstacle important

à l'accès, car la PF n'est pas financée publiquement au Canada.

La technologie de procréation assistée (TPA) avec cryoconservation des ovocytes ou des embryons demeure le standard de soins pour la PF chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avant le début du traitement. Grâce aux progrès thérapeutiques, la TPA peut commencer à n'importe quel moment du cycle menstruel, ce qui minimise les retards de traitement. De façon simplifiée, les gonadotrophines stimulent les ovaires pour qu'ils produisent plusieurs ovocytes matures, qui sont ensuite prélevés et fécondés pour produire des embryons, dans les cas où les spermatozoïdes sont disponibles. Dans le cas du cancer du sein RH+, pour lequel il convient d'éviter les taux élevés d'œstradiol, la stimulation ovarienne est réalisée à l'aide d'IA ou de tamoxifène. De cette façon, on réduit l'œstradiol circulant sans affecter le nombre d'ovocytes prélevés, leur maturation ou leur fécondation^{10,13}. La stimulation ovarienne est sûre dans le cancer du sein et ne compromet pas la récurrence ou la survie, même dans le cas d'un cancer du sein RH+¹⁴.

D'autres options de PF sont disponibles, notamment la cryoconservation du tissu ovarien et la préservation des hormones ovariennes. La cryoconservation du tissu ovarien peut être effectuée sans délai et ne nécessite pas de stimulation. Autrefois considérée comme expérimentale, elle permet de réaliser des taux de naissances vivantes d'environ 60 %. Ces données sont toutefois basées sur des patientes atteintes ou non d'un cancer¹⁵. De son côté, la préservation des hormones ovariennes implique l'administration simultanée d'une chimiothérapie et d'agonistes des récepteurs de la gonadotrophine (GnRH). Les ovaires sont réprimés par l'agoniste de la GnRH, ce qui les protège des effets gonadotoxiques de la chimiothérapie. Les données probantes en faveur de l'utilisation des agonistes des récepteurs de la GnRH proviennent en grande partie de femmes souffrant d'autres causes d'insuffisance ovarienne prématurée et visent à réduire les risques à long terme pour la santé osseuse et cardiovasculaire. Certaines données indiquent que l'utilisation des agonistes des récepteurs de la GnRH dans le cancer du sein réduit le risque d'insuffisance ovarienne prématurée et améliore les taux de grossesse, mais ces données sont limitées. L'ASCO continue de déconseiller cette approche et de plutôt utiliser des méthodes de PF ayant fait leurs preuves^{13,16}.

Bien que nous reconnaissons que la grossesse et la tentative de concevoir sont des considérations importantes pour les jeunes survivantes du cancer

du sein, la discussion de la probabilité de cette grossesse, des résultats de reproduction et de la sécurité maternelle dépasse le cadre de cet article. Nous insistons cependant sur le fait que les jeunes survivantes du cancer du sein peuvent tomber enceintes, mais qu'une consultation étroite avec l'oncologue principal de la patiente est nécessaire. Plusieurs de nos traitements systémiques sont tératogènes et des périodes sans traitement (*washouts*) sont nécessaires. Il existe des directives claires pour la chimiothérapie (12 mois), le trastuzumab (7 mois) et le tamoxifène (3 mois), mais moins de renseignements sont disponibles pour le pertuzumab, les inhibiteurs des CDK 4/6 et les inhibiteurs de la PARP¹⁷. En ce qui concerne l'hormonothérapie, l'étude déterminante POSITIVE a montré que des interruptions de traitement allant jusqu'à 2 ans, pendant lesquelles les jeunes femmes peuvent essayer de concevoir, ne détériorent pas les résultats à court terme du cancer du sein (intervalle sans cancer du sein et survie sans rechute à distance). Compte tenu de l'histoire naturelle du cancer du sein RH+, qui se caractérise par des récurrences tardives, un suivi à long terme est nécessaire pour déterminer en toute sécurité, si et comment, les interruptions de traitement influencent les taux de rechute et la survie¹⁸.

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) compromet également la santé sexuelle des survivantes du cancer du sein. Largement lié à l'hormonothérapie, il est également observé chez les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée à la suite d'une chimiothérapie. Le SGUM est causé par la suppression des œstrogènes à des niveaux inférieurs à ceux naturellement attendus après la ménopause. L'atrophie vaginale et vulvaire secondaire à l'hypo-œstrogénie entraîne une sécheresse qui peut provoquer des démangeaisons et des brûlures, ainsi qu'un risque accru d'infections urinaires et de dyspareunie. Si elle n'est pas traitée, une sténose et un raccourcissement du vagin peuvent se développer. Les conséquences néfastes du SGUM sur le bien-être de la survivante ne peuvent être sous-estimées et constituent une cause importante d'inobservance thérapeutique¹⁰.

L'éducation des patientes est essentielle pour la prise en charge du syndrome génito-urinaire de la ménopause, car des stratégies simples peuvent s'avérer utiles. Il est suggéré d'éviter les produits irritants, comme les nettoyants féminins, les lingettes à base d'alcool et les agents topiques contenant des parfums artificiels, des parabènes, du pétrole, du propylène glycol et de la glycérine. Les crèmes hydratantes et les lubrifiants non

hormonaux doivent être recommandés, sachant que les patientes ont souvent besoin de plus d'information sur leurs utilisations spécifiques. Les hydratants vaginaux non hormonaux doivent être utilisés régulièrement et appliqués sur les muqueuses vaginales et vulvaires au moins trois fois par semaine. Les émollients simples comme l'huile de coco, peuvent suffire, mais les agents contenant de l'acide hyaluronique sont également avantageux. Une utilisation régulière est essentielle pour obtenir des effets bénéfiques. Avant les rapports sexuels, il est bénéfique d'appliquer également des lubrifiants non hormonaux. L'utilisation de lubrifiants à base de silicone est encouragée, mais les versions à base d'eau sont aussi acceptables. Si la dyspareunie reste problématique, il faut envisager une sténose et un raccourcissement du vagin. Si l'examen physique le révèle, il convient d'encourager la thérapie physique du plancher pelvien et l'utilisation d'un dilateur vaginal au moins trois fois par semaine. Là encore, la régularité est essentielle. Le rôle des hydratants hormonaux, en particulier les préparations à base d'estradiol ou de déhydroépiandrosterone, reste une source de débat permanent, en raison des craintes concernant l'absorption systémique. Des inquiétudes ont récemment été ravivées en raison de données publiées suggérant un risque accru de récurrence lorsqu'elles sont utilisées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+¹⁹. Un conseil attentif est justifié pour les femmes chez qui les stratégies non hormonales ont échoué, et pour qui les crèmes hydratantes hormonales sont envisagées¹⁰.

Bien que le SGUM contribue au dysfonctionnement sexuel et à une perturbation de la vie sexuelle chez les survivantes du cancer du sein, il existe d'autres complexités liées à la diminution de la libido, aux problèmes d'excitation, à la perte de sensibilité sexuelle de la peau et aux problèmes d'orgasme qui n'affectent pas seulement les femmes sous traitement endocrinien. En effet, la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie contribuent également au problème, et de nombreuses survivantes du cancer du sein en sont affectées. L'ASCO conseille d'orienter les patients vers des interventions telles que le soutien psychoéducatif, la thérapie de groupe, la psychothérapie intensive et la consultation conjugale ou la consultation auprès d'un ou d'une sexologue².

Adhésion thérapeutique

L'évaluation et la gestion des effets à long terme et tardifs sont essentielles, car elles

influencent l'adhésion au traitement. Dans le cancer du sein de stade précoce, l'observance est particulièrement problématique avec l'hormonothérapie adjuvante, et ce, malgré des bénéfices avérés en termes de réduction du taux de récurrence (d'environ 50 % au cours des 10 premières années) et d'amélioration de la survie (d'environ 30 % au cours des 15 premières années) dans la maladie à RH+²⁰. Un tiers des patientes recevant une hormonothérapie ne sont pas adhérentes à leur traitement. De plus, l'adhésion thérapeutique diminue au fil du temps, soit d'environ 25 % entre la première et la cinquième année. Ces réductions de l'adhésion sont observées avec tous les agents endocriniens, mais l'inobservance est plus élevée avec le tamoxifène qu'avec les IA. Ce sont donc les survivantes du cancer du sein préménopausées qui sont les plus touchées²¹.

L'inobservance est difficile à quantifier. Les cliniciens s'appuient souvent sur les déclarations des patients eux-mêmes, une mesure dont il a été prouvé qu'elle surestimait l'adhésion thérapeutique. Dans une étude prospective mesurant la détection sérique du tamoxifène chez environ 1 200 femmes préménopausées, l'inobservance biochimique à un an était de 16 %. Ce sous-groupe présentait déjà des résultats comparatifs inférieurs pour le cancer du sein, indépendamment d'autres facteurs pronostiques, après un suivi médian de seulement deux ans⁵. De nombreuses femmes préménopausées reçoivent en plus une SFO, ce qui augmente la toxicité. Cet ajout au tamoxifène augmente les symptômes vasomoteurs, tandis que l'ajout aux IA accroît les troubles de la santé musculosquelettique et sexuelle. La manière dont cette augmentation de la toxicité contribue à l'inobservance du traitement n'est pas claire. Il est certain que dans les essais cliniques marquants SOFT/TEXT, l'arrêt précoce du traitement était d'environ 20 % chez les patientes des trois groupes de traitement, à savoir : le tamoxifène seul, le tamoxifène avec la SFO et l'exémestane (IA) avec la SFO²².

Le paysage thérapeutique du cancer du sein de stade précoce évolue. Notamment, l'inhibition des CDK 4/6 pendant deux à trois ans est associée à un traitement endocrinien adjuvant dans les cas de cancer du sein RH+. Ce traitement est approuvé actuellement par Santé Canada uniquement pour les patientes présentant un risque de récurrence prédéfini plus élevé. L'accès à ce traitement pourrait s'élargir dans les années à venir. Dans l'essai monarchE, l'ajout de l'abémaciclib (un inhibiteur des CDK 4/6) à un traitement endocrinien a augmenté les effets indésirables de grade ≥ 3 et le taux d'arrêt

du traitement²³. Malgré l'évolution des traitements, les avantages en termes de résultats spécifiques au cancer du sein ne seront pas obtenus dans le contexte du monde réel si les patientes sont inobservantes au traitement en raison des effets à long terme et tardifs.

Conclusion

Alors que le taux de survie à 5 ans du cancer du sein atteint 89 %, les prestataires de soins de santé ont plus que jamais l'obligation de reconnaître les expériences et les besoins en matière de soins des survivantes du cancer du sein. La survie des patientes atteintes d'un cancer du sein constitue un domaine complexe des soins en cancérologie qui commence au moment du diagnostic. Elle comprend l'évaluation de la récurrence de la maladie, le dépistage des tumeurs malignes secondaires, la promotion de la santé et la gestion des effets à long terme et tardifs des traitements reçus. Les effets à long terme et tardifs nuisent à la qualité de vie et contribuent à l'inobservance du traitement. Il est donc essentiel de les prendre en compte.

Les troubles cognitifs sont antérieurs au diagnostic de cancer du sein pour 1 patiente sur 4. Ces troubles peuvent s'aggraver pendant le traitement et perdurer de nombreuses années après. Malgré le fait que les patients déclarent eux-mêmes des troubles cognitifs à des taux plus élevés après la thérapie que ceux détectés par des mesures objectives, leurs présences ne doit pas être remise en question, car cela dévalorise la patiente et compromet sa qualité de vie. Les survivantes du cancer du sein courent un plus grand risque de souffrir de problèmes de santé mentale que les personnes qui n'ont pas de cancer. Ces problèmes incluent la détresse, la dépression, l'anxiété et le suicide. Des outils de dépistage validés sont disponibles et doivent être utilisés pour s'assurer que les patients recevront les thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques nécessaires.

La santé osseuse est nettement compromise par le traitement endocrinien, qui augmente le taux et l'ampleur de la perte de DMO, ce qui accroît le risque fracturaire. Le risque est le plus élevé avec les IA. Les prescripteurs doivent être particulièrement attentifs en cas de coadministration avec la SFO, et envisager une prolongation du traitement au-delà de cinq ans. Les données probantes concernant les stratégies de modification du mode de vie sont limitées, mais elles devraient être encouragées pour prévenir la perte de DMO. Les régulateurs du métabolisme osseux ne doivent

être utilisés que pour traiter (et non pour prévenir) l'ostéoporose, car cette thérapie peut également perturber la santé osseuse.

La chimiothérapie est gonadotoxique et le traitement endocrinien perturbe les plans de reproduction pendant les années de traitement. Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes en âge de procréer, et la PF doit être discutée avant le début du traitement. Les patientes doivent être orientées vers des spécialistes de la reproduction, même si elles sont ambivalentes, sachant qu'au Canada, les contraintes financières sont un obstacle à la poursuite de la PF. Il est important de ne pas sous-estimer l'impact du SGUM sur la fonction sexuelle. Demandez aux patientes si elles présentent des symptômes et informez-les qu'il existe des stratégies simples qui, utilisées régulièrement, peuvent s'avérer efficaces.

Les effets à long terme et tardifs contribuent à la non-adhésion au traitement. Cet aspect est particulièrement important dans le cas du traitement endocrinien, car malgré les preuves solides de la réduction du risque de récurrence et de l'amélioration de la survie, de nombreuses patientes ne s'y conforment pas. La non-adhésion augmente au fil du temps. Bien qu'il n'y ait actuellement aucune preuve suggérant que la non-adhésion au traitement augmente avec l'ajout de la SFO, il a été démontré que l'ajout des inhibiteurs des CKD 4/6 augmentent l'arrêt du traitement. Les avancées thérapeutiques ne se traduiront pas par une amélioration des résultats spécifiques au cancer du sein dans la vie réelle si les toxicités à long terme ne sont pas évaluées et traitées; ce qui est crucial pour des soins efficaces aux survivantes atteintes.

Autrice correspondante :

Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Courriel : nancy.a.nixon@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires de conférencier : AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Seagen, Knight, Merck, Novartis;
Soutien à la recherche : AstraZeneca, Pfizer

Références :

- Brenner DR, Poirier A, Woods RR, Ellison LF, Billette JM, Demers AA, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Can Med Assoc J.* 2022 May 2;194(17):E601-7.
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2016 Feb 20;34(6):611-35.
- Wilkinson AN, Boutet CE. Breast Cancer Survivorship Tool: Facilitating breast cancer survivorship care for family physicians

- and patients. *Can Fam Physician.* 2020 May;66(5):321-6.
- Vaz-Luis I, Masiero M, Cavalletti G, Cervantes A, Chlebowski RT, Curigliano G, et al. ESMO Expert Consensus Statements on Cancer Survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Annals of Oncology.* 2022 Nov;33(11):1119-33.
- Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, et al. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *Journal of Clinical Oncology.* 2020 Aug 20;38(24):2762-72.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries. 2023. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.
- Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology.* 2021 May 2;30(5):635-48.
- Whittaker AL, George RP, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Feb 8;12(1):2135.
- Carreira H, Williams R, Müller M, Harewood R, Stanway S, Bhaskaran K. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2018 Dec 1;110(12):1311-27.
- Lambertini M, Arecco L, Woodard TL, Messelt A, Rojas KE. Advances in the Management of Menopausal Symptoms, Fertility Preservation, and Bone Health for Women With Breast Cancer on Endocrine Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2023 May;(43).
- Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body JJ, Hadji P, Zillikens MC. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol.* 2021 Jun;28:100355.
- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can Med Assoc J.* 2010 Nov 23;182(17):1864-73.
- Oktay K, Harvey BE, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018 Jun;14(6):381-5.
- Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction.* 2022 May 3;37(5):954-68.
- Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reproductive Sciences.* 2017 Aug 1;24(8):1111-20.
- Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 2015 Mar 5;372(10):923-32.
- Perachino M, Poggio F, Arecco L, Blondeaux E, Spinaci S, Marrocco C, et al. Update on Pregnancy Following Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *The Cancer Journal.* 2022 May;28(3):176-82.
- Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023 May 4;388(18):1645-56.
- Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlersen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2022 Oct 6;114(10):1347-54.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2011 Aug;378(9793):771-84.
- Yusuf I, Mohd Tahir NA, Hatah E, Mohamed Shah N. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *The Breast.* 2022 Apr;62:22-35.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018 Jul 12;379(2):122-37.
- Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):77-90.